

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung im
Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin WBex
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. U. Pohl

**Effekte der Beatmung mit reinem Sauerstoff auf die
Überlebensrate und die Gewebeoxygenierung bei
schwerem hämorrhagischen Schock**

**Eine tierexperimentelle Studie am narkotisierten
Hausschwein**



Jasmin Blum

Ulm

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung im
Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin WBex
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. U. Pohl

**Effekte der Beatmung mit reinem Sauerstoff auf die
Überlebensrate und die Gewebeoxygenierung bei
schwerem hämorrhagischen Schock**

**Eine tierexperimentelle Studie am narkotisierten
Hausschwein**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jasmin Blum

aus Ulm

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Habler

Mitberichterstatter: PD Dr. med. M. Rehm

Prof. Dr. med. C. Lackner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Meier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR,

FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks	6
1.2 Therapie des hämorrhagischen Schocks	7
1.3 Konzept der hyperoxischen Beatmung	9
2 Formulierung von Fragestellungen und Hypothesen	13
2.1 Fragestellungen	13
2.2 Hypothesen	13
3 Versuchsprotokoll	15
4 Material und Methoden	18
4.1 Versuchstiere	18
4.2 Anästhesie und Beatmung	18
4.3 Katheterimplantation	20
4.4 Laborchemische Untersuchungen	20
4.5 Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks (tpO ₂)	21
4.5.1 Eichung der MDO-Elektrode	22
4.5.2 Präparation des Musculus rectus abdominis	23
4.5.3 tpO ₂ -Messung	23
4.6 Messung des Sauerstoffverbrauchs (VO ₂) und der kumulativen O ₂ -Schuld	24
4.6.1 Deltatrac II Monitor	24
4.7 Zielgrößen	27
4.7.1 Hämodynamik	27
4.7.2 Sauerstofftransport	28

4.7.3 Gewebeoxygenierung	31
4.7.3.1 Globale Gewebeoxygenierung	31
4.7.3.2 Gewebeoxygenierung des Skelettmuskels	31
4.8 Statistische Datenverarbeitung	32
4.8.1 Allgemeine Auswertung	32
4.8.2 Statistische Auswertung des tpO ₂	33
5 Ergebnisse	34
5.1 Überlebensrate	34
5.2 Messzeitpunkt Baseline	35
5.3 Messzeitpunkt Schock	37
5.3.1 Hämodynamik	37
5.3.2 Sauerstofftransport	38
5.3.3 Gewebeoxygenierung	39
5.4 Messzeitpunkt Volumentherapie	41
5.4.1 Hämodynamik	41
5.4.2 Sauerstofftransport	43
5.4.3 Gewebeoxygenierung	46
6 Diskussion	50
6.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	50
6.2 Diskussion der Methoden	51
6.2.1 Versuchsprotokoll	51
6.2.2 Tiermodell	52
6.2.3 Schockmodell	53
6.2.4 Anästhesie	57

6.2.5 Wahl des Volumenersatzmittel	58
6.3 Diskussion der Meßmethoden	60
6.3.1 Sauerstofftransport	60
6.3.2 Gewebeoxygenierung	60
6.3.2.1 Globale Parameter der Gewebeoxygenierung	61
6.3.2.2 Lokale Gewebeoxygenierung	61
6.4 Diskussion der Ergebnisse	64
6.4.1 Beurteilung der HV in der Literatur	65
6.4.2 Effekte der HV auf die Mikrozirkulation	68
6.4.3 Effekte der HV auf die Gewebeoxygenierung	72
6.4.4 Effekte der Kombination HV und Volumentherapie ..	73
6.5. Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis	78
7 Zusammenfassung	80
8 Literaturverzeichnis	83
9 Abkürzungsverzeichnis	95
10 Lebenslauf	98

1 Einleitung

Der hämorrhagische Schock infolge ausgedehnter, traumatisch bedingter Blutverluste ist die häufigste Todesursache bei Personen im Alter von 15 bis 45 Jahren [41], und es scheint als würde die Prävalenz in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen. Trotz zahlreicher neuer Therapiekonzepte hat sich die Überlebensrate des schweren hämorrhagischen Schocks in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant verbessern lassen [2].

1.1 Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks

Ausgedehnte Blutverluste führen über die Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens zu einem Abfall des ventrikulären Schlagvolumens und damit einer Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV). Die Folge ist ein Abfall des aortalen Blutdrucks, der von den Barorezeptoren im Karotissinus und im Aortenbogen registriert wird. Über den Barorezeptorreflex wird eine sympathikoadrenerge Gegenregulation ausgelöst [85]. Diese besteht in der Aktivierung der sympathischen Herz- und Gefäßinnervation durch postganglionäre Noradrenalinfreisetzung sowie in einer maximalen Stimulation des Nebennierenmarks [75].

In der peripheren Gefäßstrombahn (Haut, Muskulatur, Splanchnikusgebiet) führt diese sympathikoadrenerge Reaktion zur Konstriktion von Arteriolen und Venolen, während die Kapillarsysteme von Herz, Lunge und Gehirn hiervon weitgehend ausgenommen bleiben. Konsequenz ist die Zentralisation des Blutkreislaufes: auf Kosten einer Minderperfusion der Peripherie wird die Durchblutung der lebenswichtigen Organe (Herz, Gehirn) aufrechterhalten. Solange deren Perfusion durch die beschriebene Kreislaufzentralisation gewährleistet ist, besteht das Stadium des kompensierten Schocks [85].

Die periphere Minderdurchblutung führt zu einer progredienten Hypoxie der Gewebe. Hieraus folgen lokale Azidose und Elektrolytverschiebungen, und die Empfindlichkeit der α -Adrenozeptoren der präkapillären Arteriolen nimmt ab [4]. Der somit resultierenden arteriolen Vasodilatation steht eine fortbestehende Konstriktion der postkapillären Venolen gegenüber („Schockspezifische Vasomotion“) [76]. Zu diesem Zeitpunkt beginnt das Stadium des dekompensierten Schocks, da aufgrund dieser arteriolen Vasodilatation die o.g. Kreislaufzentralisation nicht mehr aufrechterhalten werden kann [85].

Durch die gleichzeitige Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren kommt es zu einer Umkehr des Filtrationsgradienten. Die Folge hiervon sind Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen in das Interstitium sowie die Ausbildung eines interstitiellen Ödems [75]. Es kommt zur intravasalen Hämokonzentration mit Anstieg der Blutviskosität und der Bildung „geldrollenförmiger“ Erythrozytenaggregate. Die Verteilung des Blutflusses wird infolgedessen heterogen, d.h. die Mikrozirkulation dissoziiert in komplette Stasebezirke und Bereiche mit hohem Blut- bzw. Plasmafluss [79].

Der Begriff Mikrozirkulation umfasst die präkapillären Arteriolen, die Kapillaren und die postkapillären Venolen, also die Gefäßabschnitte in welchen der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe stattfindet [77]. Wegen der beschriebenen Mikrozirkulationsstörung verschlechtern sich Perfusion und Oxygenierung der Gewebe. Durch den Schock entsteht eine akute, nicht oder nur kurzfristig kompensierbare Störung des Gleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und aktuellem Sauerstoffbedarf vor allem auf zellulärer Ebene [60]. Der somit im Gesamtorganismus kumulierende Sauerstoffmangel wird als Sauerstoffschuld (O_2 -Schuld) bezeichnet [21].

1.2 Therapie des hämorrhagischen Schocks

Die initiale Therapie des hämorrhagischen Schocks besteht in der Infusion von kristalloiden und kolloidalen Lösungen [75]. Ziel ist die Normalisierung des zirkulierenden intravasalen

Volumens, die Folge ist die Verdünnung sämtlicher im Blut vorhandenen Bestandteile, eine sogenannte Hämodilution mit Abnahme von Hämatokrit und Blutviskosität. Hierdurch werden die rheologischen Eigenschaften des Blutes verbessert [75], und es kommt zu einer peripheren Vasodilatation und zur Absenkung des systemischen Gefäßwiderstandes [29]. In der Mikrozirkulation nimmt die Anzahl der perfundierten Kapillaren wieder zu, und die Roleaux-Formationen der Erythrozyten verschwinden, was als Abschwächung der Mikrozirkulationsstörung gewertet werden kann [77]. Aufgrund dieser Veränderungen wird der venöse Rückfluss zum Herzen verbessert, was zu einer unmittelbaren Steigerung des HZV führt. Gleichzeitig wird der Blutfluss zu den Organsystemen, deren Perfusion infolge der Zentralisation des Blutkreislaufes gedrosselt war, wieder normalisiert [59].

Die Folge der Volumentherapie ist eine Verdünnungsanämie, die mit einem Abfall des Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration einhergeht. Die Ausprägung der Verdünnungsanämie ist abhängig vom Ausmaß des Blutverlustes und der Menge der infundierten zellfreien Lösungen.

Durch die Verdünnungsanämie sinkt der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2), der unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich von der Hämoglobinkonzentration und der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins abhängt:

$$CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1,34) + (paO_2 \times 0,0031)$$

- CaO_2 : arterieller Sauerstoffgehalt
- Hb : Hämoglobinkonzentration
- SaO_2 : Sättigungsgrad des Hämoglobins im arteriellen Blut
- 1,34 : Hüfner Zahl
- paO_2 : arterieller Sauerstoffpartialdruck
- 0,0031 : Löslichkeitskonstante des Sauerstoffs im Plasma

Das Sauerstoffangebot an die Gewebe (DO_2) setzt sich zusammen aus der CaO_2 und dem HZV [38]:

$$DO_2 = HZV \times CaO_2$$

DO_2 : Sauerstoffangebot an die Gewebe

HZV : Herzzeitvolumen

CaO_2 : arterieller Sauerstoffgehalt

Der durch die Verdünnungsanämie entstandene Abfall der CaO_2 kann zu einem gewissen Grade durch einen Anstieg des HZV und durch eine gesteigerte Sauerstoffausschöpfung kompensiert werden. Fällt allerdings die DO_2 unter den Sauerstoffbedarf der Gewebe, dann droht nun dilutionsbedingt eine Gewebhypoxie. Soll diese Gewebhypoxie verhindert werden, dann muss die DO_2 wieder angehoben werden. Da zu diesem Zeitpunkt ein weiterer Anstieg des HZV nicht möglich ist, ist in aller Regel eine Anhebung der DO_2 nur durch eine Erhöhung der CaO_2 durch die Transfusion von Erythrozyten möglich.

1.3 Konzept der hyperoxischen Beatmung

Im Notfall kann die Transfusion von Erythrozyten allerdings entweder gänzlich unmöglich oder zumindest nur zeitlich verzögert realisierbar sein. Aus diesem Grund muss bis zur Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten die Gewebeoxygenierung durch alternative Maßnahmen aufrechterhalten werden.

Da sich der CaO_2 des Blutes aus dem an Hämoglobin gebundenen und dem physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff zusammensetzt, kann der CaO_2 des Blutes nicht nur durch die Transfusion von Erythrozyten, sondern auch durch die Erhöhung des paO_2 durch Beatmung mit reinem Sauerstoff (sog. hyperoxische Beatmung, HV, FiO_2 1.0) gesteigert werden.

Ziel dieses Vorgehens ist die Erhöhung der absoluten Menge des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffs, und damit eine Steigerung der CaO_2 , eine sogenannte Hyperoxämie.

Aus diesen theoretischen Überlegungen ist es möglich, durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff im Rahmen einer kritischen Verdünnungsanämie den erniedrigten CaO_2 wenigstens zum Teil zu kompensieren, um so einen zusätzlichen Sicherheitsbereich für die Gewebeoxygenierung zu schaffen.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Beatmung mit reinem Sauerstoff möglicherweise auch negative Folgen haben kann.

Seit der Entdeckung des Sauerstoffs durch Joseph Priestley im Jahre 1774 ist nicht nur dessen Nutzen als wertvolles Medikament, sondern auch seine Toxizität bekannt. Entgegen der Ansicht, dass Sauerstoff beim kritisch kranken Patienten Zellen vor Schädigungen schützt, deutet eine Vielzahl von Erkenntnissen darauf hin, dass molekularer Sauerstoff für etliche Zellschäden verantwortlich ist, die im Rahmen der Therapie einer akuten Gewebhypoxie auftreten.

Besonders betroffen ist hiervon die Lunge, die dem höchsten pO_2 ausgesetzt ist. Studien an gesunden Freiwilligen zeigten, dass es bereits nach einer 6-stündigen Inspiration von reinem Sauerstoff zu einer Tracheobronchitis, und damit einhergehend einer Verschlechterung der Lungenfunktion kommt. Aber auch Augen und zentrales Nervensystem zeigen spezifische Veränderungen nach längerfristiger Inhalation von reinem Sauerstoff [94].

Ab welcher inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und Expositionsdauer es zu einer Zellschädigung kommt variiert interindividuell und auch von Spezies zu Spezies. Darüberhinaus beeinflussen Alter, Ernährungszustand, zugrunde liegende Erkrankungen und die Einnahme bestimmter Medikamente die Toxizität einer längerfristigen Applikation von Sauerstoff.

Eine weitere Nebenwirkung der HV ist ihr Einfluss auf den arteriolen Vasotonus. Die Beatmung mit reinem Sauerstoff führt zu einer arteriolen Konstriktion, und als Folge hiervon zu einer Abnahme der funktionellen Kapillardichte. Darüber hinaus kommt es zu einer Umverteilung und Heterogenisierung des mikrovaskulären Blutflusses; neben weitgehend normal perfundierten Gewebebezirken werden zunehmend Bereiche mit stark reduzierter Mikroperfusion beobachtet. Überraschenderweise fehlt bis heute der Nachweis, dass durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff die DO_2 signifikant gesteigert werden kann: in sämtlichen Studien blieb während Hyperoxämie die DO_2 unverändert [35, 52].

Es überrascht daher nicht, dass die Effekte der HV als alleinige Therapieoption des hämorrhagischen Schocks kontrovers beurteilt werden:

In mehreren vorausgehenden Studien, in denen untersucht wurde, wie sich die Beatmung mit reinem Sauerstoff auf das Überleben im hämorrhagischen Schock auswirkt, konnte keine Verbesserung von Überlebensrate oder Überlebenszeit nachgewiesen werden [55, 99, 100, 63].

Im Gegensatz hierzu stehen Untersuchungen bei moderater und extremer normovolämischer Anämie, in denen nachgewiesen werden konnte, dass durch HV eine bereits bestehende Gewebehypoxie reduziert werden kann, und dass HV sowohl bei moderater als auch extremer normovolämischer Anämie Sauerstofftransport, Gewebeoxygenierung und Überlebensrate signifikant verbessern kann [33, 34, 52, 71].

Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Ergebnissen könnte in den unterschiedlichen Kompensationsmechanismen des hämorrhagischen Schocks, und einer akuten normovolämischen Anämie liegen.

Während im schweren hämorrhagischen Schock die Kombination aus hyperoxischer arteriolen Konstriktion und schockbedingter peripherer Minderperfusion die Gewebeperfusion derart einzuschränken scheinen, dass die zusätzliche Menge physikalisch

im Plasma gelösten Sauerstoffs keinen positiven Einfluss auf die Überlebensrate haben kann, treten diese Effekte im Rahmen einer akuten Anämie mit verbesserter mikrozirkulatorischer Perfusion nicht auf.

In der Regel wird ein hämorrhagischer Schock nicht allein durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff therapiert; üblicherweise wird das verlorene Blutvolumen wenigstens teilweise durch die Infusion von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen ersetzt. Hierbei kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Verdünnungsanämie, die zumindest theoretisch den Einfluss der hyperoxischen Konstriktion abschwächen sollte.

Ob eine Kombination aus der Beatmung mit reinem Sauerstoff und teilweiser Substitution des verlorenen intravasalen Volumens mit azellulären Infusionslösungen – also Induktion einer Verdünnungsanämie – zu einer Verbesserung der Überlebensrate des schweren hämorrhagischen Schocks führt, war bis dato nicht untersucht worden.

2 Formulierung von Fragestellungen und Hypothesen

In einem tierexperimentellen Modell wurde das Szenario eines schweren, letalen hämorrhagischen Schocks simuliert. Der simulierte Blutverlust wurde entweder durch alleinige intravenöse Volumentherapie oder durch eine Kombination aus Volumentherapie und zusätzlicher Beatmung mit reinem Sauerstoff therapiert.

Nach Abschluss der Volumentherapie wurden die Tiere also entweder weiter mit Raumluft, oder mit reinem Sauerstoff beatmet, und ohne jede weitere Intervention für bis zu 6 Stunden beobachtet.

2.1 Fragestellungen

Unsere Fragestellungen lauteten:

- 1. Kann die Überlebensrate des schweren hämorrhagischen Schocks durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff als zusätzliche Maßnahme zur azellulären Volumentherapie verbessert werden?*
- 2. Führt die Beatmung mit reinem Sauerstoff in dieser Situation zu einer Verbesserung des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung?*

2.2 Hypothesen

Unsere Hypothesen zu den obengenannten Fragestellungen lauteten:

- 1. Durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff kann die Überlebensrate nach azellulärer Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks verbessert werden.*

- 2. Durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff kann die absolute Menge des physikalisch im Plasma gelöstem Sauerstoffs und somit der Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffs an der DO_2 erhöht werden. Hierdurch kommt es zu einer Verbesserung der Gewebeoxygenierung.*

3 Versuchsprotokoll

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde das Modell des gesunden Hausschweins in Allgemeinanästhesie gewählt.

Nach Einleitung der Narkose und Katheterimplantation sowie einer 60-minütigen Stabilisierungsphase wurden die Ausgangswerte sämtlicher untersuchter Parameter aufgezeichnet (Messzeitpunkt: Baseline, BL). Im Anschluss daran wurde ein hämorrhagischer Schock durch pumpenkontrollierten Blutentzug mit 3 ml/kg/min (Harvard '33' Syringe Pump, Harvard Apparatus Inc., South Natick, Massachusetts, USA) induziert, wobei soviel Blut entzogen wurde, bis der mittlere aortale Blutdruck (MAP) auf Werte zwischen 35-40 mmHg abgesunken war. Das gesamte entzogene Blut wurde in Transfusionsbeuteln gesammelt. Für die Dauer von einer Stunde wurde der MAP durch adaptierten Blutentzug auf Werte zwischen 35-40 mmHg eingestellt, sank der MAP auf Werte unter 35 mmHg wurde das entzogene Blut teilweise retransfundiert bis der Ziel-MAP von 35-40 mmHg wieder erreicht wurde. Am Ende der Schockphase wurde eine zweite Messung durchgeführt (Messzeitpunkt: Schock, S). Anschließend wurde das während des Schocks entzogene Plasmavolumen durch die gleiche Menge Hydroxyethylstärke (HAES 6% 200 000/0.5, Braun, Melsungen, Deutschland) ersetzt. Die Menge des an Hydroxyethylstärke infundierten Volumens wurde wie folgt berechnet:

$$V_{\text{inf}} = V_{\text{plasma}} = V_{\text{ges}} \times (1 - \text{Hkt})$$

- V_{inf} : Volumen des infundierten HAES
- V_{plasma} : Volumen des entzogenen Plasmas
- V_{ges} : Gesamtvolumen des entzogenen Blutes
- Hkt : Hämatokrit des entzogenen Blutes

Unmittelbar nach der Volumensubstitution fand die dritte Datenaufnahme statt (Messzeitpunkt: Volumentherapie, R).

Anschließend wurden die Versuchstiere randomisiert einer der beiden Versuchsgruppen zugeordnet und entweder weiterhin mit Raumluft (Gruppe 0.21, G 0.21) oder mit 100% Sauerstoff (Gruppe 1.0, G 1.0) beatmet und jeweils für einen Zeitraum von 6 Stunden beobachtet. Während dieses 6-stündigen Beobachtungszeitraum wurden alle 15 Minuten die Parameter der Hämodynamik, des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung aufgezeichnet. Abgesehen von der standardisierten Infusion einer Kochsalzlösung zum Ersatz von insensiblen Flüssigkeitsverlusten fanden keine weiteren Interventionen statt. Nach der letzten Datenaufnahme wurden die Tiere, die den Beobachtungszeitraum überlebt hatten, durch eine intrakardiale Injektion von Kaliumchlorid (KCL) getötet.

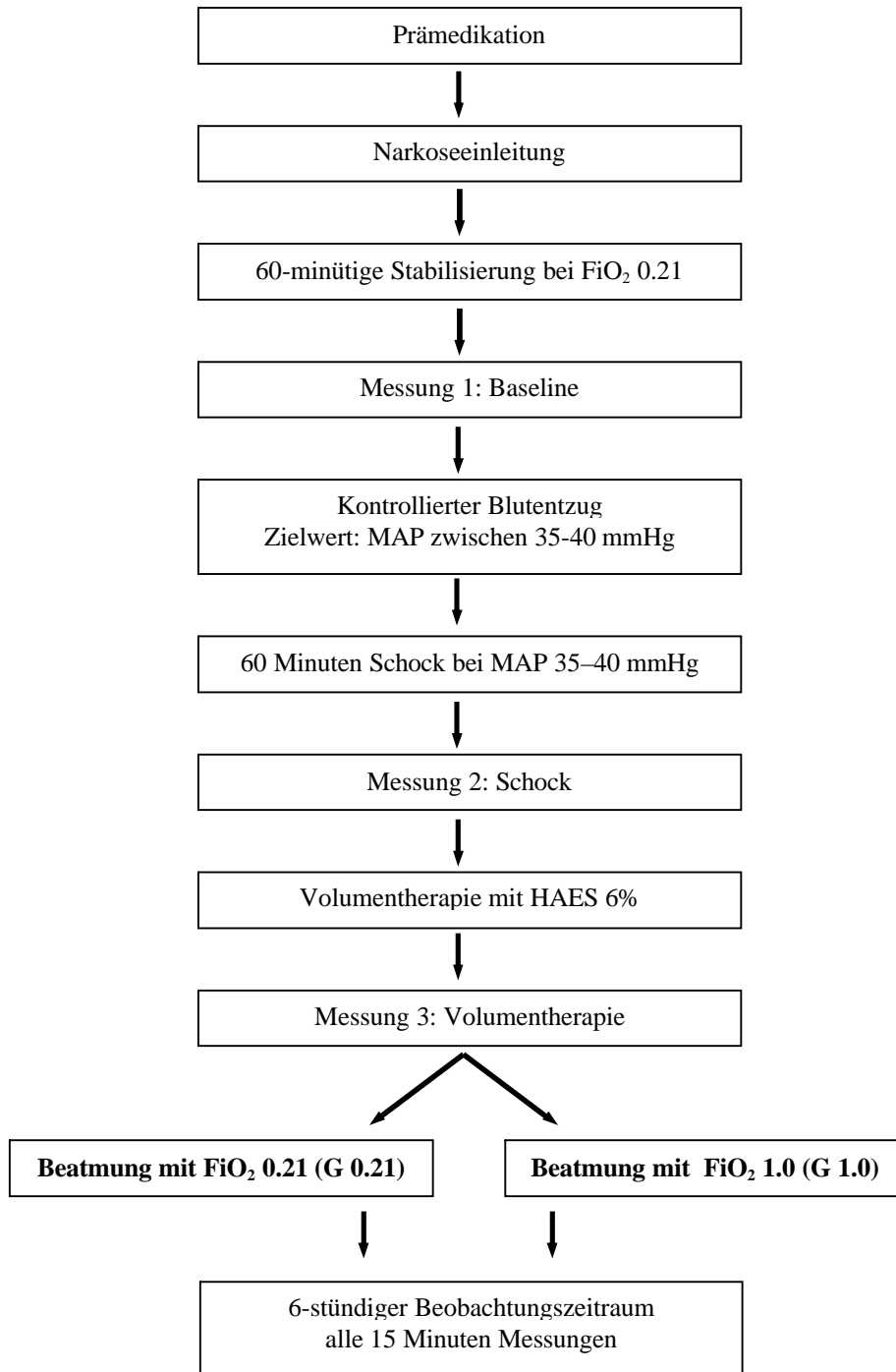


Abbildung 3.1: Darstellung des Versuchsablaufes als Flussdiagramm.

4 Material und Methoden

4.1 Versuchstiere

Die Versuchsserie wurde an 14 Hausschweinen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 24 und 44 kg (durchschnittlich 32.4 ± 6.0 kg) durchgeführt. Die Schweine wurden vom Lehr- und Versuchsgut der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bezogen, und mindestens zwei Tage vor dem Versuch zur Akklimatisierung in den Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung gebracht. 12 Stunden vor dem Versuch wurden die Tiere zum letzten Mal gefüttert. Freier Zugang zu frischem Wasser bestand danach auch weiterhin.

Die zuständige Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern genehmigte die Versuche. Bei der Haltung der Versuchstiere wurde das Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland in der aktuellen Fassung befolgt.

4.2 Anästhesie und Beatmung

Sämtliche Katheter-Positionierungen und Messungen wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die Tiere zuerst mit 1-2 mg/kg Midazolam (ratiopharm, Ulm, Deutschland) und 10 mg/kg Ketamin (Ketavet, Parke-Davis, Berlin, Deutschland) intramuskulär prämediziert. Anschließend wurde eine laterale Ohrvene mit einem 20 G-Venenverweilkatheter kanüliert. Über diesen Katheter wurde die Narkose mit 0.01 mg/kg KG Fentanyl (Janssen, Neuss, Deutschland), 1.5 mg/kg Methohexital (Methohexital-Natrium, Lilly, Giessen, Deutschland) und 0.1 mg/kg Pancuronium (Curamed Pharma, Karlsruhe, Deutschland) eingeleitet.

Die Tiere wurden daraufhin orotracheal mit einem Tubus von 6 mm Innendurchmesser intubiert und für die Dauer des Protokolls volumenkontrolliert mit einer Frequenz von 12-15 Atemzügen/min und einem positiv endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 mmHg maschinell beatmet (Bennett 7200, Hoyer, Bremen, Deutschland). Dabei wurde das Atemzugvolumen so eingestellt, dass der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2) konstant zwischen 35-45 mmHg gehalten wurde. Anschließend wurden die Beatmungsparameter abgesehen von der FiO_2 nicht mehr verändert.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden 0.045 mg/kg/h Fentanyl, 10 mg/kg/h Propofol (Disoprivan 1%, Zeneca, Plankstadt, Deutschland), 0.6 mg/kg/h Midazolam und 6 mg/h Pancuronium kontinuierlich infundiert.

Zum Ausgleich der Perspiratio insensibilis wurden als Trägerlösung 3 ml/kg/h 0.9% NaCl-Lösung mit KCL-Zusatz (40 mmol ad 1000 ml) infundiert.

Die Dosierung aller Narkotika und die Laufrate der Trägerlösung wurden während der Schockphase halbiert und noch vor Beginn der Volumentherapie wieder auf die ursprüngliche Laufrate eingestellt.

Die Körperkerntemperatur wurde kontinuierlich in der A. pulmonalis bestimmt und durch den Einsatz einer Heizmatte und einer Wärmelampe konstant gehalten. Sämtliche verwendeten Infusionslösungen wurden auf 37°C erwärmt.

4.3 Katheterimplantation

Folgende Katheter wurden perkutan mittels Seldinger-Methode platziert:

1. Zentraler Venenkatheter (Fa. Arrow, Reading, PA, USA) über die linke Vena jugularis externa in die Vena cava superior zur Applikation von Narkotika und Flüssigkeit sowie zur Bestimmung des ZVD
2. Swan-Ganz-Katheter (Fa. Arrow, Reading, PA, USA) über die rechte Vena jugularis externa über eine 7.5 French Schleuse (Baxter Healthcare, Irvine, CA, USA) in die rechte Pulmonalarterie zur Entnahme von gemischtvenösen Blutproben und zur Bestimmung des HZV mittels Thermodilution
3. 20 G-Katheter in beide Femoralarterien zur kontinuierlichen Messung des Blutdrucks und zur Blutentnahme während der Schockinduktion.

Die korrekte Positionierung der Katheter wurde mittels Röntgendurchleuchtung kontrolliert.

4.4 Laborchemische Untersuchungen

Zu allen Messzeitpunkten wurden arterielle und gemischtvenöse Blutproben entnommen und sofort auf Eis gelagert. Die Bestimmung der Hb-Konzentration (CO-Oximeter 682, Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, USA) sowie die Blutgasanalysen (Chiron Diagnostics 860, Fernwald, Deutschland) erfolgten unmittelbar nach der Probenentnahme; zusätzlich wurde Plasma abzentrifugiert, eingefroren, und später die Katecholaminkonzentration (Adrenalin und Noradrenalin) mittels hplc-Methode (high performance liquid chromatography) bestimmt.

4.5 Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks (tpO_2)

Der Gewebesauerstoffpartialdruck (tpO_2) wurde zu jedem Messzeitpunkt mit einer achtkanaligen Mehrdraht-Oberflächen-Sonde (MDO-Elektrode, Eschweiler, Kiel, Deutschland) nach Kessler und Lübbers auf dem Musculus rectus abdominis gemessen.

Das Prinzip dieser Messung basiert auf einer Redoxreaktion. Bringt man eine Kathode und eine Anode in eine Elektrolytlösung ein, in welcher sich unter der Kathode Sauerstoffmoleküle befinden, so werden diese reduziert. Die dafür benötigten Elektronen fließen über die Kathode zu den Sauerstoffmolekülen. Dabei entsteht ein Strom I . Dieser Strom ist direkt proportional zu der Anzahl der reduzierten Sauerstoffmoleküle. Bringt man nun über der Kathode eine semipermeable Cuprophan-Membran an, dann wird der gemessene Strom proportional zum tpO_2 .

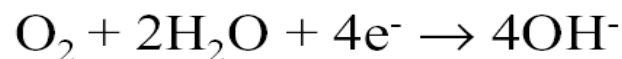
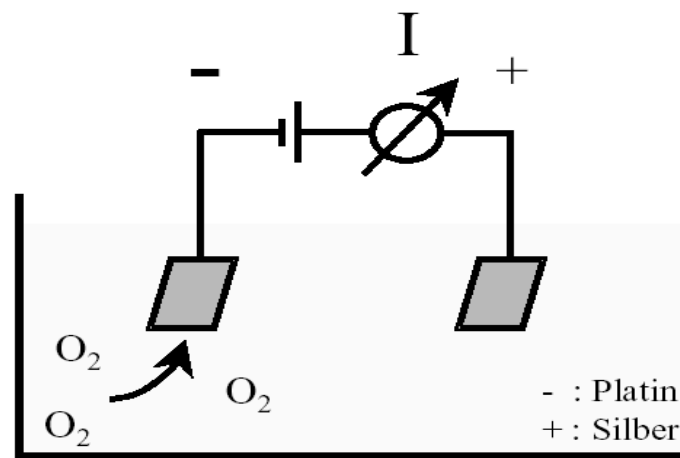


Abbildung 4.5: Das Messprinzip der tpO_2 -Sonde nach Kessler und Lübbers. Die Sauerstoffmoleküle, die sich unter der Kathode befinden werden nach der angegebenen Gleichung reduziert. Der dabei über die Kathode fließende Strom I ist proportional zum herrschenden Sauerstoffpartialdruck (pO_2).

Nach Eichung der Messelektrode in Lösungen mit bekanntem Sauerstoffpartialdruck (pO_2) lässt sich der lokale tpO_2 aus dem gemessenen Strom errechnen. Er ist abhängig vom

regionalem Sauerstoffverbrauch und vom regionalen Sauerstoffangebot. Dies ermöglicht die kontinuierliche Beurteilung der aktuellen Sauerstoffversorgung des untersuchten Organgewebes [66, 84].

Bei der verwendeten MDO-Elektrode befinden sich 8 Platinkathoden mit einem Durchmesser von 15 μm und eine ringförmige Silberanode in einer elektrolytgefüllten Messkammer. Die Oberfläche der Messkammer wird mit einer 12 μm dicken Cuprophan-Membran und mit einer 25 μm dicken Teflon-Membran überzogen. Beide sind für Sauerstoff permeabel, und garantieren eine über den gesamten Versuchszeitraum konstante Diffusionstrecke für den Sauerstoff [67].

4.5.1 Eichung der MDO-Elektrode

Die Elektrode wurde vor und nach jeder Messung mit drei Eichgasen definierter Sauerstoffkonzentration (0%, 5%, 21%) geeicht. Die Werte der Dreipunkteichung wurden digital aufgezeichnet (Dasy-Lab Software auf IBM-PC, Datalog, Mönchengladbach, Deutschland), und später dazu verwendet, aus der mit der Elektrode gemessenen Stromstärke den zugehörigen tpO_2 zu errechnen. Der pO_2 des betreffenden Eichgases ergibt sich aus

$$pO_2 = \frac{VOL_{O_2}}{VOL} \times (p_{\text{baro}} - p_{H_2O})$$

Der pO_2 mit einer mit Wasserdampf gesättigten Lösung errechnet sich aus dem um den Wasserdampfdruck (p_{H_2O}) erniedrigten Luftdruck (p_{baro}), multipliziert mit dem prozentualen Volumenanteil des Sauerstoffs (VOL_{O_2}) am Gesamtvolumen (VOL).

Der Luftdruck wurde elektronisch ermittelt (Chiron Diagnostics 860, Fernwald, Deutschland), der Wasserdampfdruck für die jeweilige Temperatur aus einem Tabellenwerk abgelesen.

4.5.2 Präparation des Musculus rectus abdominis

Der Musculus rectus abdominis wurde möglichst atraumatisch von umliegendem Gewebe und Faszie befreit. Die Präparation des Muskels erfolgte ca. 30 Minuten vor Beginn der Messung. In der Zwischenzeit wurde der Muskel mit feucht-warmen Mullkompressen abgedeckt, mit NaCl 0.9% superfundiert und die Temperatur mit Hilfe einer Rotlichtlampe bei 37°C konstant gehalten. Während der Messung wurde die Wärmelampe entfernt [32].

4.5.3 tpO₂-Messung

Um die Erhebung der Daten während einer Messung zu standardisieren wurde eine Halterungen verwendet, welche eine nahezu drucklose Platzierung der Sonde auf der Organoberfläche ermöglichten. Anschließend wurde die Sonde so lange auf der Organoberfläche belassen, bis der überschüssige Sauerstoff unter der Sonde verbraucht war. Veränderte sich die an der Sonde anliegende Spannung über einen längeren Zeitraum nicht mehr, so wurde von einem steady state ausgegangen, und der Messwert für die Stromstärke registriert.

An jedem der Messzeitpunkte wurde die Position der tpO₂-Messsonde auf dem Muskel 15 mal leicht verändert. Bei 8 Messelektroden wurden also zu jedem Messzeitpunkt 120 einzelne tpO₂-Werte registriert.

Nach jeweils 7 der 15 Elektrodenbewegungen wurde die Oberflächentemperatur des Organs für die spätere Temperaturkonstante der Messwerte registriert.

4.6 Messung des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) und der kumulativen O_2 -Schuld

Während des gesamten Versuchsprotokolls wurde der Gesamtkörper-Sauerstoffverbrauch (VO_2) registriert. Hierzu wurde mittels eines metabolischen Monitors (Deltatrac II, Datex Engstrom, Helsinki, Finnland) kontinuierlich die O_2 -Konzentration und CO_2 -Konzentration im inspiratorischen und expiratorischen Schenkel des Beatmungsgerätes bestimmt.

Die O_2 -Schuld ist die Differenz zwischen Sauerstoffbedarf und DO_2 in Abhängigkeit von der Zeit.

Die im Schock entstandene O_2 -Schuld wurde berechnet, indem der minütlich gemessene Wert der VO_2 jeweils von der bei der Ausgangsmessung registrierten VO_2 als Maß für den Sauerstoffbedarf subtrahiert wurde. Die einzelnen Differenzbeträge wurden zur Bestimmung der kumulativen O_2 -Schuld aufsummiert.

4.6.1 Deltatrac II Monitor

Während eines Atmungszyklus wird das expiratorische Volumen in eine vier Liter Inhalt fassende Mischkammer des Deltatrac geleitet, die aus dem Expirationsvolumen ein homogenes Gemisch bildet. Die die Mischkammer verlassende ausgeatmetet Luft wird mit Raumluft verdünnt. In dieser Verdünnungseinheit wird mit Hilfe des Flowgenerators ein konstanter Gasfluss (Q_K) erzeugt, und die CO_2 -Konzentration wird mit Hilfe eines Infrarot- CO_2 -Analysators gemessen. Die CO_2 -Produktion des Patienten wird dann folgend berechnet:

$$VCO_2 = Q_K \times F_K \cdot CO_2$$

VCO_2 : CO_2 -Abgabe

Q_K : konstanter Gasfluss

$F_K CO_2$: expiratorische CO_2 -Fraktion im konstanten Fluss

Die Sauerstoffkonzentration wird mittels eines paramagnetischen Sensors bestimmt. Bei diesem Messprinzip werden zwei Gase in zwei unterschiedliche Messkammern geleitet, die durch einen Differentialdruckwandler getrennt werden, und dem Einfluss eines starken Magnetfeldes ausgesetzt sind. Gase mit unterschiedlicher O₂-Konzentration induzieren unter dem Einfluss dieses Magnetfeldes zwischen den beiden Messkammern einen Druckgradienten, der von einem Druckwandler aufgenommen und in ein elektrisches Signal transformiert wird. Dieses Signal ist direkt proportional zu der O₂-Konzentrationsdifferenz der zu messenden Gase.

Beim Deltatrac wird das Inspirationsgas und das vermischte Expirationsgas aus der Mischkammer in je eine Messkammer geleitet. Der Sensor misst somit kontinuierlich die Differenz aus der inspiratorischen O₂-Konzentration und der gemittelten expiratorischen O₂-Konzentration. Dieses Differenzsignal F_dO₂ wird über eine Minute aufgezeichnet:

$$F_d O_2 = F_i O_2 - F_e O_2$$

F_dO₂ : Differenzsignal aus inspiratorischer und expiratorischer O₂-Fraktion

F_iO₂ : inspiratorische O₂-Fraktion

F_eO₂ : expiratorische O₂-Fraktion

Die Haldane-Transformation stellt den Zusammenhang zwischen ein- und ausgeatmeten Volumen dar und dient zur Bestimmung des Respiratorischen Quotienten (RQ) aus den Gaskonzentrationen:

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

RQ : Respiratorischer Quotient

VCO₂ : CO₂-Abgabe

VO₂ : O₂-Verbrauch

Da für die Anwendung der Haldane-Transformation auch die absolute FiO₂ bekannt sein muss, wird im Respiratormodus des Deltatrac II Monitors einmal pro Minute die inspiratorische Sauerstoffkonzentration und zweimal pro Minute die expiratorische CO₂-Konzentration (F_eCO₂) in der Mischkammer bestimmt. Die minimale, in der Regel konstante, inspiratorische CO₂-Konzentration wird alle vier Minuten gemessen. Prinzipiell ist die Schaltsequenz des Gerätes so gewählt, dass die meiste Zeit der CO₂-Sensor zur Messung der CO₂-Konzentration im konstanten Fluss (F_KCO₂) und der O₂-Sensor zur Messung des Konzentrationsunterschiedes zwischen ein- und ausgeatmeter vermischter O₂-Konzentration genutzt wird. Nach der Bestimmung von CO₂-Produktion und RQ aus den gemessenen Gasdaten erfolgt die Berechnung der Sauerstoffaufnahme aus der Definition von RQ:

$$VO_2 = \frac{VCO_2}{RQ}$$

VO₂ : O₂-Verbrauch

VCO₂ : CO₂-Abgabe

RQ : Respiratorischer Quotient

Das durchschnittliche Expirationsvolumen wird folgendermaßen ermittelt:

$$V_{ex} = \frac{VCO_2}{F_e CO_2}$$

V_{ex} : durchschnittliches Expirationsvolumen

$V\text{CO}_2$: CO_2 -Abgabe

$F_e\text{CO}_2$: expiratorische CO_2 -Fraktion

Die Umrechnung auf Standardbedingungen für VO_2 und $V\text{CO}_2$ erfolgt automatisch. Die Messwerte verlieren an Genauigkeit, wenn der Sauerstoffgehalt 60% übersteigt. O_2 -Konzentrationen über 80% in der Inspirationsluft werden von der Software nicht akzeptiert. Bei einer $\text{FiO}_2 > 0.6$ wurde daher der VO_2 über das Fick'sche Prinzip aus Werten des Pulmonalkatheters errechnet.

4.7 Zielgrößen

Zur Beantwortung der oben genannten Fragestellungen wurden Parameter der folgenden Zielgrößen registriert:

- **Hauptzielgröße:** *6 Stunden-Überlebensrate*
- Nebenzielgrößen: *Parameter der Hämodynamik*
Parameter des Sauerstofftransport
Parameter der Gewebeoxygenierung

4.7.1 Hämodynamik

Zur Untersuchung der Hämodynamik wurden zu jedem Messzeitpunkt simultan folgende Parameter gemessen:

- Herzfrequenz (HF)
- arterieller Blutdruck (AOPsys, AOPdia, MAP)
- Herzzeitvolumen (HZV)

- zentralvenöser Druck (ZVD)
- pulmonalarterieller Mitteldruck (PAPm)
- pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)

Die Körperoberfläche (KOF) wurde nach der Formel von Holt berechnet. Für die Spezies „Hausschwein“ wurde von Holt die Konstante $k=9$ angegeben. Das Körpergewicht (KG) wurde in kg eingesetzt:

$$KOF = \frac{k \times (KG \times 1000)^{\frac{2}{3}}}{10^4} (m^2)$$

Der Herzindex (HI) ist der Quotient aus HZV und KOF:

$$HI = \frac{HZV}{KOF} \left(\frac{1}{\text{min } m^2} \right)$$

Der systemische Gefäßwiderstand (SVRI) wurde aus dem HI, MAP und dem ZVD berechnet:

$$SVRI = \frac{(MAP - ZVD) \times 79,9}{HI}$$

4.7.2 Sauerstofftransport

Zur Untersuchung des Sauerstofftransportes wurden zu jedem Messzeitpunkt simultan arterielle und gemischtvenöse Blutproben gewonnen und Blutgase, Säure-Basen-Status und Hämoglobinspezies bestimmt. Die Messungen erfolgten mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes (Chiron 860, Chiron Diagnostics, Fernwald, Deutschland) und eines

Hb-Messgerätes (682-CO Oxymeter, Instrumentation Laboratory, Kirchheim, Deutschland)

bei 37°C. Hierbei wurden folgende Größen bestimmt:

- Hb-Konzentration [g/dl], Hämatokrit [%]
- pO_2 [mmHg], pCO_2 [mmHg]
- Säure-Basen-Status, Laktat
- Hieraus maschinell errechnet:
 - Sauerstoffsättigung (SO_2 [%])
 - Basenüberschuss (BE [mmol/l])

Der Sauerstoffgehalt (CxO_2) wurde wie folgt berechnet:

$$CxO_2 = (Hb_x \times SxO_2 \times 1,34) + (pxO_2 \times 0,0031)$$

Das x steht für den Abnahmeort und kann durch a (arteriell) und v (gemischtvenös) ersetzt werden.

Der prozentuale Anteil der Erythrozyten (CaO_2 Ery) und des Plasmas (CaO_2 phys) am CaO_2 wurde folgend errechnet:

$$CaO_2 Ery = \frac{(Hb \times SaO_2 \times 1,34)}{(Hb \times SaO_2 \times 1,34) + paO_2 \times 0,0031} \quad \text{und}$$

$$CaO_2 phys = \frac{paO_2 \times 0,0031}{(Hb \times SaO_2 \times 1,34) + paO_2 \times 0,0031}$$

Die Differenz aus arteriellem und venösem CxO_2 ergibt die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$):

$$avDO_2 = CaO_2 - CvO_2$$

Die $avDO_2$ wurde weiterhin getrennt für den an Erythrozyten gebundenen Sauerstoff ($avDO_{2Ery}$), und den physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff ($avDO_{2phys}$) berechnet:

$$avDO_{2Ery} = \left(Hb_a \times \frac{SaO_2}{100} \times 1.34 \right) - \left(Hb_v \times \frac{SvO_2}{100} \times 1.34 \right)$$

$$avDO_{2phys} = (0.0031 \times p_a O_2) - (0.0031 \times p_v O_2)$$

Aus CaO_2 und $avDO_2$ wurde die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) berechnet:

$$O_2ER = \frac{avDO_2}{CaO_2}$$

Hieraus wurde weiterhin O_2ER_{Ery} und O_2ER_{phys} errechnet:

$$O_2ER_{Ery} = \frac{avDO_{2Ery}}{\left(Hb_a \times \frac{SaO_2}{100} \times 1.34 \right)}$$

$$O_2ER_{phys} = \frac{avDO_{2phys}}{(0.0031 \times p_a O_2)}$$

Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) wird bei einer $FiO_2 > 0.6$ aufgrund des eingeschränkten Messbereiches des Deltatrac über das Fick'sche Prinzip aus der $avDO_2$ berechnet:

$$VO_2 = HZV \times avDO_2 \times 10$$

Das systemische Sauerstoffangebot, bezogen auf die Körperoberfläche (DO_2I), ist das Produkt aus HI und CaO_2 :

$$DO_2I = HI \times CaO_2$$

4.7.3 Gewebeoxygenierung

4.7.3.1 Globale Gewebeoxygenierung

Zur Beurteilung der globalen Gewebeoxygenierung wurden bestimmt:

- Serumlaktatkonzentration [mmol/l]
- Basenüberschuß (BE) [mmol/l]
- gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (pvO_2) [mmHg]

4.7.3.2 Gewebeoxygenierung des Skelettmuskels

Mit Hilfe der tpO_2 -Meßelektroden werden wie auf Seite 21 bereits ausgeführt Stromstärken registriert. Diese Stromstärken wurden offline mit Hilfe der ermittelten Eichgeraden in Sauerstoffpartialdrücke umgerechnet und diese für Temperaturunterschiede an der Organoberfläche korrigiert. Hierzu wurde die gemessene Stromstärke um $0.2 \text{ mA}/^\circ\text{C}$ angepasst.

Die Messeigenschaften polarographischer Sonden verändern sich stark im Zeitverlauf, abhängig von den Konsolidierungs- und Zerfallsprozessen der katalytischen Schicht an der Kathode. Wird die Sonde einem sauerstoffhaltigen Milieu ausgesetzt und die Polarisationsspannung angelegt, so fällt in den ersten Sekunden bis Minuten der Reduktionsstrom exponentiell ab. Nach etwa 3 bis 5 Stunden zeigt die Elektrodendrift eine steile, aber lineare Charakteristik. Frühestens ab diesem Zeitpunkt ist eine Messung möglich. Nach etwa 20 Stunden beginnt der Zerfall der katalytischen Schicht; die Elektrodendrift steigt exponentiell an und weitere Messungen werden unmöglich. Vor der endgültigen

Auswertung der Daten wurden für jeden der 8 Kanäle getrennt eine Driftkorrektur der Messwerte durchgeführt, wobei auch Temperaturunterschiede zwischen dem Organ und der Eichlösung berücksichtigt wurden. Die so erhaltenen pO₂-Werte wurden als Histogramm mit einer Klassenbreite von 5 mmHg dargestellt [54, 68].

4.8 Statistische Datenverarbeitung

4.8.1 Allgemeine Auswertung

Die erhobenen und abgeleiteten Daten wurden computergestützt unter Verwendung eines Statistiksoftware-Pakets (SAS-System, Version 6.12, SAS Institute, Cary, NC, USA) ausgewertet.

Die Signifikanz hinsichtlich der Überlebensrate wurde mit einem Fisher's-exact-Test überprüft. Alle anderen gemessenen Parameter wurden mit dem Shapiro-Wilk's-Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten wurden mit einer ANOVA-Varianzanalyse auf Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten innerhalb jeder Gruppe bzw. auf Unterschiede zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten untersucht. Nur Unterschiede, die in der ANOVA signifikant waren, wurden mit einem Student-Newman-Keuls-Test auf signifikante Veränderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Gruppe sowie auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht.

In den folgenden Tabellen sind diese Parameter als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

Nichtnormalverteilte Daten wurden mit einer nichtparametrischen Varianzanalyse (ANOVA on ranks) auf Veränderungen innerhalb der Gruppe und auf Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Die post-hoc-Analyse von zeitlichen Veränderungen innerhalb der Gruppen erfolgte mit einem Wilcoxon-Paar-Differenztest, Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Die Signifikanzniveaus wurden nach Bonferroni Hohn für multiples Testen adjustiert. Die nicht normalverteilten Parameter

werden im Folgenden dargestellt als Median \pm Semiquartilsabstand. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit der Software SigmaPlot 8.0.

4.8.2 Statistische Auswertung des tpO₂

Unterschiede im tpO₂ wurden aufgrund der andersgearteten Datenstruktur gesondert getestet. Ein tpO₂ –Histogramm ist definiert durch seine Lage entlang der x-Achse, seine Form und die Anzahl der sog. hypoxischen Werte (0-10 mmHg), also durch drei verschiedene Qualitäten [25, 53]. Aus diesem Grund, und aufgrund der unterschiedlichen Datenstruktur (8 x 15 Messungen pro Messzeitpunkt) wurden die tpO₂-Daten mit Hilfe von speziellen statistischen Tests auf signifikante Veränderungen untersucht. Darüberhinaus wurde der tpO₂ des Skelettmuskels im Gegensatz zu allen anderen Daten während des 6-stündigen Beobachtungszeitraum nur alle 30 Minuten erfasst.

Zunächst wurde für jedes Tier zu jedem Messzeitpunkt der Median der gemessenen tpO₂-Werte errechnet. Diese Mediane wurden dann analog den makrohämodynamischen Daten mit Hilfe einer ANOVA getestet. Hierdurch lässt sich eine Aussage über die Lage des Histogramms entlang der x-Achse treffen.

Anschließend wurde der Prozentsatz hypoxischer Werte (tpO₂ < 10 mmHg) jeweils für jeden Messzeitpunkt errechnet. Diese wurden mit dem x-Quadrat-Test nach McNemar auf Veränderungen im Zeitverlauf getestet. Die Signifikanzniveaus wurden nach Bonferroni Holm für multiples Testen adjustiert.

5 Ergebnisse

5.1 Überlebensrate

5 der 7 Tiere der Kontrollgruppe G 0.21 verstarben innerhalb des 6-stündigen Beobachtungszeitraums an Kammerflimmern (Mortalität 71%; Tabelle 5.1, Abbildung 5.1).

Im Gegensatz hierzu überlebten alle 7 Tiere der Verumgruppe G 1.0 den Beobachtungszeitraum von 6 Stunden (Mortalität 0%; G 0.21 vs. G 1.0; $p < 0.05$).

	Überlebende	Nicht-Überlebende
G 0.21	2	5
G 1.0	7	0

Tabelle 5.1: Vierfeldertafel der überlebenden und nicht-überlebenden Versuchstiere der Gruppen G 0.21 und G 1.0: In der Versuchsgruppe G 1.0 überlebten alle Tiere bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. In der Versuchsgruppe G 0.21 verstarben 5 der 7 Tiere ($p < 0.05$; Fisher's-exact-Test).

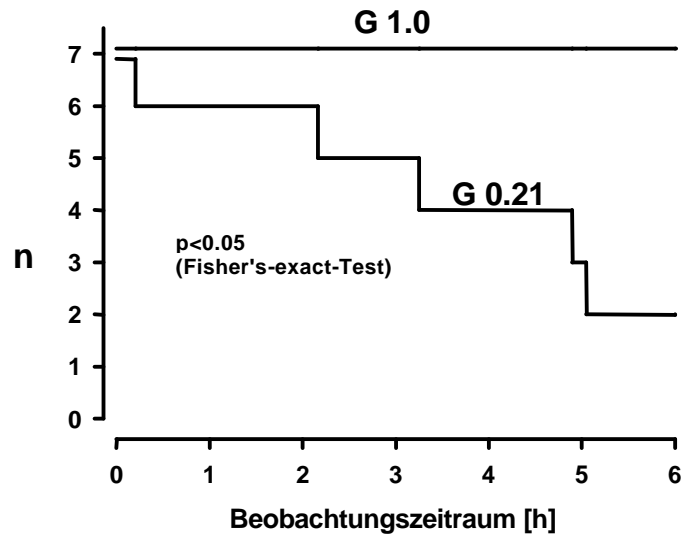


Abbildung 5.1: Kaplan-Meier-Plot des 6-stündigen Beobachtungszeitraumes nach Abschluss der Volumentherapie.

5.2 Messzeitpunkt Baseline

Zum Messzeitpunkt BL bestand kein Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen hinsichtlich der Messparameter der Hämodynamik, des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung. Die einzige Ausnahme stellt die AdrenalinKonzentration (G 0.21: 30 ± 13 pg/ml; G 1.0: 0 ± 3 pg/ml, $p < 0.05$) dar.

Parameter	Gruppe	BL		
HF [min^{-1}]	0.21	102	\pm	23
	1.0	114	\pm	15
MAP [mmHg]	0.21	77	\pm	21
	1.0	72	\pm	19
SVRI [$\text{dyn s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$]	0.21	1903	\pm	1476
	1.0	1531	\pm	572
HZV [l min^{-1}]	0.21	4.0	\pm	0.7
	1.0	4.5	\pm	0.8
Serumadrenalinkonz. [pg ml^{-1}]	0.21	30	\pm	13
	1.0	0	\pm	3 &
Serumnoradrenalinkonz. [pg ml^{-1}]	0.21	31	\pm	8
	1.0	27	\pm	14
Hb [g dl^{-1}]	0.21	8.4	\pm	0.9
	1.0	8.1	\pm	1.2
paO ₂ [mmHg]	0.21	84	\pm	10
	1.0	91	\pm	11
CaO ₂ [ml dl^{-1}]	0.21	11	\pm	1
	1.0	11	\pm	2
CaO ₂ Ery [%]	0.21	98	\pm	0
	1.0	97	\pm	0
CaO ₂ phys [%]	0.21	2	\pm	0
	1.0	3	\pm	0
DO ₂ I [$\text{ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$]	0.21	441	\pm	86
	1.0	475	\pm	71
DO ₂ phys [%]	0.21	2	\pm	0
	1.0	3	\pm	0
VO ₂ I [$\text{ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$]	0.21	207	\pm	18
	1.0	183	\pm	31
VO ₂ phys [%]	0.21	4	\pm	1
	1.0	5	\pm	1
SvO ₂ [%]	0.21	67	\pm	6
	1.0	68	\pm	6
Serumlaktatkonz. art. [mmol l^{-1}]	0.21	1.3	\pm	0.5
	1.0	1.1	\pm	0.5
BE arteriell [mmol l^{-1}]	0.21	6.5	\pm	2.2
	1.0	8.0	\pm	2.4
pvO ₂ [mmHg]	0.21	33	\pm	4
	1.0	33	\pm	3
Muskel-tpO ₂ [mmHg]	0.21	43	\pm	13
	1.0	31	\pm	6

Tabelle 5.2: Parameter der Hämodynamik, des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung zum Messzeitpunkt BL; &: $p < 0.05$ G 0.21 vs. G 1.0.

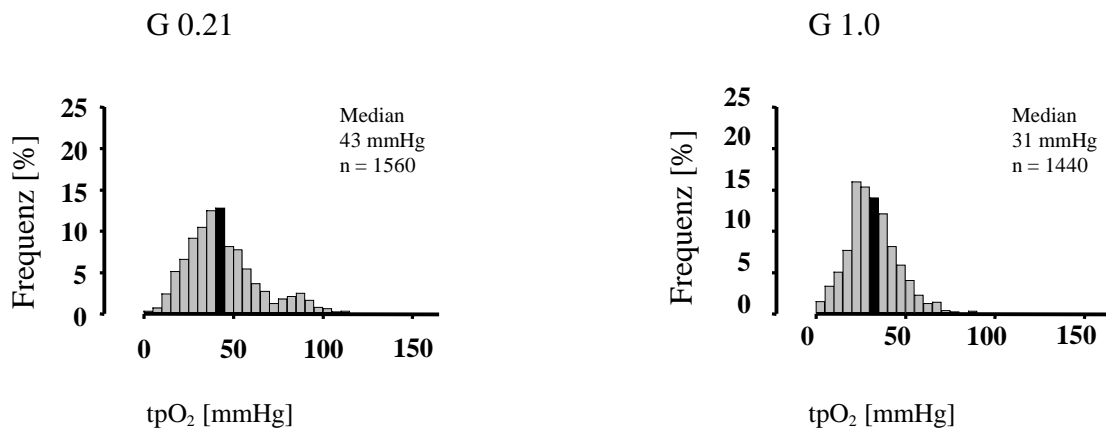


Abbildung 5.2: Darstellung der Verteilung der auf dem Skelettmuskel gemessenen Gewebesauerstoffpartialdrücke zum Messzeitpunkt BL in Form von Summenhistogrammen; x-Achse: Gewebesauerstoffpartialdrücke in Klassen von 5 mmHg; y-Achse: relative Häufigkeit in %; n: Anzahl der registrierten Einzelwerte; für jeden Messzeitpunkt ist der Median angegeben.

5.3 Messzeitpunkt Schock

Das mittlere Blutvolumen, das entzogen werden musste, um in beiden Gruppen den MAP auf Werte zwischen 35-40 mmHg (G 0.21: 37 ± 3 mmHg; G 1.0: 37 ± 2 mmHg) zu senken, betrug in G 0.21 35 ± 7 ml/kg und in G 1.0 32 ± 9 ml/kg (n.s.). Die während der Schockinduktion entstandene kumulative O₂-Schuld war ebenfalls in beiden Versuchsgruppen identisch (G 0.21: 101 ± 45 ml/kg; G 1.0: 91 ± 59 ml/kg; n.s.). Nach einer Stunde Schock bei einem MAP zwischen 35–40 mmHg waren die Parameter der Hämodynamik, des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung in beiden Gruppen vergleichbar.

5.3.1 Hämodynamik

Nach Induktion des hämorrhagischen Schock nahm das HZV signifikant ab (G 0.21: -58%; G 1.0: -51%). Dies führte über den Barorezeptorreflex zu einer sympathikoadrenergen Gegenregulation mit Zunahme der Serumkonzentration für Adrenalin und Noradrenalin in gleichem Maße und einem signifikantem Anstieg der HF (G 0.21: +108%; G 1.0: +66%).

Parameter	Gruppe	BL			Schock		
HF [min^{-1}]	0.21	102	\pm	23	212	\pm	46 §
	1.0	114	\pm	15	189	\pm	52 §
MAP [mmHg]	0.21	77	\pm	21	37	\pm	3 §
	1.0	72	\pm	19	37	\pm	2 §
SVRI [$\text{dyn s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$]	0.21	1903	\pm	1476	1925	\pm	1018
	1.0	1531	\pm	572	1808	\pm	1057
HZV [l min^{-1}]	0.21	4.0	\pm	0.7	1.7	\pm	0.7 §
	1.0	4.5	\pm	0.8	2.2	\pm	0.6 §
Serumadrenalinkonz. [pg ml^{-1}]	0.21	30	\pm	13	568	\pm	2652 §
	1.0	0	\pm	3	120	\pm	98 §
Serumnoradrenalinkonz. [pg ml^{-1}]	0.21	31	\pm	8	1970	\pm	800 §
	1.0	27	\pm	14	275	\pm	249 §

Tabelle 5.3.1: Parameter der Hämodynamik zum Messzeitpunkt Schock; §: $p < 0.05$ für vorherigen Messzeitpunkt. Für keinen der Parameter bestand ein Unterschied zwischen den Gruppen.

5.3.2 Sauerstofftransport

Aufgrund des signifikant abgefallenen HZV nahm die DO_2 in beiden Gruppen signifikant ab (G 0.21: -58%; G 1.0: -52%; $p < 0.05$). Ebenso nahm die VO_2 in beiden Gruppen signifikant ab (G 0.21: -47%; G 1.0: -26%; $p < 0.05$). Die DO_2 phys und die VO_2 phys blieben unverändert. Die SvO_2 nahm ebenfalls signifikant ab (G 0.21: -63%; G 1.0: -54%). CaO_2 , CaO_2 Ery sowie CaO_2 phys blieben in beiden Gruppen unverändert.

Parameter	Gruppe	BL			Schock		
Hb [g dl ⁻¹]	0.21	8.4	±	0.9	8.1	±	0.6
	1.0	8.1	±	1.2	8.1	±	1.6
paO ₂ [mmHg]	0.21	84	±	10	87	±	21
	1.0	91	±	11	86	±	3
CaO ₂ [ml dl ⁻¹]	0.21	11	±	1	11	±	1
	1.0	11	±	2	11	±	2
CaO ₂ Ery [%]	0.21	98	±	0	97	±	1
	1.0	97	±	0	97	±	1
CaO ₂ phys [%]	0.21	2	±	0	3	±	1
	1.0	3	±	0	3	±	1
VO ₂ I [ml min ⁻¹ m ⁻²]	0.21	207	±	18	110	±	61 §
	1.0	183	±	31	136	±	15 §
VO ₂ phys [%]	0.21	4	±	1	3	±	1
	1.0	5	±	1	3	±	1
DO ₂ I [ml min ⁻¹ m ⁻²]	0.21	441	±	86	186	±	75 §
	1.0	475	±	71	227	±	60 §
DO ₂ phys [%]	0.21	2	±	0	3	±	1
	1.0	3	±	0	3	±	1
SvO ₂ [%]	0.21	67	±	6	25	±	7 §
	1.0	68	±	6	31	±	15 §

Tabelle 5.3.2: Parameter des Sauerstofftransportes zum Messzeitpunkt Schock; §: p < 0.05 vs. BL. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen.

5.3.3 Gewebeoxygenierung

Am tpO₂-Histogramm lässt sich eine Gewebehypoxie des Skelettmuskels an einer signifikanten Abnahme des tpO₂ im Median (G 0.21: -70%; G 1.0: -42%), einer signifikanten Zunahme der Anzahl der hypoxischen Werte (G 0.21: 2% vs. 43%; G 1.0: 5% vs. 33%) sowie einer deutlichen Verschiebung der Histogramme nach links erkennen (Abbildung 5.3.3). Entsprechend stieg die Serumkonzentration des Laktats an (G 0.21: +446%; G 1.0: +509%). Gleichzeitig nahmen arterieller BE (G 0.21: -172%; G 1.0: -119%) und pvO₂ (G 0.21: -42%; G 1.0: -36%) infolge der schockbedingten Gewebehypoxie in beiden Gruppen signifikant ab.

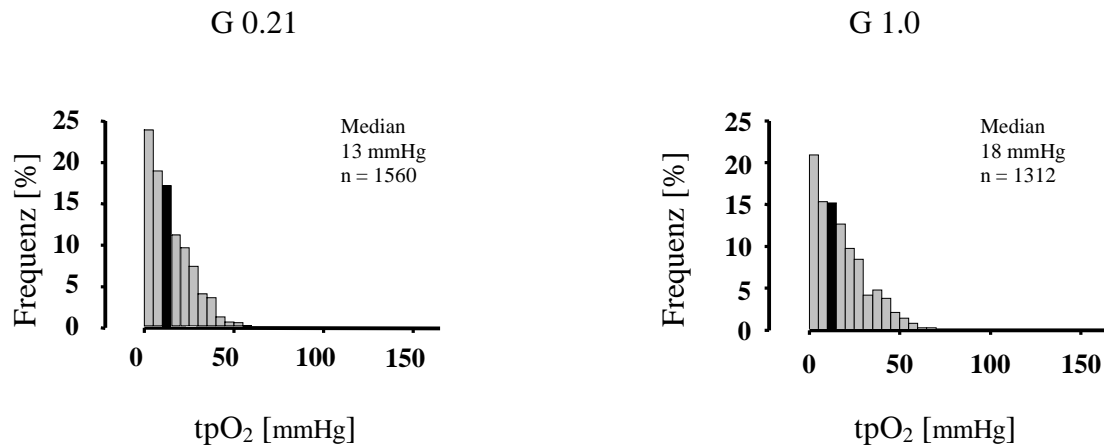


Abbildung 5.3.3: Darstellung der Verteilung der auf dem Skelettmuskel gemessenen Gewebesauerstoffpartialdrücke zum Messzeitpunkt Schock in Form von Summenhistogrammen; x-Achse: Gewebesauerstoffpartialdrücke in Klassen von 5 mmHg; y-Achse: relative Häufigkeit in %; n: Anzahl der registrierten Einzelwerte; für jeden Messzeitpunkt ist der Median angegeben.

Parameter	Gruppe	BL		Schock	
Serumlaktatkonz. art.[mmol l ⁻¹]	0.21	1.3	± 0.5	7.1	± 2.4 §
	1.0	1.1	± 0.5	6.7	± 6.3 §
BE arteriell [mmol l ⁻¹]	0.21	6.5	± 2.2	-4.7	± 6.4 §
	1.0	8.0	± 2.4	-1.5	± 7.9 §
pvO ₂ [mmHg]	0.21	33	± 4	19	± 3
	1.0	33	± 3	21	± 6
Muskel-tpO ₂ [mmHg]	0.21	43	± 13	13	± 9 §
	1.0	31	± 6	18	± 14

Tabelle 5.3.3: Parameter der Gewebeoxygenierung zum Messzeitpunkt Schock; §: p < 0.05 vs. BL. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen.

5.4 Messzeitpunkt Volumentherapie

5.4.1 Hämodynamik

Das während des Schocks entzogene Plasmavolumen wurde in G 0.21 mit 25 ± 4 ml/kg und in G 1.0 mit 23 ± 7 ml/kg HAES (n.s.) ersetzt.

Der Volumenersatz führte in beiden Gruppen zu einem unmittelbaren signifikanten Anstieg des MAP (G 0.21: +73%; G 1.0: +92%) und des HZV (G 0.21: +259%; G 1.0: +173%). Die HF nahm in beiden Gruppen um 28% ab, und blieb in den ersten 15 Minuten des 6-stündigen Beobachtungszeitraum (PR) unverändert.

Die Serumkonzentration für Adrenalin (G 0.21: -94%; G 1.0: -100%) und Noradrenalin (G 0.21: -84%; G 1.0: -66%) nahm signifikant ab.

Parameter	Gruppe	Schock	Volumentherapie	15 min PR
HF [min^{-1}]	0.21	212 \pm 46	153 \pm 60 §	162 \pm 49
	1.0	189 \pm 52	138 \pm 37 §	132 \pm 37
MAP [mmHg]	0.21	37 \pm 3	64 \pm 31 §	61 \pm 18
	1.0	37 \pm 2	71 \pm 22 §	63 \pm 14
SVRI [$\text{dyn s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$]	0.21	1925 \pm 1018	720 \pm 544	760 \pm 311
	1.0	1808 \pm 1057	1161 \pm 689	919 \pm 396
HZV [l min^{-1}]	0.21	1.7 \pm 0.7	6.1 \pm 3.2 §	6.7 \pm 1.6
	1.0	2.2 \pm 0.6	6.0 \pm 2.2 §	6.4 \pm 2.1
Serumadrenalin-konz. [pg ml^{-1}]	0.21	568 \pm 2652	36 \pm 38 §	11 \pm 12 §
	1.0	120 \pm 98	0 \pm 5.8 §	16 \pm 12 §
Serumnoradrenalin-konz. [pg ml^{-1}]	0.21	1970 \pm 800	320 \pm 259 §	106 \pm 77 §
	1.0	275 \pm 249	93 \pm 38 §	51 \pm 17 §

Tabelle 5.4.1: Parameter der Hämodynamik zum Messzeitpunkt Volumentherapie und 15 Minuten nach Volumentherapie; §: $p < 0.05$ vs. Schock. Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

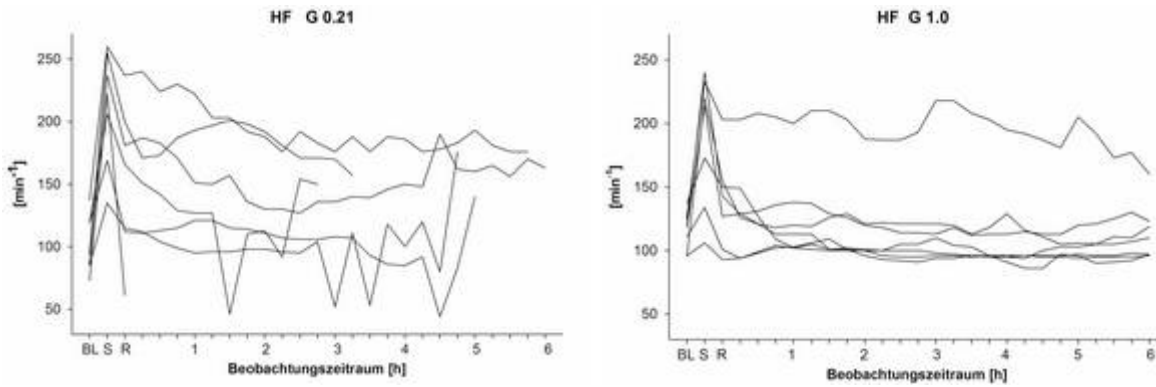


Abbildung 5.4.1.1: HF zu den Messzeitpunkten BL, S und R sowie während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums. Die HF stieg während der Schockinduktion in beiden Gruppen signifikant an, nahm mit Beginn der Volumentherapie wieder ab und blieb in den ersten 15 Minuten des 6-stündigen Beobachtungszeitraums unverändert. In G 1.0 stabilisierte sich die HF während der folgenden 6 Stunden bei nahezu allen Tieren, in G 0.21 hingegen schwankte die HF stärker und stieg mit dem Versterben nochmals deutlich an.

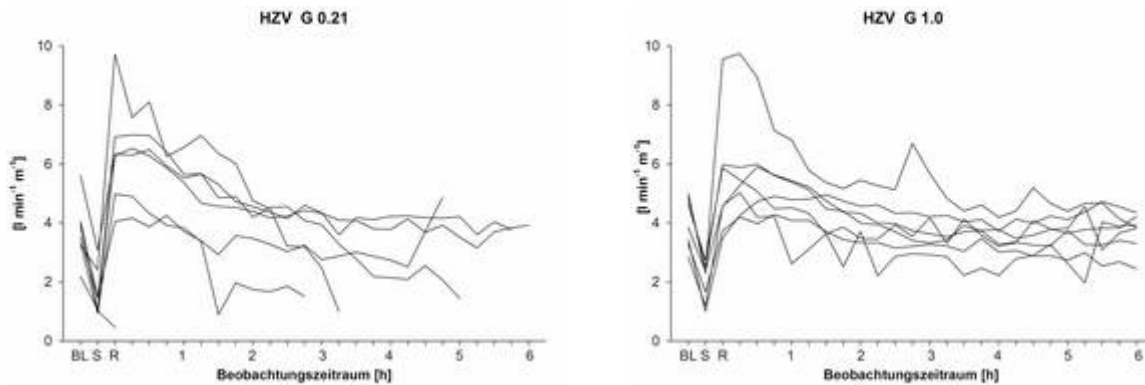


Abbildung 5.4.1.2: HZV zu den Messzeitpunkten BL, S und R sowie während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums. Nach Schockinduktion nahm das HZV in beiden Gruppen signifikant ab; der Volumenersatz führte in beiden Gruppen zu einem unmittelbaren signifikanten Anstieg des HZV. Während sich in G 1.0 das HZV während der folgenden 6 Stunden stabilisierte, konnte in G 0.21 eine kontinuierliche Abnahme des HZV beobachtet werden.

5.4.2 Sauerstofftransport

Mit dem Beginn der HV kam es in G 1.0 zu einem signifikanten Anstieg des paO_2 (+522%).

Da die Volumentherapie zu einer Verdünnung der im Blut verbliebenen Zellmasse und damit zu einer signifikanten Anämie (Hb in G 0.21: -46%; G 1.0: -43%) führte, nahm der CaO_2 in beiden Gruppen signifikant ab (G 0.21: -55%; G 1.0: -27%). Der CaO_2 phys nahm in G 0.21 um +33% und in G 1.0 um +633% zu, während CaO_2 Ery in G 0.21 um -1% und in G 1.0 um -20% abnahm. Trotz eines Abfalls der CaO_2 nahm die DO_2 aufgrund des HZV Anstiegs in beiden Gruppen signifikant zu (G 0.21: +96%; G 1.0: +98%). Die DO_2 phys stieg allerdings nur in G 1.0 signifikant an (+633%).

Mit Zunahme der DO_2 nahm auch die VO_2 wieder zu (G 0.21: +81%; G 1.0: -- Messung der VO_2 über das Fick'sche Prinzip vgl. 4.6 Messung des Sauerstoffverbrauchs und der kumulativen Sauerstoffschuld). Die Zunahme der VO_2 phys betrug in G 1.0 +633%, in G 0.21 hingegen nur +67%.

Parameter	Gruppe	Schock		Volumentherapie			15 min PR	
Hb [g dl⁻¹]	0.21	8.1	± 0.6	4.4	± 1.2	§	4.4	± 0.9
	1.0	8.1	± 1.6	4.6	± 1.5	§	4.3	± 1.5
paO₂ [mmHg]	0.21	87	± 21	72	± 15	&	81	± 9
	1.0	86	± 3	535	± 45	§ &	523	± 70 &
CaO₂ [ml dl⁻¹]	0.21	11	± 1	6	± 2	§	6	± 1 &
	1.0	11	± 2	8	± 2	§	7	± 2 &
CaO₂ Ery [%]	0.21	97	± 1	96	± 1	&	96	± 1 &
	1.0	97	± 1	78	± 6	§ &	77	± 5 &
CaO₂ phys [%]	0.21	3	± 1	4	± 1	&	4	± 1 &
	1.0	3	± 1	22	± 6	§ &	23	± 5 &
VO₂I [ml min⁻¹ m⁻²]	0.21	110	± 61	199	± 27	§	227	± 21
	1.0	136	± 15	--	--	--	--	--
VO₂ phys [%]	0.21	3	± 1	5	± 2	&	6	± 2 &
	1.0	3	± 1	49	± 6	§ &	60	± 17 § &
DO₂I [ml min⁻¹ m⁻²]	0.21	186	± 75	365	± 181	§	388	± 85
	1.0	227	± 60	449	± 117	§	452	± 107
DO₂ phys [%]	0.21	3	± 1	4	± 1	&	4	± 2 &
	1.0	3	± 1	22	± 6	§ &	23	± 5 &
SvO₂ [%]	0.21	25	± 7	54	± 19	&	49	± 9 &
	1.0	31	± 15	72	± 9	§ &	80	± 9 &

Tabelle 5.4.2: Parameter des Sauerstofftransportes zum Messzeitpunkt Volumentherapie und 15 Minuten nach Volumentherapie; §: $p < 0.05$ vs. Schock, &: $p < 0.05$ G 0.21 vs. G 1.0. Eine direkte Messung der VO₂ ist technisch nur bis zu einer FiO₂ von 0.6 möglich. Eine Bestimmung bei höheren FiO₂ ist aufgrund des eingeschränkten Messbereiches des verwendeten metabolischen Monitors nicht durchführbar.

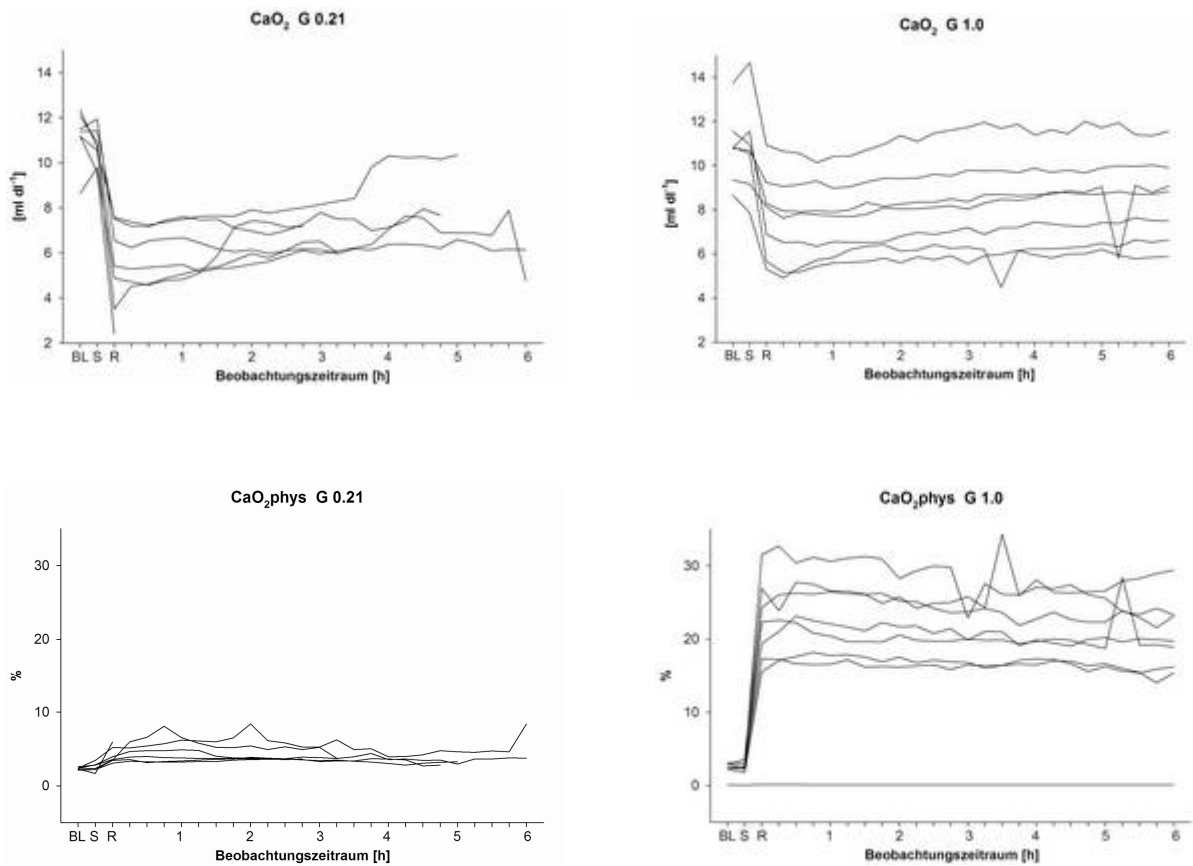


Abbildung 5.4.2.1: CaO_2 und CaO_2phys zu den Messzeitpunkten BL, S und R sowie während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums. CaO_2 und CaO_2phys blieben bis zum Beginn der Volumentherapie in beiden Gruppen unverändert. Die durch die Volumentherapie induzierte Verdünnungsanämie hatte in beiden Gruppen einen signifikanten Abfall der CaO_2 zur Folge, die CaO_2phys hingegen blieb unverändert. Die HV führte in G 1.0 zu einem signifikanten Anstieg der CaO_2phys , in G 0.21 kam es dagegen nur zu einem geringen Anstieg der CaO_2phys .

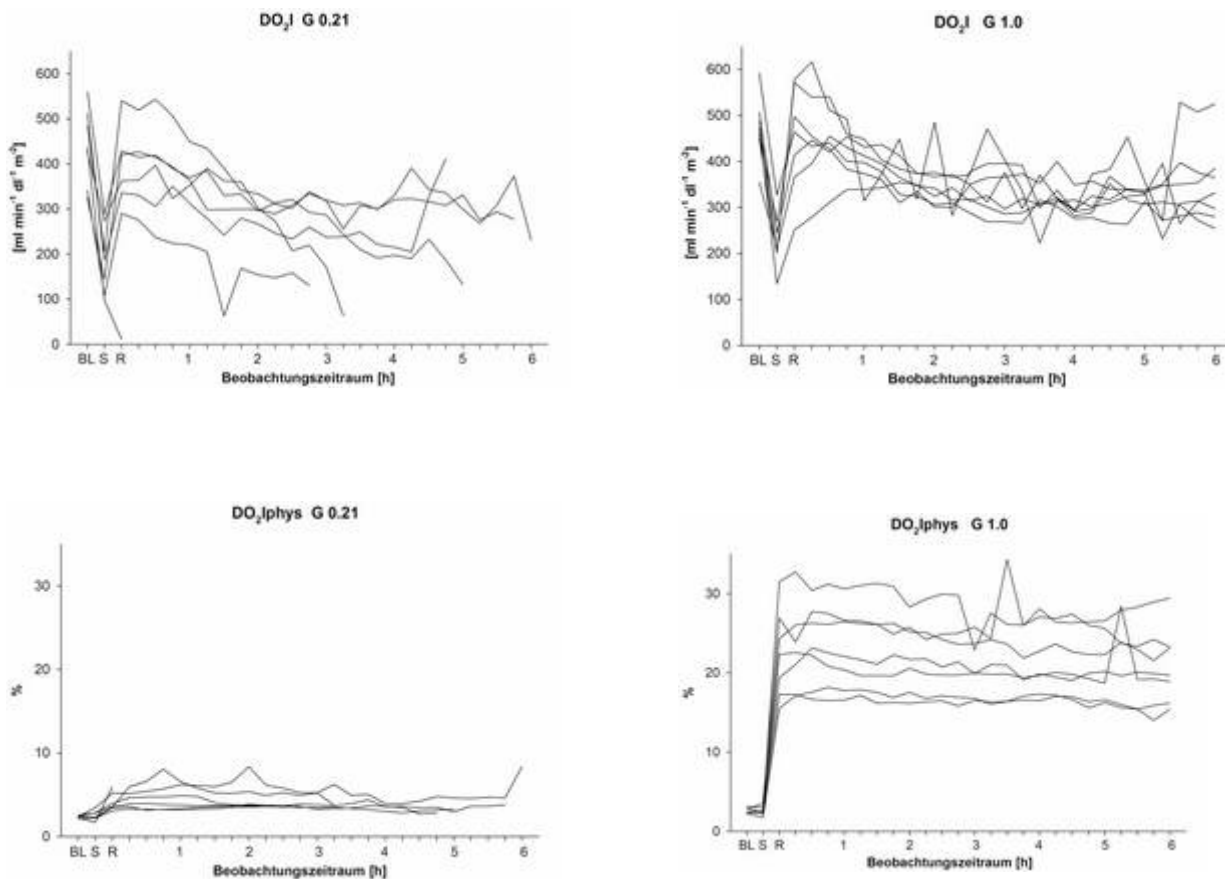


Abbildung 5.4.2.2: DO₂I und DO₂Iphys zu den Messzeitpunkten BL, S und R sowie während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums. Analog zum HZV nahm mit der Schockinduktion die DO₂I in beiden Gruppen signifikant ab und stieg mit Beginn der Volumentherapie wieder signifikant an. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Die DO₂Iphys blieb während der Schockinduktion in beiden Gruppen unverändert, und stieg mit Beginn der HV in G 1.0 allerdings signifikant an.

5.4.3 Gewebeoxygenierung

Der hohe Beitrag der CaO₂ phys an CaO₂ führte zu einer beträchtlichen Verbesserung der Gewebeoxygenierung in G 1.0. Dies wird erkennbar an der kompletten Wiederherstellung des tpO₂-Histogramm (die Form des Histogramm veränderte sich wieder im Sinne einer Normalverteilung der Einzelwerte; 30 min PR $p < 0.05$; Abbildung 5.4.3.1), einer signifikanten Abnahme der Anzahl der hypoxischen Werte (tpO₂ < 10 mmHg) vom Messzeitpunkt Schock auf den Messzeitpunkt Volumentherapie (Abbildung 5.4.3.2) sowie einem Anstieg des tpO₂ im Median (15 min PR: G 0.21: +54%; G 1.0: +133%).

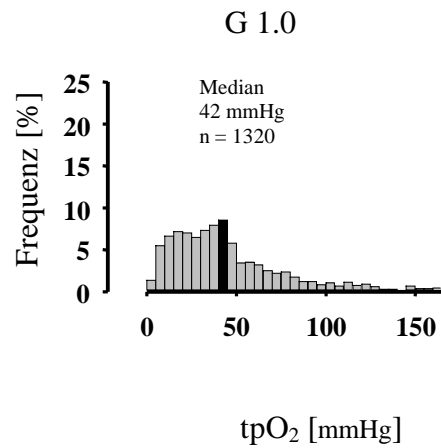
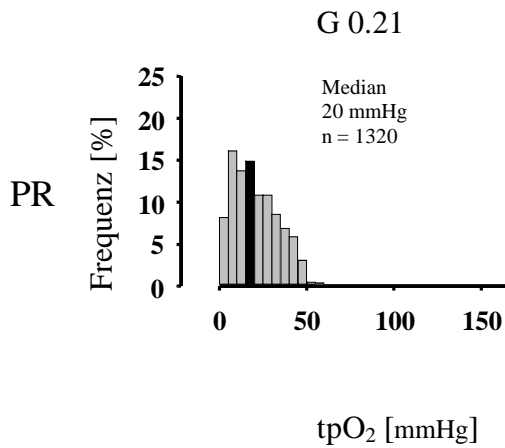
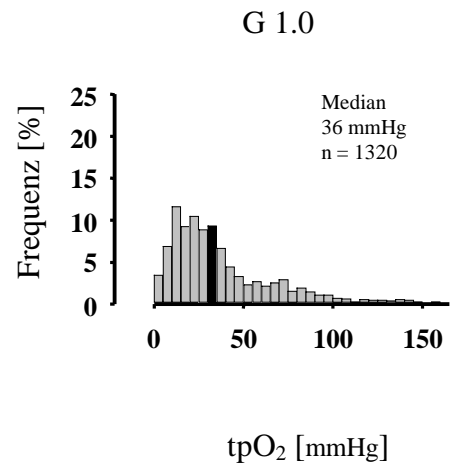
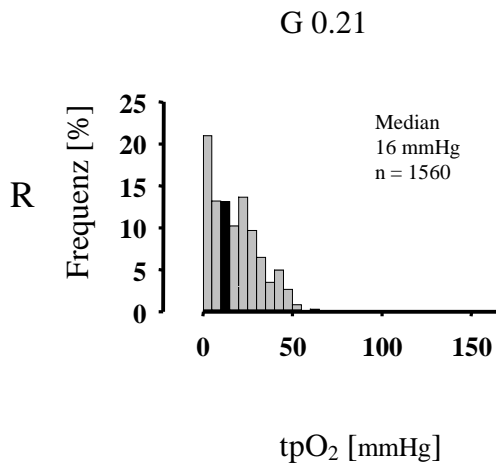


Abbildung 5.4.3.1: Darstellung der Verteilung der auf dem Skelettmuskel gemessenen tpO₂ in Form von Summenhistogrammen zum Messzeitpunkt Volumentherapie; x-Achse: tpO₂ in Klassen von 5 mmHg; y-Achse: relative Häufigkeit in %; n: Anzahl der registrierten Einzelwerte; für jeden Messzeitpunkt ist der Median angegeben.

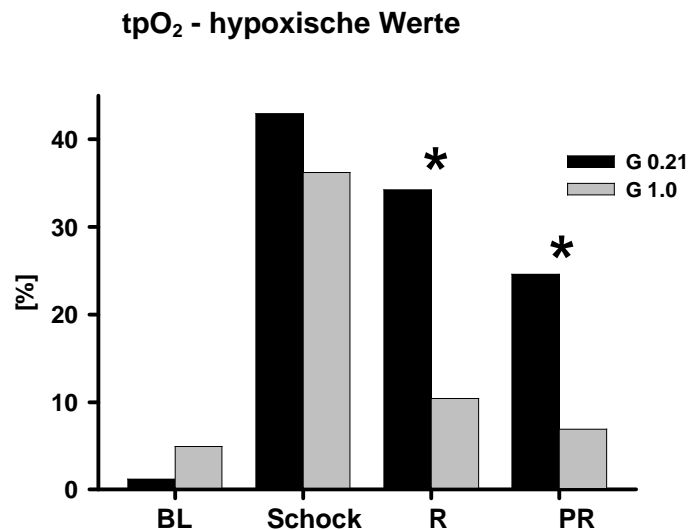


Abbildung 5.4.3.2: Relative Anzahl der hypoxischen Werte des tpO₂ des Skelettmuskels in Prozent zu den Messzeitpunkten BL, Schock, Volumentherapie, PR; * signifikante Änderung zum vorherigen Messzeitpunkt.

Für eine verbesserte Gewebeoxygenierung während HV spricht auch der signifikante Anstieg des pvO₂ (G 0.21: +95%; G 1.0: +110%).

Die Laktatkonzentration nahm in beiden Gruppen nach der Volumentherapie ab, erreicht während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums allerdings nur in G 1.0 wieder Normwerte.

In G 0.21 stieg die Serumkonzentration des Laktats während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich an (Abbildung 5.4.3.3).

Parameter	Gruppe	Schock	Volumentherapie	15 min PR
Serumlaktatkonz. arteriell [mmol l⁻¹]	0.21	7.1 ± 2.4	5.6 ± 3.0	5.0 ± 2.4
	1.0	6.7 ± 6.3	6.1 ± 5.4	5.0 ± 5.0
BE arteriell [mmol l⁻¹]	0.21	-4.7 ± 6.4	-6.4 ± 9.6	-0.8 ± 5.5§
	1.0	-1.5 ± 7.9	-1.7 ± 6.7	0.4 ± 5.8§
pvO₂ [mmHg]	0.21	19 ± 3	37 ± 16	28 ± 4 &
	1.0	21 ± 6	44 ± 7	62 ± 6 &
Muskel-tpO₂ [mmHg]	0.21	13 ± 9	16 ± 11	20 ± 9 &
	1.0	18 ± 14	36 ± 22	42 ± 19 &

Tabelle 5.4.3: Parameter der Gewebeoxygenierung zum Messzeitpunkt Volumentherapie und 15 Minuten nach Volumentherapie; §: p < 0.05 vs. Schock, &: p < 0.05 G 0.21 vs. G 1.0.

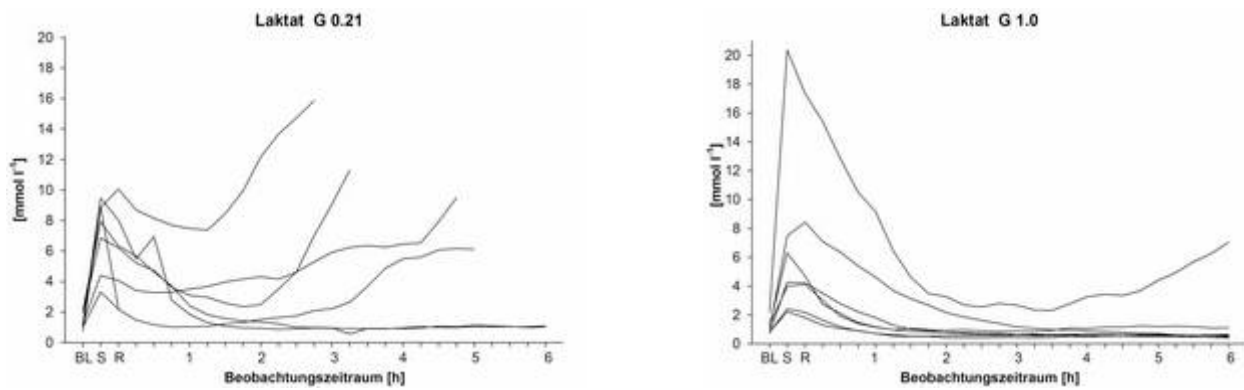


Abbildung 5.4.3.3: Serumlaktat zu den Messzeitpunkten BL, S und R sowie während des 6-stündigen Beobachtungszeitraum. Die Serumlaktatkonzentration nahm in beiden Gruppen nach der Volumentherapie ab, erreichte während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums allerdings nur in G 1.0 wieder Normwerte. In G 0.21 stieg die Serumkonzentration des Laktats während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich an.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

1. Nach Abschluss der Volumentherapie überlebten alle mit einer FiO_2 von 1.0 beatmeten Tiere den 6-stündigen Beobachtungszeitraum und zeigten eine verbesserte Gewebeoxygenierung, während 5 der 7 mit einer FiO_2 von 0.21 beatmeten Tiere innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben.

2. Während des Schocks war in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme von DO_2 und VO_2 , sowie eine Verschlechterung der Gewebeoxygenierung (Laktat \uparrow , BE \downarrow , $\text{pvO}_2\downarrow$, $\text{tpO}_2\downarrow$) zu beobachten.

3. Mit Beginn der HV stiegen in G 1.0 CaO_2 phys (+633%) und DO_2 phys (+633%) an. Der hohe Beitrag des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff an CaO_2 führte zu einer deutlichen Verbesserung der Gewebeoxygenierung in G 1.0.

4. Die Laktatkonzentration im Serum nahm nach der Volumentherapie in beiden Gruppen ab, erreichte aber während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums nur in G 1.0 wieder Normwerte. In G 0.21 stieg die Laktatkonzentration während des Beobachtungszeitraums kontinuierlich an.

	BL vs. Schock		Schock vs. Volumentherapie	
	G 0.21	G 1.0	G 0.21	G 1.0
DO₂	↓	↓	↑	↑
DO₂phys	↔	↔	↑	↑↑↑
VO₂	↓	↓	↑	↑
VO₂phys	↔	↔	↑	↑↑↑
CaO₂	↔	↔	↓	↓
CaO₂phys	↔	↔	↑	↑↑↑

Tabelle 6.1: Schematische Übersicht wichtiger Parameter. Dargestellt ist jeweils die Veränderung zum vorherigen Messzeitpunkt.

6.2 Diskussion der Methoden

6.2.1 Versuchsprotokoll

Ziel der vorliegenden Studie war es, nachzuweisen, ob durch HV als zusätzliche therapeutische Maßnahme zur azellulären Volumentherapie im schweren hämorrhagischen Schock eine Verbesserung der Gewebeoxygenierung und damit der Überlebensrate zu erreichen ist.

Als Hauptzielgröße wurde die Überlebensrate gewählt. Das einen Schock kennzeichnende Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf resultiert in einer Gewebhypoxie, die sekundär zu funktionellen und später auch morphologischen Schäden der Organe führt. Die Mortalität des hämorrhagischen Schock, als Folge einer unzureichenden Gewebepfusion und -oxygenierung, korreliert direkt mit Ausmaß und Dauer dieser Gewebhypoxie. Eine Verbesserung der Gewebeoxygenierung schlägt sich in einer Verbesserung von Überlebenszeit und –rate nieder. Die Überlebensrate kann in der Folge als kumulativer Parameter für die Gewebeoxygenierung des gesunden Organismus gewertet werden. Als Nebenzielgrößen wurden Parameter des Sauerstofftransportes, der Hämodynamik und der Gewebeoxygenierung untersucht.

Der von uns gewählte Beobachtungszeitraum von 6 Stunden stellt einen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität dar. Es ist davon auszugehen, dass bei einem Beobachtungszeitraum von nur 1 bis 2 Stunden vermutlich alle Tiere beider Gruppen überlebt hätten, wohingegen bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Stunden alle Tiere beider Gruppen verstorben wären. Beide Fälle sind somit nicht dafür geeignet einen Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen zu detektieren.

Ein Beobachtungszeitraum von 6 Stunden hat sich bereits in vorausgehenden Studien unserer Arbeitsgruppe bewährt [71].

6.2.2 Tiermodell

Die Untersuchung wurde am Modell des gesunden, narkotisierten Hausschweins durchgeführt, da das Herz-Kreislauf-System hinsichtlich Metabolismus sowie Anatomie und Physiologie eine große Analogie zwischen Schwein und Mensch besitzt [16].

Ebenso wie beim Menschen, können Schocktiefe und Gewebeoxygenierung bei der Spezies Schwein anhand der Laktatkonzentration im Serum und der Basenabweichung beurteilt werden. Im hämorrhagischen Schock wurden bei Schweinen die selben hämodynamischen Reaktionen (sympathikoadrenerge Gegenregulation mit Steigerung der Herzfrequenz, periphere Vasokonstriktion und Zentralisation des Blutkreislaufes) beobachtet, die auch für den humanen Organismus typisch sind [86].

In Analogie zur Mikrozirkulation des Menschen, mobilisieren Schweine zur Kompensation intravasaler Flüssigkeitsverluste bis zu 40% des verlorenen Plasmavolumens durch transkapilläre Resorption interstitieller Flüssigkeit. Transverso et al. empfehlen daher kurze Induktionszeiten (< 30min) bei der Einleitung eines schweren hämorrhagischen Schocks mit großem Blutverlust um eine Kompensation aus dem Interstitium zu erschweren [102]. In unserem Modell betrug die Induktionszeit ca. 15-20 Minuten.

6.2.3 Schockmodell

Experimentelle Untersuchungen zum hämorrhagischen Schock werden schon seit über 100 Jahren durchgeführt, allerdings ist die Standardisierung eines Schockmodells in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Fragestellung schwierig. Froneck formulierte 4 Voraussetzungen, die ein optimales Schockmodell erfüllen sollte: 1. Reproduzierbarkeit, 2. Vorhersagbarkeit, 3. ökonomische Durchführbarkeit und 4. Nähe zur klinischen Realität, wobei vor allem die letzte Forderung schwer zu erfüllen ist [30]. Aus diesem Grund wurden viele verschiedene Modelle zur Induktion eines kontrollierten Schocks entwickelt und beschrieben: Bei Modellen mit kontrollierter Blutung wird nach Erreichen einer definierten Schocktiefe bzw. nach Beginn der Therapie kein weiterer Blutverlust mehr simuliert. Das eigentliche Ausmaß des Schocks kann in diesen Modellen entweder durch die Kontrolle des Blutdrucks, durch die Kontrolle des verlorenen Blutvolumens, oder anhand der kumulativen O₂-Schuld erfolgen. Diesen Modellen gegenüber stehen Modelle mit unkontrollierter Blutung, bei denen die Blutung auch während der therapeutischen Intervention anhält.

Wir haben für unsere Studie ein kontrolliertes, druckgesteuertes Schockmodell gewählt, bei dem während der Schockphase der MAP auf 35-40 mmHg eingestellt wurde [117]. Im Folgenden werden Vor- und Nachteile der einzelnen kontrollierten Schockmodelle kurz diskutiert.

Volumen-kontrolliertes Modell

Experimentelle Schockmodelle, die über das entzogene Blutvolumen gesteuert werden, gehen vor allem auf Walcott zurück. Bereits in den 70er Jahren konnte nachgewiesen werden [51], dass die Entnahme eines vorher gewählten Anteils des Blutvolumens zu sehr stark variierenden Ausprägungen eines hämorrhagischen Schocks führte, besonders dann wenn das Blutvolumen nicht gemessen, sondern über das Körpergewicht geschätzt wurde [114]. Der

Grund hierfür liegt in der unterschiedlichen Kompensationsfähigkeit der einzelnen Individuen; insbesondere spielt die Fähigkeit intravasale Flüssigkeitsverluste über das Interstitium zu substituieren eine große Rolle. Walcott konnte 1944 zeigen, dass der Verlust von mehr als 40% des zirkulierenden Blutvolumens nicht mehr von den Versuchstieren kompensiert werden kann, und in der Folge ohne therapeutische Intervention zum Tod führt [113]. Zwar kann mit volumen-kontrollierten Schockmodellen der Einfluss der Schockdauer auf die Mortalität untersucht werden, jedoch kann durch sie eine gleichartige Ausprägung eines hämorrhagischen Schocks im Hinblick auf eine identische Gewebehypoxie und identische O₂-Schuld nicht gewährleistet werden.

O₂-Schuld-kontrolliertes Modell

Im hämorrhagischen Schock, gleich welcher Genese, besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot, das konsekutiv zu Gewebehypoxie und -schädigung führt. Es liegt daher nahe, den Schweregrad eines individuellen Schockgeschehens über das Ausmaß der zugrundeliegenden Hypoxie zu definieren. Die Untersuchungen, bei denen durch einen vorgegebenen Blutverlust oder ein fixiertes arterielles Druckniveau für eine bestimmte Zeit die Ausprägung des hämorrhagischen Schocks bestimmt wird, können dies nicht erfüllen, da hierdurch nicht zwangsläufig eine gleichartige Ausprägung der Gewebehypoxie erreicht wird. Die unterschiedliche Sensibilität gegenüber einer Hypotension bzw. die individuelle Kompensationsfähigkeit, Perfusion und Metabolismus aufrechtzuerhalten führt dazu, dass, um ein bestimmtes Maß an Hypoxie zu erzeugen, „resistente“ Individuen einer längeren Schockphase unterzogen werden müssten, als weniger „resistente“, die dieses Stadium bereits nach kürzerer Zeit erreichen. Bruner et al. konnten bereits 1940 ein Absinken der Sauerstoffaufnahme im Schock nachweisen und postulierten, dass es im Schock zu einer Kumulation der Gewebehypoxie in Form einer sogenannten O₂-Schuld kommt, die nach Therapie bzw. in der Erholungsphase abgebaut werden musste [9]. Crowell und Smith

untersuchten 1963 den Zusammenhang zwischen der O₂-Schuld und der Letalität nach hämorrhagischem Schock an 100 Hunden. Es zeigte sich, dass eine O₂-Schuld von weniger als 100 ml/kg nicht sicher zum Tod führt, wohingegen 140 ml/kg in fast allen Fällen letal war. Betrug die O₂-Schuld 120 ml/kg ergab sich eine Letalität von 50% [14]. Diese Ergebnisse konnten 1991 Dunham und Siegel bestätigen: in ihren Experimenten betrug die O₂-Schuld für eine Letalität von 50% 113,5 ml/kg. Außerdem konnten sie zeigen, dass metabolische Parameter einer Azidose wie die Laktatkonzentration oder der Basenüberschuß sowohl mit der kumulativen O₂-Schuld als auch mit der Letalität korrelierten, und somit als Prädiktoren für das Überleben eines hämorrhagischen Schocks herangezogen werden können [21].

Auch wenn ein O₂-Schuld-kontrolliertes Schockmodell eine hohe Reproduzierbarkeit besitzt, haben wir uns gegen dieses Modell entschieden. Trotz gleicher O₂-Schuld ist die Mortalität eines hämorrhagischen Schocks zusätzlich von der Modalität der Schockinduktion abhängig. Wird, um eine gewählte O₂-Schuld zu erreichen, zu Beginn ein großes Blutvolumen entzogen, so besteht die Gefahr, dass die Versuchstiere versterben, ohne dass die gewünschte O₂-Schuld erreicht wird. Wird allerdings im Rahmen einer protrahierten Schockinduktion nur wenig Blut entzogen führt dies zu sehr langen Zeiträumen, bis die gewünschte O₂-Schuld erreicht ist, und es kommt zu relativ langen Überlebenszeiten. Dies führt dazu, dass O₂-Schuld gesteuerte Schockmodelle nur sehr schwer steuerbar, und in der Konsequenz nur schwer vergleichbar sind.

Druck-kontrolliertes Modell

In druck-kontrollierten Schockmodellen wird der Schock durch manuellen oder spontanen Blutverlust bis auf einen vorgegebenen MAP induziert, und auf diesem Druckniveau für einen vorher bestimmten Zeitraum aufrechterhalten. Grundlage aller druck-kontrollierten Schockmodelle ist das sogenannte Modell von Wiggers [117], der die Kombination einer

längeren moderaten Hypotension (40-60 mmHg für 90 Minuten) und einer kürzeren schweren Hypotension (30-40 mmHg für 45 Minuten) als zuverlässig beschrieb, einen irreversiblen Schock mit einer 100%igen Letalität zu produzieren. Die relativ einfache Durchführbarkeit der druck-kontrollierten Modelle bedingt eine hohe Reproduzierbarkeit, dennoch unterschieden sich die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen teilweise erheblich. Diese Unterschiede sind überwiegend auf die interindividuelle Sensibilität einzelner Versuchstiere gegenüber einer Hypotension zurückzuführen; bei unterschiedlichen Versuchstieren führt eine identische Hypotension oft zu völlig verschiedenen Blutverlusten und daraus resultierenden Herzzeitvolumina. Letztlich erschwert dies die Beurteilung über die Einschränkung der Gewebepfusion bzw. das Ausmaß der dadurch bedingten Gewebehypoxie [30].

In unserer Studie betrug das mittlere Blutvolumen das entzogen werden musste, um in beiden Gruppen den MAP auf Werte zwischen 35-40 mmHg zu senken 35 ± 7 ml/kg in G 0.21 und 32 ± 9 ml/kg in G 1.0. Es waren also nahezu identische Volumina notwendig, um den MAP auf gleichartige Werte abzusenken. Dementsprechend nahm das HZV nach Induktion des hämorrhagischen Schocks in G 0.21 um 58% und in G 1.0 um 51% ab. Bezüglich des entzogenen mittleren Blutvolumens und des HZVs bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen. Darüberhinaus war die gemessene O₂-Schuld in beiden Gruppen identisch. Es kann also von einer sehr guten Vergleichbarkeit der beiden Versuchsgruppen ausgegangen werden. Die typischen Probleme eines druck-kontrollierten Schockmodells (hohe interindividuelle Schwankungsbreite) traten also im Rahmen der vorgestellten Studie nicht auf. Die von uns gemessene O₂-Schuld von ca. 100 ml/kg (G 0.21 101 ± 45 ml/kg; G 1.0 91 ± 59 ml/kg) in beiden Gruppen war in einer prospektiven Studie von Dunham et al. mit einer Letalität von ungefähr 50% verbunden (die O₂-Schuld für eine Letalität von 50% betrug 113,5 ml/kg) [21].

Hinsichtlich der Schocktiefe, gemessen am Blutdruckabfall und der O₂-Schuld, bestanden keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen. Für beide Gruppen bestanden somit vergleichbare Voraussetzungen.

6.2.4 Anästhesie

Als Narkoseform wurde die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol, Midazolam, Fentanyl und Pancuronium gewählt. Somit war es nicht erforderlich, der Beatmungsluft ein volatiles Anästhetikum beizumischen, was zwangsläufig zu einer FiO₂ < 1.0 geführt hätte. Außerdem ist bei Zumischen eines volatilen Anästhetikums zur Inspirationsluft die direkte Messung der VO₂ mit dem Deltatrac Metabolic Monitor aus technischen Gründen unmöglich [90].

Fentanyl ist ein Morphinagonist aus der Klasse der 4-Anilinopiperidine mit einer mittleren Wirkdauer von 20–30 Minuten. Der Einfluss auf die Hämodynamik ist selbst bei hoher Dosierung gering [18, 25].

Midazolam ist ein Hypnotikum aus der Reihe der Benzodiazepine mit einer Wirkdauer von ca. 45 Minuten [18]. Trotz negativ inotroper und gefäßdilatierender Wirkung werden bei kreislaufgesunden Individuen mit adäquaten intravasalen Füllungsdrücken nur geringe Veränderungen des Blutdrucks und eine leichte Abnahme der HF beobachtet.

Propofol, ebenfalls ein Hypnotikum, ist ein Alkylphenolderivat. Die Wirkdauer beträgt ca. 5–10 Minuten. Es hat sowohl vasodilatierende als auch negativ inotrope Effekte, die aber vor allem bei reduziertem Allgemeinzustand und schwerer Herzkrankheit zu erwarten sind.

Die Muskelrelaxation wurde mit Pancuronium aufrechterhalten. Pancuroniumbromid ist ein Ammoniumderivat des Androstan. Es wirkt als kompetitiver Antagonist der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren der quergestreiften Muskulatur. Es besitzt eine Wirkdauer von ca. 90 Minuten und führt zu einer Vagolyse, wodurch es über eine Steigerung der HF zu einer leichten Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs kommt [18].

Insgesamt sind die Kreislaufwirkungen der verwendeten Substanzen und insbesondere die supprimierende Wirkung auf die kardialen Kompensationsmechanismen einer akuten Verdünnungsanämie und im Schock als gering einzustufen [107].

Während der Schockphase wurde die Dosis der Narkotika verringert, um bei reduziertem Blutvolumen gleichmäßige Wirkstoffkonzentrationen zu gewährleisten. Durch Verringerung des intravasalen Blutvolumens verkleinert sich das Verteilungsvolumen der Narkotika und führt somit bei gleich bleibender Applikationsrate zu einem Anstieg der Wirkstoffkonzentrationen. Die daraus resultierende Vertiefung der Narkose hätte eine Abnahme der VO_2 und eine Einschränkung der Kompensationsmöglichkeiten der Verdünnungsanämie zur Folge.

Nahezu alle untersuchten Narkotika supprimieren in höherer Dosierung den kompensatorischen HZV-Anstieg und die gesteigerte Gewebesauerstoffextraktion bei einer akuten Verdünnungsanämie. Im Tierexperiment konnte eine dosisabhängige Verringerung der Anämietoleranz unter anderem für die von uns verabreichten Narkotika Propofol und Ketamin nachgewiesen werden [107, 108, 109].

Die von uns gewählte Narkose gewährleistet in der applizierten Dosierung eine hinreichende Narkosetiefe mit entsprechend guter Stressprotektion.

6.2.5 Wahl des Volumenersatzmittel

Für die Volumensubstitution des hämorrhagischen Schock stehen kristalloide und kolloidale Lösungen zur Verfügung.

Kristalloide Lösungen sind in der Regel isoton und verteilen sich im gesamten Extrazellulärraum. In experimentellen Studien erwiesen sie sich zwar als genauso effektiv wie kolloidale Lösungen in der Wiederherstellung der Makrohämodynamik, mussten dafür aber in 4-facher Dosis des Blutverlustes verabreicht werden, um das Intravasalvolumen wiederherzustellen und erscheinen daher zur alleinigen Substitution ungeeignet [42];

darüberhinaus ist ihre intravasale Verweildauer mit ca. 20 Minuten eher gering. Eine Permeabilitätsstörung, bedingt durch den Reperfusionsschaden, kann den Verlust ins Interstitium verstärken und die therapeutische Wirksamkeit weiter verringern.

Als kolloidale Lösungen stehen Humanalbumin, Gelatine, Dextrane und verschiedene Stärkepräparationen zur Verfügung. Die kolloidalen Plasmaersatzmittel unterscheiden sich in der Ausprägung ihres Volumeneffekts, sowie in ihrer Wirkdauer und dem Einfluss auf die Rheologie des Blutes. Humanalbumin wird aufgrund des hohen Preises und einer geringen Volumenwirkung in Europa selten als Volumenersatz verwendet; neueste Metaanalysen [1] konnten auch keinen Vorteil für Humanalbumin gegenüber kristalloiden oder kolloidalen Lösungen zeigen, weshalb die Autoren die Verwendung billigerer Lösungen empfehlen, obwohl die generelle Sicherheit nachgewiesen werden konnte (SAFE-Study) [24]. Gelatine-Präparate sind zwar sehr günstig, spielen aber wegen der Herstellung aus dem in Knochen und Sehnen von Rindern enthaltenen wasserunlöslichen Kollagen und der damit verbundenen BSE-Gefahr nur eine untergeordnete Rolle. Dextrane weisen gemeinsam mit HAES den größten Volumeneffekt und die längste Wirkdauer auf, allerdings besitzen Dextrane eine ausgeprägte gerinnungshemmende Komponente (sogenannter Coating-Effekt) und können zu einer Blutungsverstärkung führen. Darüberhinaus sind allergische Reaktionen auf Dextrane häufig. HAES-Präparate verbessern die Mikrozirkulation [45, 57, 62], ihre lange intravasale Verweildauer und der ausgeprägte Volumeneffekt haben sie in vielen Kliniken zum Volumenersatzmittel der ersten Wahl gemacht.

Zur Hämodilution wurde HAES 6% mit einem Molekulargewicht von 200 000 Dalton (D) und einem Substitutionsgrad von 0.5 verwendet. HAES wird von der körpereigenen Amylase abgebaut [27, 80]. Über die Nieren können nur Stärkeanteile mit einem Molekulargewicht unter 70 000 D ausgeschieden werden. Bei der verwendeten Stärkelösung mit einem mittlerem Molekulargewicht von 200 000 D werden aus dem „großmolekularen Pool“ durch

α -Amylase ständig kleinere, onkotisch wirksame Stärkemoleküle enzymatisch abgespalten [50, 81, 91].

Bei der verwendeten Stärkelösung stellt sich so ein Gleichgewicht zwischen der Ausscheidung von Spaltprodukten unter 70 000 D und dem Abspalten von Teilen über 70 000 D ein. Die verwendete Lösung verhält sich daher über einen längeren Zeitraum trotz kontinuierlichen Abbaus isoonkotisch, ihr Volumeneffekt bleibt über einen längeren Zeitraum erhalten (2-4 h). Große Volumenverschiebungen zwischen intravasalem und interstitiellem Raum sind nicht zu erwarten.

6% HAES 200 000/0.5 ist auch in der klinischen Praxis eine häufig gewählte Infusionslösung zur Kompensation von akuten Blutverlusten [80], wenngleich seit kurzer Zeit noch modernere HAES-Präparationen (z.B. Voluven) auf dem Markt sind.

6.3 Diskussion der Meßmethoden

6.3.1 Sauerstofftransport

Für die Berechnung der Parameter des Sauerstofftransportes wurden die Hb-Konzentration, der pO_2 und die SO_2 jeweils arteriell und gemischtvenös gemessen und der jeweilige Sauerstoffgehalt aus diesen Werten errechnet, weil bei der Bestimmung des Sauerstoffgehaltes mit dem CO-Oximeter der physikalisch im Plasma gelöste Sauerstoff nicht berücksichtigt, und somit der Sauerstoffgehalt vor allem während Hyperoxämie falsch niedrig eingeschätzt wird.

Zusätzlich wurden sämtliche Berechnungen für die Konzentration von Methämoglobin und Kohlenmonoxid-Hämoglobin korrigiert, da diese beiden Hämoglobinspezies nicht am Sauerstofftransport und somit nicht an der Gewebeoxygenierung teilnehmen.

6.3.2 Gewebeoxygenierung

Die Gewebeoxygenierung wurde sowohl direkt auf dem Skelettmuskel bestimmt, als auch

indirekt von Parametern des Sauerstofftransportes bzw. -metabolismus abgeleitet.

6.3.2.1 Globale Parameter der Gewebeoxygenierung

Der p_{vO_2} kann unter der Annahme zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung des Gesamtorganismus herangezogen werden, dass sich der p_{O_2} des postkapillären Blutes bei Durchströmen eines Organs in derselben Weise an den p_{O_2} des angrenzenden Gewebes angleicht, wie der p_{O_2} des pulmonalarteriellen Blutes beim Durchströmen der Lunge an den alveolären p_{O_2} . Der tp_{O_2} und der p_{vO_2} korrelieren zwar schlecht, Veränderungen des p_{vO_2} reflektieren jedoch approximativ Veränderungen des HZV und gegensinnig zu Veränderungen der VO_2 . Dies trifft vor allem unter der Voraussetzung zu, dass der Anteil der peripheren Shuntdurchblutung am HZV gering ist. Allerdings sollte der p_{vO_2} nicht isoliert interpretiert werden [58].

Die Serum-Laktatkonzentration, der pH und der BE reflektieren global den zellulären Stoffwechsel und die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus. Im Falle von Gewebeschämie und -hypoxie steigt infolge des anaeroben Glucosemetabolismus die Serum-Laktatkonzentration.

6.3.2.2 Lokale Gewebeoxygenierung

Zur Bestimmung der lokalen Gewebeoxygenierung wurde der Musculus rectus abdominis gewählt.

Die lokale tp_{O_2} -Messung wurde mit einer MDO-Elektrode durchgeführt, um die Verfälschung der Messwerte durch Gewebetrauma so gering wie möglich zu halten. Es ist bekannt, dass tp_{O_2} -Werte, die mit Hilfe von Stichelektroden ermittelt wurden, sich signifikant von mit MDO-Elektroden erhobenen Werten unterscheiden [26]. Die Ursache hierfür ist am ehesten in dem durch die Stichelektroden verursachten Gewebetrauma mit konsekutiver Blutung und Ödem zu sehen [116].

Das Gewicht der MDO-Elektrode kann die mukosale Mikrozirkulation durch den Verschluss von Mikrogefäßen verändern. Aus diesem Grund wurde beim Aufsetzen der Sonde darauf geachtet, dass möglichst wenig Druck auf das Gewebe ausgeübt wird [26]. Da die Messwerte online registriert wurden, konnte eine fehlerhafte Auflage der Sonde sofort erkannt, und korrigiert werden. Sie zeigte sich durch eine atypische Einstellungskinetik der Elektrodensignale.

Um mit Hilfe der MDO-Elektrode Aussagen über die lokale Gewebeoxygenierung treffen zu können ist es wichtig, die Mikrozirkulation, und damit den regionalen Blutfluss des betreffenden Gewebes nicht durch Präparation, Lagerung, oder die Messung selbst zu beeinflussen. Die ermittelten Summenhistogramme zeigen daraus folgende Veränderungen der Mikrozirkulation sensitiv an [69]. Aus diesem Grund wurde der Muskel äußerst vorsichtig präpariert.

Die verwendete MDO-Elektrode „verbraucht“ während der Messung kontinuierlich Sauerstoff, um einen entsprechenden Diffusionsgradienten für Sauerstoff an der Elektrode aufrecht zu erhalten. Nur dieser Diffusionsgradient ermöglicht es einen Stromfluss zu messen, der dann proportional zum pO_2 des unter der Elektrode befindlichen Gewebes ist. Der Sauerstoffverbrauch der Messsonden beeinflusst die Messung allerdings kaum [31, 32].

Der tpO_2 ist abhängig von der Temperatur des untersuchten Gewebes, von den die Sondenspitze überziehenden Materialien, und vor allem vom Oxidationszustand der Sondenspitze [70]. Insbesondere der Grad der Oxidation an der Sondenspitze verändert sich während des Versuchsablaufs. Die Dicke der Oxidschicht nimmt kontinuierlich zu, was zu einer sogenannten „Elektroden-Drift“ führt, d. h. bei konstantem pO_2 (z. B. einer Eichlösung) werden mit zunehmender Zeitdauer unterschiedliche Stromstärken gemessen. Um diese

systematischen Fehler gering zu halten wurden die Sonden zwischen zwei Messzeitpunkten immer mit drei verschiedenen Gasgemischen (O_2 -Konzentration: 0%, 5%, 21%) geeicht.

Bei der Messung des tpO_2 mit Hilfe der MDO-Elektrode wird der pO_2 an der Oberfläche eines Gewebes bestimmt. Die Diffusion von Sauerstoff aus tieferen Gewebeschichten an die Organoberfläche ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Im Vordergrund stehen die regionale Durchblutung des Gewebes, die lokale Kapillardichte, regionale Inhomogenitäten der Kapillarweite und die Partialdruckdifferenz zwischen Gewebe und kapillärem Blut [67]. Ein Maß für die Güte der erhobenen Messwerte ist der Wertebereich der gemessenen pO_2 . Durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff steigt der paO_2 bei intakter Lungenfunktion zwar auf Werte deutlich über 400 mmHg an, würde man jedoch mit Hilfe der MDO-Elektrode ähnlich hohe Werte messen, entsprächen diese nicht dem Wert des tpO_2 , sondern es müsste davon ausgegangen werden, dass z. B. metabolisch inaktive Faszien, Gewebeflüssigkeit, Arteriolen etc. einen erheblichen Anteil an der Messung hätten. Der pO_2 der metabolisch aktiven Zelle liegt zwischen 4 und 25 mmHg, abhängig vom Gewebe, der einzelnen Zelle und dem gemessenen Zellorganell [83]. Aus diesem Grund würde ein gemessener pO_2 von z. B. 400 mmHg nicht den Partialdruck eines metabolisch aktiven Gewebes anzeigen, sondern müsste vielmehr als Fehlmessung interpretiert werden [47].

Misst man nur an einer definierten Stelle auf der Organoberfläche, so erhält man einen Wert, der repräsentativ für diese Position, nicht aber für das benachbarte Gewebe, und vor allem nicht für das gesamte Organ ist. Aus diesem Grund wurden für jeden Messzeitpunkt 120 Messwerte erhoben. Die Stelle, auf der die Elektrode platziert wurde, wurde nach dem Zufallsschema für jeden Messzeitpunkt verändert. Hierdurch sollte eine systematische Beeinflussung der Messung vermieden werden. Die einzelnen Werte wurden in Form von Summenhistogrammen dargestellt. So kann neben dem Median auch die Form und die Lage der Verteilung der Messwerte beurteilt werden. Anhand der Streuung der Messwerte und dem

Auftreten von hypoxischen Werten (0-10 mmHg) können eine Gewebehypoperfusion und -hypoxie erkannt werden.

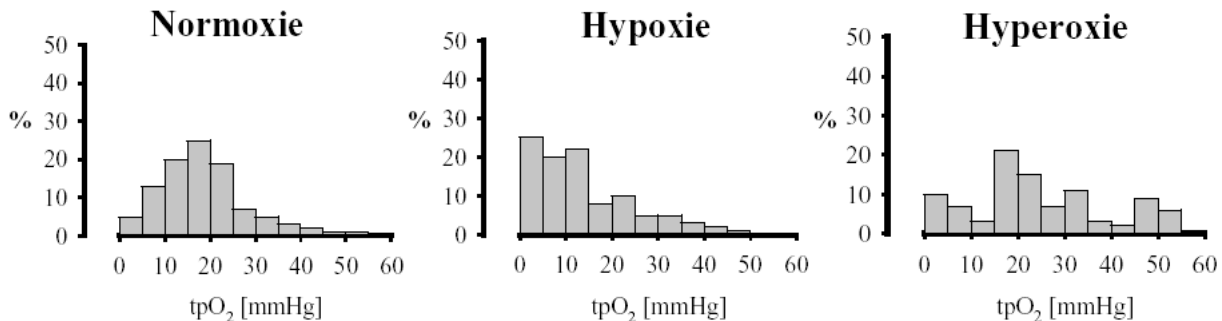


Abbildung 6.3.2.2: Drei schematische Beispiele für typische tpO₂-Histogramme, jeweils mit deutlichen, für die angegebene Sauerstoffversorgung typischen Veränderungen.

6.4 Diskussion der Ergebnisse

Ist der hämorrhagische Schock in unserem tierexperimentellen Modell nur durch die Gabe von Volumenersatzmitteln therapiert worden, so betrug die Letalität während des 6-stündigen Beobachtungszeitraum 71%. Die einfache Supplementierung der Volumentherapie mit HV reduzierte die Mortalität von 71% auf 0%.

Im Dezember 1998 wurde von der National Blood Service Northern Zone ein Algorithmus zur Therapie des massiven Blutverlustes herausgegeben. Schwerpunkte der Behandlung sind hierbei die Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens mit kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, chirurgische Blutstillung sowie die Korrektur einer Koagulopathie mit Blutkomponenten [93]. Obwohl durch HV sehr einfach die CaO₂ durch eine Steigerung des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff erhöht werden kann, wird die Beatmung mit reinem Sauerstoff als kurzfristige Alternative zur Erythrozytentransfusion in diesem Algorithmus nicht erwähnt.

6.4.1 Beurteilung der HV in der Literatur

In den letzten Jahren wurde von mehreren Arbeitsgruppen die Wirksamkeit der HV als Therapieoption beim *hämorrhagischen Schock* untersucht. Allerdings konnte bei keiner dieser Studien ein positiver Effekt der HV im Hinblick auf die Überlebensrate gezeigt werden [99, 100, 55, 63].

Takasu et al. untersuchten an Ratten den Effekt von drei unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen auf die Überlebensrate und -dauer. Die Ratten wurden nach Schockinduktion mit einer FiO_2 von 0.21, 0.5 oder 1.0 beatmet. Nach einer 60-minütigen Schockphase wurde das entzogene Blutvolumen retransfundiert. Die Beatmung mit reinem Sauerstoff erbrachte keinen signifikanten Vorteil für die Überlebensdauer im Vergleich zur Beatmung mit Raumluft. Die mit einer FiO_2 von 0.5 beatmeten Tiere überlebten hingegen signifikant länger als die mit einer FiO_2 von 0.21 beatmeten Tiere, zudem führte die Beatmung mit einer FiO_2 von 0.5 zu einem geringern Laktatanstieg, einer gesteigerten Sauerstoffausschöpfung, einem bessern MAP, sowie einer weniger ausgeprägten Tachykardie und Gewebhypoxie in Leber und Darm. Bezogen auf die Überlebensrate (definiert für einen Beobachtungszeitraum von 72 Stunden) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Versuchsgruppen [99].

In einer weiteren Studie wurde an Ratten untersucht, welchen Einfluss Hypothermie und HV auf die Überlebensdauer beim hämorrhagischen Schock haben. Die Tiere wurden nach kontrolliertem Blutentzug entweder (1.) bei einer Körpertemperatur von 38°C mit Raumluft beatmet, (2.) auf eine Körpertemperatur von 30°C gekühlt und mit Raumluft beatmet, (3.) bei einer Körpertemperatur von 38°C mit reinem Sauerstoff beatmet oder (4.) auf eine Körpertemperatur von 30°C gekühlt und mit reinem Sauerstoff beatmet. Anschließend wurden die Tiere für einen Zeitraum von 5 Stunden ohne weitere Intervention beobachtet. Die Tiere, die einer Hypothermie unterzogen wurden überlebten signifikant länger, eine Beatmung mit 100% Sauerstoff hatte hingegen keinen Einfluss auf die Überlebensdauer [55].

Eine weitere Studie von Takasu et al. erbrachte vergleichbare Ergebnisse. Auch hier wurde untersucht wie sich unterschiedliche Körpertemperaturen (38°C, 34°C, 30°C) und Sauerstoffkonzentrationen (FiO_2 0.25, 0.5, 1.0) auf die Überlebensdauer des hämorrhagischen Schocks auswirken. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass sich sowohl eine milde (34°C) als auch eine moderate (30°C) Hypothermie positiv auf das Überleben des hämorrhagischen Schock auswirken, die Beatmung mit einer FiO_2 von 1.0 jedoch ohne Vorteil ist, die Beatmung mit einer FiO_2 von 0.5 sich hingegen vorteilhaft auf die Überlebensdauer und die Gewebeoxygenierung auszuwirken scheint, ohne jedoch zu einer signifikanten Verbesserung zu führen [100].

Im Gegensatz zu diesen wenig vielversprechenden Ergebnissen konnten positive Effekte der HV bei *normovolämischer Anämie* mehrfach detailliert von Habler et al. beschrieben werden. Habler konnte nachweisen, dass die Beatmung mit reinem Sauerstoff bei hämodiluierten, mit Raumluft beatmeten Hunden (Hb 7.0 g/dl) in Allgemeinanästhesie eine Vertiefung der Hämodilution auf Hb 3 g/dl ohne Zeichen der Organdysfunktion und Gewebehypoxie erlaubt. Der Effekt der hyperoxischen Beatmung war rechnerisch mit dem Effekt der Transfusion von 350 ml eines Erythrozytenkonzentrates mit einem Hb von 20 g/dl gleichzusetzen. Dieses neue fremdblutsparende Verfahren wurde unter dem Begriff „hyperoxische Hämodilution“ in die Literatur eingeführt [35].

Kemming et al. untersuchten die Effekte der HV auf die Gewebeoxygenierung bei extremer Anämie bei Schweinen. Mit Beginn der HV stieg der prozentuale Anteil des Plasma-Sauerstoffs an CaO_2 , DO_2 und am VO_2 um durchschnittlich 400% an, und die entstandene Gewebehypoxie konnte dadurch nahezu vollständig aufgehoben werden [52].

Außerdem konnten Kemming et al. nachweisen, dass durch HV bei extremer Anämie sowohl die periphere Gewebehypoxie aufgehoben, als auch die Myokardoxygenierung und Herzfunktion aufrechterhalten werden kann [52, 53].

In einer weiteren Studie wurden Schweine ebenfalls bis zum individuell kritischen Hämatokritwert hämodiluiert und anschließend für 6 Stunden mit Raumluft oder reinem Sauerstoff beatmet. Alle mit Raumluft beatmeten Tiere starben innerhalb der ersten 3 Stunden, dem Tod ging ein Anstieg der Laktat- und Katecholaminkonzentration voraus. Im Gegensatz dazu überlebten 6 von 7 der mit reinem Sauerstoff beatmeten Tieren den 6-stündigen Beobachtungszeitraum ohne Laktazidose und erhöhte Katecholaminkonzentration. Die Mortalität der mit reinem Sauerstoff beatmeten Tiere war somit mit 14% signifikant geringer als bei den mit Raumluft beatmeten Tieren (Mortalität 100%) [71].

Ebenfalls von Meier et al. wurden die Effekte der Beatmung mit einer FiO_2 von 1.0 auf die Überlebensrate von Schweinen bei schwerer *Methämoglobinämie* untersucht. Im Rahmen einer Methämoglobinämie kommt es zu einer Reduktion der Sauerstofftransportkapazität des Blutes, ohne dass die Rheologie an sich verändert wird. Nach Induktion und anschließender Aufrechterhaltung einer Methämoglobinämie durch Injektion von 4-Dimethylaminophenol wurden die Tiere über einen Zeitraum von 6 Stunden mit einer FiO_2 von 0.21 oder 1.0 beatmet. Alle Tiere beider Versuchsgruppen verstarben während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums, allerdings überlebten die mit reinem Sauerstoff beatmeten Tiere signifikant länger. Bezüglich der untersuchten Parameter der Hämodynamik, des Sauerstofftransportes und der Gewebeoxygenierung existieren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Man kann daraus folgern, dass die Beatmung mit reinem Sauerstoff bei schwerer Methämoglobinämie von untergeordneter Bedeutung ist [73].

Im Folgenden sollen die Effekte der HV auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung sowie die Unterschiede in den erwähnten Studien, und die daraus resultierenden unterschiedlichen Auswirkungen der HV auf das Überleben erläutert werden.

6.4.2 Effekte der HV auf die Mikrozirkulation

Bereits im Jahre 1919 postulierte Krogh, dass Sauerstoff ein wesentlicher Faktor für die Regulation der regionalen Organdurchblutung sei. Mehrere Studien haben diese Annahme in der Folge bestätigt [10].

1972 beobachtete Duling in der Backentasche des Hamsters eine Konstriktion von Arteriolen in Abhängigkeit vom $p\text{aO}_2$ [19]. Dieser Effekt ist abhängig von der Größe der jeweiligen Arteriole, aber unabhängig vom umgebenden Parenchym [48]. Es stand somit fest, dass die beobachtete arterioläre Konstriktion direkt durch Signale aus der Gefäßwand vermittelt wurde [20].

Ein ähnliches Phänomen wurde 1977 von Svensjö et al. an der ausgelagerten superfundierten Backentasche des Hamsters beobachtet. Bei $p\text{O}_2$ von über 115 mmHg nahm die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten, und der Durchmesser der Arteriolen ab [98].

Diese Effekte wurden mehrfach für die Arteriolen verschiedener Organe und Spezies mit verschiedenen Messmethoden bei normalen Hb-Werten bestätigt (Tabelle 6.4.2).

Autor	Modell	Wichtigstes Ergebnis
Carrier et al. 1964	Isolierte Perfusion von Arterienästen (\varnothing 0,5-1,0 mm) der A. femoralis des Hundes	2,38-facher Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit bei Reduktion des pO_2 im Perfusat von 100 auf 30 mmHg.
Duling 1972	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundierten Hamsterbackentasche	Anstieg des pO_2 im Superfusat von 11 auf 84 mmHg führte zu 20% Konstriktion der untersuchten Arteriolen
Duling 1974	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundierten Hamsterbackentasche	Anstieg des pO_2 im Superfusat von 10 auf 150 mmHg führte zu 41% Abnahme des Gefäßdurchmessers
Svensjö 1977	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundierten Hamsterbackentasche	Abfall des Blutflusses um 44% nach Erhöhung des pO_2 im Superfusat von 30 mmHg auf 150 mmHg
Lindbom 1980	IVM; Superfusion des präparierten M. tenuissimus von Kaninchen	Abnahme der funktionellen Kapillardichte bis auf 0 cap/mm ² bei Anstieg des pO_2 im Superfusat auf 150 mmHg
Walker et al. 1980	wache Hunde, FiO_2 1,0 bei 1,2 und 3 atm	Abnahme des renalen Blutflusses um 5-7%, Abnahme der Diureserate um 61-70%, Abnahme der renalen PGE_2 -Exkretion um 92-99%
Sullivan and Johnson 1981	IVM, Superfusion des isolierten, autoperfundierten M. sartorius der Katze mit 0-20% O_2	O_2 -konzentrationsabhängige, arterioläre Vasokonstriktion (20%)
Jackson and Duling 1983	IVM; Superfusion der ausgelagerten, autoperfundierten Hamsterbackentasche in vitro und in vivo mit 0-95% O_2	O_2 -konzentrationsabhängige, arterioläre Vasokonstriktion (in vitro 16%; in vivo 37%); O_2 -Sensitivität unabhängig von umgebenden Bindegewebe und intravasalem Blutfluß; Abnahme, aber kein kompletter Verlust der O_2 -Sensitivität nach Verschluss des Gefäßes und Verhinderung des Kontaktes zwischen Superfusat und Gefäß. Schlußfolgerung: O_2 -bedingte Vasokonstriktion ist nur teilweise auf lokale Wirkung des O_2 an Gefäßwand zurückzuführen.
Ohta 1986	19 mCi ¹³³ Xe-Auswasmethode. Zerebraler Blutfluß (CBF) bei gesunden Probanden: FiO_2 0,21, 0,5 bzw. 1,0 bei 1,5 und 2 atm	Abnahme des CBF gegenüber baseline (FiO_2 0,21, 1 atm, 93mmHg) um: 9% (FiO_2 0,5; 1 atm paO_2 201mmHg) 21% (FiO_2 1,0; 1 atm paO_2 432mmHg) 23% (FiO_2 1,0; 1,5 atm paO_2 693mmHg) 29% (FiO_2 1,0; 2,0 atm paO_2 838mmHg)
Hague et al. 1988	Retina-Gefäße, Freiwillige Probanden, FiO_2 1,0 (O_2 -Maske)	Arteriöläre (15,3%) und venöläre (21,8%) Vasokonstriktion
Zamboni et al. 1993	IVM; M. gracilis der Ratte. FiO_2 1,0 bei 2,5 atm	Bei Begutachtung von 101 Arteriolen und 63 Venolen keine signifikanten Veränderungen der Gefäßdurchmesser verglichen mit Baseline
Pakola, Grunwald 1993	Laser Doppler Flowmetrie, monochromatische Fundusphotographie bei freiwilligen Probanden. FiO_2 0,21 und 1,0	Abnahme des venölären Gefäßdurchmessers um 14%, der Erythrozytenfließgeschwindigkeit um 42% und des Blutflusses um 56 %.
Mouren et al. 1994	Isoliertes Kaninchenherz; paO_2 146 mmHg vs 399 mmHg; CaO_2 konstant	Koronare Vasokonstriktion. 21% Anstieg des koronaren Perfusionsdruckes bei konstantem Blutfluß. Verstärkung des Effektes nach Vorbehandlung mit Phenylephrin und Serotonin
Pries et al. 1995	IVM; Superfusion des M. spinotrapezius der Ratte. pO_2 des Superfusates 15 und 150 mmHg	25% arterioläre Vasokonstriktion
Kawamura, Yasui 1996	IVM; Einfluß von FiO_2 0,3; 0,6 und 1,0 auf Pia-Arteriolen der anästhesierten Ratte.	Arteriöläre Vasokonstriktion um 6% (FiO_2 0,3), 9% (FiO_2 0,6), 12% (FiO_2 1,0). Keine venöläre Vasokonstriktion

Kunert et al. 1996	IVM; arteriöler Blutfluß und Gefäßdurchmesser im M. cremaster der Ratte nach pharmakologischer Rechtsverschiebung der HbO ₂ -Dissoziationskurve	Anstieg des p ₅₀ von 36 auf 52 mmHg. Abfall des arteriölen Blutflusses um 84%, Reduktion arteriöler Gefäßdurchmesser um 52%
Langhans et al. 1997	Scanning Laser Doppler Flowmetrie; Retinaler Blutfluß bei Probanden bei FiO ₂ 0,21 und 1,0 (O ₂ -Maske 5l/min)	33-37% Abnahme des Blutflusses bei Hyperoxämie

Tabelle 6.4.2: Direkter Effekt von molekularem Sauerstoff auf die glatte Gefäßmuskulatur ohne vorherige Hämodilution. Literaturübersicht aus [35]. IVM = Intravitalmikroskopie

Hohe p_aO₂ wirken auf Arteriolen direkt konstriktorisch, unabhängig von der Sauerstoffversorgungslage des umgebenden Gewebes. Dies führt zu einem Anstieg des SVRI und zu einer Abnahme des HZV. Bei Hunden kam es unter hyperbarer Spontanatmung, und unter hyperbarer maschineller Beatmung zu einer Abnahme des HZV bei einem gleichzeitigen Anstieg des SVRI [39].

Untersuchungen von Harder und Heyman beschäftigen sich mit den Mechanismen, die der hyperoxisch bedingten arteriölen Konstriktion zugrunde liegen könnten.

1996 zeigten Harder et al., dass ein Metabolit des Arachidonsäurestoffwechsels, die 20-Hydroxy-eicosa-tetraenoische-Säure (20-HETE), die durch P450-Cytochromoxidase gebildet wird, direkt konstriktorisch auf die Arteriolen von Niere und Gehirn wirkt [40]. Indometacin, ein Blocker der P450-Cytochromoxidase, verhindert die Bildung von 20-HETE. In einem pO₂-Bereich zwischen 20 und 140 mmHg nimmt die Bildung von 20-HETE linear zu. Die P450-Cytochromoxidase könnte somit einen sensitiven Sauerstoffsensoren darstellen, der auf Veränderungen des p_aO₂ anspricht.

In einer Untersuchung aus dem Jahre 1999 wird die Möglichkeit diskutiert, dass physikalisch gelöster Sauerstoff die Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) beeinflussen könnte [43].

Bei in vitro Experimenten kam es nach einem Anstieg des paO_2 zu einem Rückgang der Konzentration des gemessenen NO. Umgekehrt führten anoxische Bedingungen zu einer gesteigerten NO-Bildung. Möglicherweise entsteht unter hypoxischen Bedingungen vermehrt NO_2^- und NO_3^- . Sauerstoff könnte als „NO-scavenger“ auftreten, oder die Wirkung des Hämoglobin als NO-scavenger modifizieren. Hierdurch könnte durch den Mangel an NO, selbst ein äußerst potenter endogener Vasodilatator, eine Vasokonstriktion induziert werden [43].

Welcher der genannten Mechanismen in unserer Studie zum Tragen kommt, und ob noch andere Effekte eine wesentliche Rolle spielen, kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht sicher beantwortet werden.

Die durch hohe paO_2 induzierte Vasokonstriktion scheint organspezifisch zu sein. Mit Hilfe der Injektion von radioaktiven Mikrosphären konnten an Hunden, die Auswirkungen der HV auf die regionale Organperfusion und die regionale DO_2 verschiedener Organe während moderater normovolämischer Anämie beschrieben werden. Mit Beginn der HV kam es zu einer Abnahme der regionalen Organperfusion von Herz, Pankreas und Skelettmuskulatur und somit zu einer signifikanten Verringerung der regionalen DO_2 an diese Organe. Eine überproportional stark ausgeprägte, durch Sauerstoff verursachte koronare Konstriktion konnte auch von Baron und Kemming nachgewiesen werden [3, 52]. Während die Perfusion der Niere unter HV unverändert bleibt, nimmt die Perfusion des Splanchnikusgebietes zu, die regionale DO_2 von Niere und Splanchnikusgebiet bleiben unter HV aufrechterhalten [72].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der arterioläre Durchmesser eines Gefäßes, und damit der Strömungswiderstand direkt vom pO_2 des durchströmenden Blutes abhängig ist. Hierfür sind verschiedene Mechanismen denkbar, die je nach Spezies, pO_2 ,

Versuchsordnung (in vivo versus in vitro), und untersuchtem Organ unterschiedlich starken Einfluss haben können.

6.4.3 Effekte der HV auf die Gewebeatmung

Lindbom et al. konnten 1980 an narkotisierten Kaninchen nachweisen, dass die Anzahl der mit Erythrozyten perfundierten Kapillaren, die sog. „funktionelle Kapillardichte“, bei hohen pO_2 abnimmt [48, 64]. Gleichzeitig stieg die Heterogenität der mikrovaskulären Perfusion des untersuchten Muskelgewebes an: in einigen Bereichen kam die mikrovaskuläre Perfusion regelrecht zum Stillstand, während andere Bereiche überproportional perfundiert wurden. Dieses Phänomen muss als Mikrozirkulationsstörung interpretiert werden.

Im selben Jahr machten Lund et al. eine ähnliche Beobachtung an Patienten, bei denen der tpO_2 eines Unterarmmuskels mit Hilfe von Stichelektroden bestimmt wurde [69]. Lund fand reproduzierbare Formveränderungen der tpO_2 -Histogramme während HV.

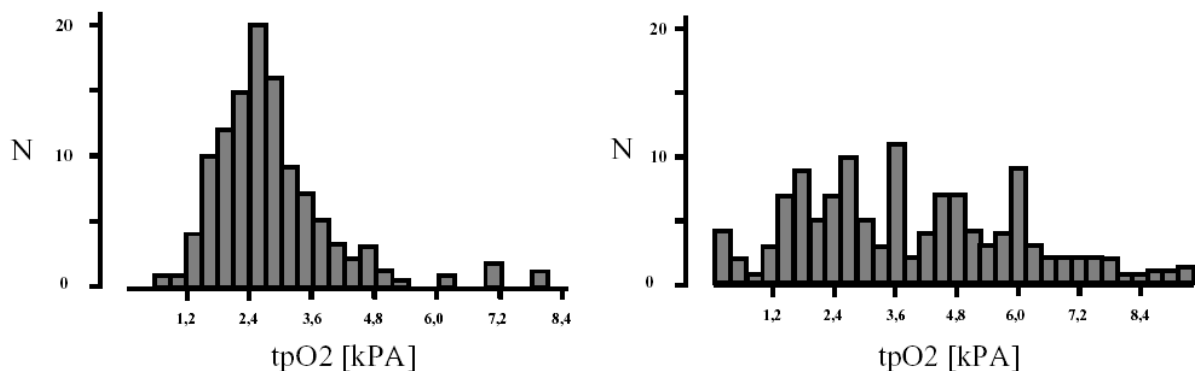


Abbildung 6.4.3.1: Originalhistogramme von Lund et al. aus [69]. Links: relative Häufigkeiten der tpO_2 -Werte eines Patienten bei Normoxämie in Prozent. Rechts: der tpO_2 des selben Patienten bei Hyperoxämie. Der aktuelle Hb des Patienten ist in der Originalpublikation nicht angegeben.

Die Histogramme waren typischerweise verbreitert und zerklüftet (Abbildung 6.4.3.1). Neben sehr hohen pO_2 -Werten wurden vermehrt auch hypoxische Werte gemessen. Der Grund für

diese typischen Veränderungen der tpO_2 -Histogramme ist der Einfluss von reinem Sauerstoff auf die Mikrozirkulation der einzelnen Gewebe. Neben Gefäßen der Mikrostrombahn, die von Blut mit einem hohem pO_2 durchströmt werden, sind bei hohem pO_2 zunehmend Gefäße vorhanden, die aufgrund der arteriolen Konstriktion vermindert, oder nicht perfundiert sind.

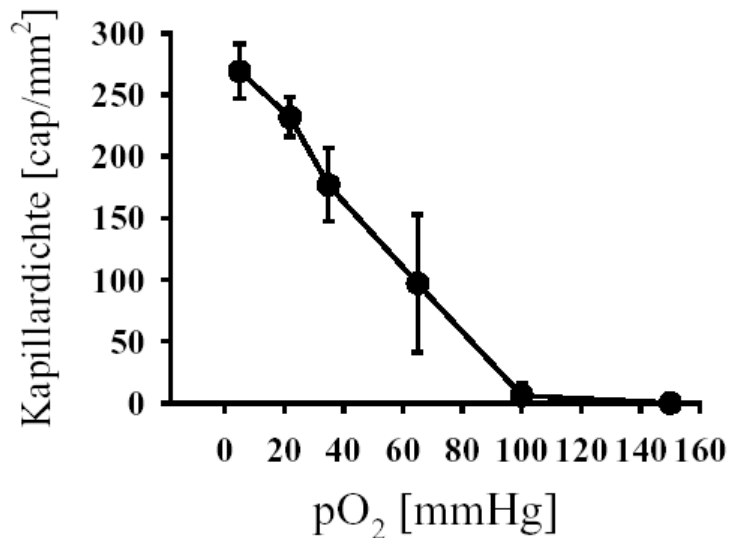


Abbildung 6.4.3.2: Die funktionelle Kapillardichte in Abhängigkeit vom pO_2 . Adaptiert nach Lindbom et al. [64].

6.4.4 Effekte der Kombination HV und Volumentherapie

Sowohl Lindbom et al. als auch Lund et al. führten die unter 6.4.3 erwähnten Messungen *ohne vorherige Hämodilution* durch. Im Gegensatz dazu bestimmten Habler et al. den tpO_2 bei narkotisierten Hunden vor (Hkt 38%) und *nach normovolämischer Hämodilution* auf einen Hämatokrit von 21% (Hb 7g/dl) und während anschließender HV [35]. Interessanterweise konnten bei den hämodiluierten Tieren während Hyperoxämie die von Lindbom und Lund beschriebenen Veränderungen von Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung nicht nachgewiesen werden.

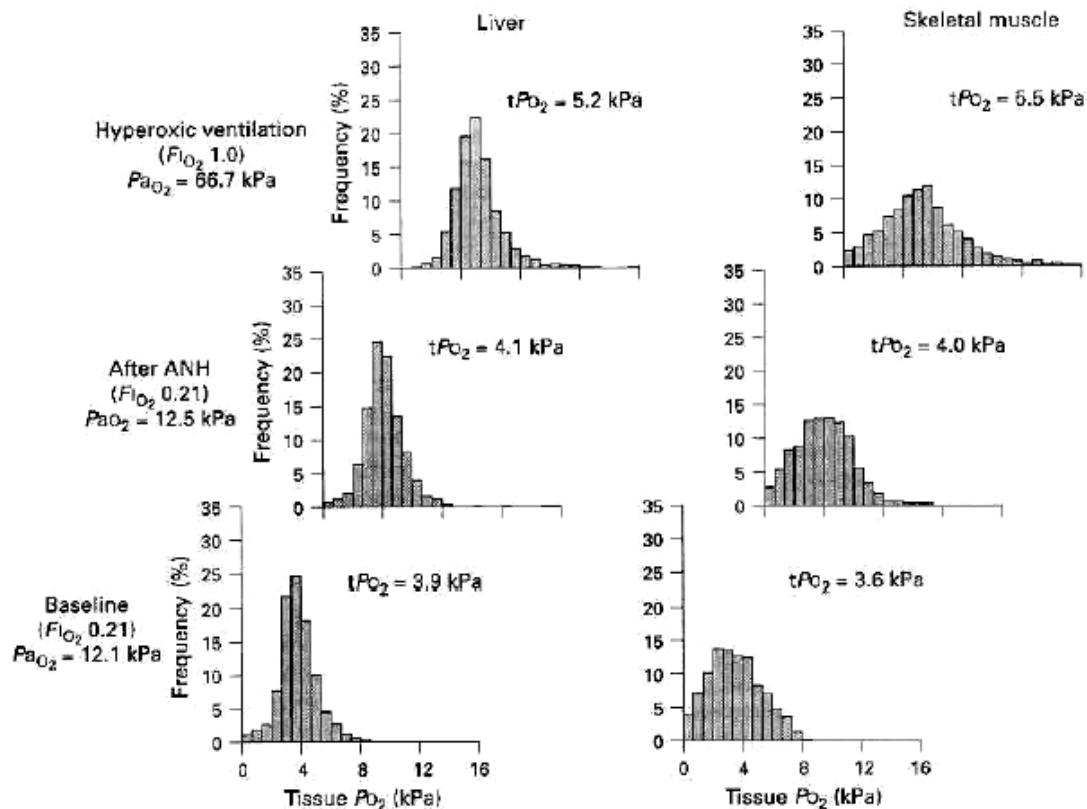


Abbildung 6.4.4.1: tpO_2 -Werte auf der Leber und dem Skelettmuskel zu Baseline-Bedingungen, nach Hämodilution auf einen Hb von 7 g/dl und anschließender HV. Adaptiert nach Habler et al. [35].

Die auf der Leber und einem Skelettmuskel ermittelten Summenhistogramme des tpO_2 blieben auch während Hyperoxämie normalverteilt, hypoxische tpO_2 -Werte fehlten. Insgesamt war der Median des tpO_2 während Hyperoxämie höher als während Normoxämie (Abbildung 6.4.4.1). Habler et al. folgerten aus ihren Beobachtungen, dass nach Hämodilution keine durch Hyperoxämie induzierte Mikrozirkulationsstörung beobachtet werden kann, und die Gewebeoxygenierung darüber hinaus sogar verbessert wird.

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass die Blutviskosität den dominierenden Faktor für eine adäquate funktionelle Kapillardichte und Gewebeoxygenierung darstellt [104]. Durch Hämodilution kommt es zu einer Abnahme der zirkulierenden Erythrozytenmasse, und damit zu einer Abnahme der Hb-Konzentration und des Hkt, was zu einem Abfall der Blutviskosität führt. Mit dem Abfall der Viskosität steigt der arterioläre Blutfluss, und die gesteigerte

Flussgeschwindigkeit führt zu einer Zunahme der durch das Blut bedingten Scherkräfte am Gefäßendothel [80, 61]. Es wird spekuliert, dass dies durch eine vermehrte NO-Freisetzung aus den Endothelzellen verursacht wird. Tatsächlich konnten Doss und Estafanous 1995 zeigen [17], dass es zu einem Abfall des SVRI bei Hämodilution durch eine NO mediierte Vasodilatation im arteriellen Stromgebiet kommt. Die dadurch verursachte Zunahme der Perfusion aller Organe führt zu einem verstärkten venösen Rückstrom, zu einer Zunahme der enddiastolischen Ventrikelfüllung und damit zu einer Steigerung des HZV.

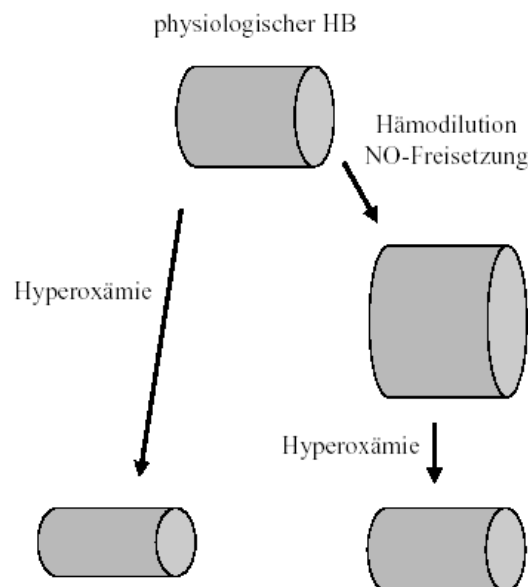


Abbildung 6.4.4.2: Schematische Darstellung der Veränderungen des Gefäßdurchmessers nach Hyperoxämie mit (rechts), und ohne (links) vorherige Hämodilution. Die hämodilutionsbedingte, durch NO vermittelte Vasodilatation kann die hyperoxisch induzierte Vasokonstriktion teilweise kompensieren [33].

In den unter 6.4.1 erwähnten Studien von Takasu und Seung-Ho bei denen der Einfluss der HV auf die Überlebensrate nach hämorrhagischen Schock untersucht wurde kam es zu keiner Hämodilution durch azelluläre Volumentherapie, da entweder gar kein Volumen substituiert wurde, oder aber das entzogene Blutvolumen retransfundiert wurde. Sowohl die Retransfusion von autologem Blut als auch das Unterlassen einer Volumentherapie sind in der Klinik ungewöhnlich. Abgesehen vom Notfall in dem die unverzügliche Anlage eines

i.v.-Zugangs unmöglich ist, besteht die primäre Therapie des hämorrhagischen Schocks gewöhnlich aus der Infusion von kristalloiden und kolloidalen Lösungen. Man kann vermuten, dass die HV als alleinige therapeutische Maßnahme die ausgeprägte schockbedingte Vasokonstriktion und Mikrozirkulationsstörung verstärkt, und sich somit eventuell sogar negativ auf das Überleben des schweren hämorrhagischen Schocks auswirken kann.

Der Hkt scheint demnach eine Schlüsselrolle bei der Beurteilung vasokonstriktorisch bedingter Veränderungen während Hyperoxämie zu spielen. Während es bei normalem Hkt zu einer Dysregulation der mikrovaskulären Perfusion mit entsprechender Verschlechterung der Gewebeoxygenierung kommt, fehlt diese bei gleichzeitiger Hämodilution bzw. Volumentherapie. Da die gesteigerte Flussgeschwindigkeit während Hämodilution über eine Zunahme mechanischer Scherkräfte per se zu einer vermutlich NO vermittelten Vasodilatation führt [17], dürfte bei hämodiluierten Individuen der Nettoeffekt der hyperoxisch bedingten Vasokonstriktion geringer ausgeprägt sein und damit zu einer geringeren bis fehlenden Umverteilung des mikrovaskulären Blutflusses führen.

In der vorliegenden Studie wurde der tpO_2 vor und nach der Volumentherapie und während anschließender Hyperoxämie bestimmt. Während des Schocks fiel der tpO_2 des Skelettmuskels deutlich ab. Gleichzeitig nahm der Anteil hypoxischer tpO_2 -Werte zu. Mit Beginn der HV stieg in G 1.0 der tpO_2 auf dem Skelettmuskel signifikant an, ohne dass es zu den bei Hyperoxämie typischen Veränderungen der Histogramme kam.

Die Verbesserung der Gewebeoxygenierung des Skelettmuskels während Hyperoxämie kann mit dem aufrechterhaltenen Organblutfluss erklärt werden, welcher zusammen mit der angestiegenen CaO_2 zu einer Erhöhung der regionalen DO_2 führt.

Die hämodilutionsbedingte, durch NO vermittelte Vasodilatation scheint die hyperoxisch bedingte Vasokonstriktion in dem Maße auszugleichen, dass die DO_2 bei Kombination beider Verfahren (hyperoxische Hämodilution) unverändert bleibt.

Die von Lindbom und Lund während Hyperoxämie beschriebenen typischen Veränderungen der mikrovaskulären Perfusion, die zu einer deutlichen Veränderung der tpO_2 -Histogramme hätten führen müssen wurden nicht beobachtet.

Es gibt jedoch wesentliche Unterschiede zwischen der hier vorgestellten Studie und den bereits beschriebenen Studien von Habler et al. sowie zu den unter 6.4.1 aufgeführten Studien von Meier und Kemming.

Habler, Meier und Kemming untersuchten den Einfluss der HV auf die Gewebeoxygenierung bei *normovolämischer* Verdünnungsanämie. In der hier vorliegenden Studie wurde allerdings nur das während der Schockinduktion entzogene Plasmavolumen und nicht das gesamte entzogene Blutvolumen durch HAES ersetzt, so dass die Volumentherapie zu einer *hypovolämischen* Verdünnungsanämie führte. Normovolämische und hypovolämische Verdünnungsanämie sind aber aufgrund ihrer unterschiedlichen Kompensationsmechanismen streng voneinander zu trennen.

Eine normovolämische Anämie wird vom Organismus vor allem durch Anstieg des HZV sowie durch eine erhöhte Sauerstoffextraktion kompensiert. Die Hypovolämie beim hämorrhagischen Schock wird hingegen durch eine Sympathikusaktivierung mit maximaler Katecholaminausschüttung kompensiert. Der entscheidende Effekt der sympathikoadrenergen Reaktion ist eine massive periphere Vasokonstriktion α -adrenerger Arteriolen mit einer Minderperfusion vor allem des Splanchnikusgebietes, der Niere, der Skelettmuskulatur und der Haut zugunsten einer gesteigerten Perfusion von Herz und Gehirn. Die Minderperfusion führt zu einem Sauerstoffmangel, eine Gewebehypoxie ist die Folge.

Im Zustand des Schocks, in dem der Blutfluss bereits kritisch eingeschränkt ist und bei bereits bestehender Gewebhypoxie, könnte ein hoher paO_2 die Organperfusion somit zusätzlich gefährden, und HV sollte in diesem Fall keinen positiven Effekt auf das Überleben haben.

Entgegen diesen Befürchtungen konnten wir im Gegensatz zu historischen Studienprotokollen (HV ohne Volumensubstitution) mit unserer Studie erstmals nachweisen, dass die Beatmung mit reinem Sauerstoff als Ergänzung zur konventionellen Volumentherapie eine wirksame Maßnahme bei der Therapie des schweren hämorrhagischen Schocks darstellt. Die potentiell toxischen Effekte einer Hyperoxämie auf die Mikrozirkulation sind in dieser Situation offensichtlich vernachlässigbar. Trotz weiter bestehender Hypovolämie scheint die moderate Verdünnungsanämie die vasoaktiven Effekte der Hyperoxämie teilweise zu kompensieren.

6.5 Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis

Aufgrund der unterschiedlichen Studienlage zur Beatmung mit reinem Sauerstoff beim hämorrhagischen Schock, der durch hohe pO_2 induzierten Mikrozirkulationsstörung und der bekannten Toxizität hoher Sauerstoffkonzentrationen mag die HV als zusätzliche Therapiemaßnahme des schweren hämorrhagischen Schocks fragwürdig erscheinen. Dies trifft aber nur dann zu, wenn die Beatmung mit reinem Sauerstoff nicht mit einer Substitution des verlorenen Blutvolumens kombiniert wird.

Durch eine ausreichende Volumentherapie können Mikro- und Makrozirkulationsstörungen frühzeitig therapiert oder sogar verhindert werden. Therapeutisches Ziel ist grundsätzlich die Wiederherstellung eines ausreichenden Blutflusses und Blutdrucks mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion, insbesondere der Koronarien und des Gehirns. Die zusätzliche Beatmung mit reinem Sauerstoff erhöht den CaO_2 durch Zunahme

des im Blut physikalisch gelösten Sauerstoffs. Obwohl dieser normalerweise nur einen vernachlässigbar kleinen Anteil an der CaO_2 ausmacht, kann er bei Zufuhr einer hohen Sauerstoffkonzentration und gleichzeitig ausgeprägter Verdünnungsanämie eine entscheidende Bedeutung für die Sauerstoffversorgung bekommen und die im Schock drohende Gewebhypoxie verhindern, und sogar darüber hinaus die Gewebeoxygenierung verbessern.

Die durch die Gabe von azellulären Lösungen induzierte Hämodilution scheint die durch HV induzierte Mikrozirkulationsstörung effektiv zu verhindern.

Da die HV als zusätzliche Therapiemaßnahme zur azellulären Volumentherapie in aller Regel nur als kurzfristige Alternative zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten verwendet werden kann, sind durch Sauerstoff verursachte Zellschädigungen nicht zu befürchten. Hinweise auf eine klinisch relevante Sauerstofftoxizität oder Schädigung des Surfactant-Systems durch kurzzeitige hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen gibt es bis dato nicht [56].

7 Zusammenfassung

Der durch akuten Blutverlust induzierte hämorrhagische Schock ist die häufigste aller Schockformen, und die häufigste Todesursache bei Personen im Alter von 15 bis 45 Jahren. Pathophysiologisch imponiert eine akute Abnahme des HZV infolge Verminderung des intravasalen Volumens, und der ventrikulären Vorlast. Die schnelle Substitution des verlorenen intravasalen Volumens stellt daher den entscheidenden kausalthérapeutischen Schritt dar. Folge ist die Steigerung des venösen Rückstroms, der Anstieg des HZV und die Unterbrechung der schockinduzierten Mikrozirkulationsstörung.

Eine weitere Folge der intravasalen Volumensubstitution ist zwangsläufig eine Verdünnung der verbliebenen Erythrozytenmasse und damit die Abnahme des CaO_2 (Hypoxämie). Die Hypoxämie kann zwar zu einem gewissen Grad durch den Anstieg des HZV und durch eine gesteigerte Sauerstoffausschöpfung kompensiert werden, fällt allerdings das O_2 -Angebot (DO_2) unter den Sauerstoffbedarf der Gewebe, droht jetzt dilutionsbedingt eine Gewebehypoxie. Soll die Gewebehypoxie verhindert werden, muss die DO_2 stabilisiert bzw. wieder angehoben werden. Dies ist nur durch eine Erhöhung des CaO_2 – also z. B. durch Transfusion von Erythrozyten - möglich.

Im Notfall kann die Erythrozytentransfusion allerdings aus logistischen Gründen entweder gänzlich unmöglich, oder zumindest nicht zeitnah durchführbar sein; die Gewebeoxygenierung muss demnach bis zur Verfügbarkeit von Erythrozytenkonzentraten durch alternative Maßnahmen erhalten bzw. wiederhergestellt werden.

Da sich der CaO_2 des Blutes aus dem an Hämoglobin gebundenen und dem physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff zusammensetzt, kann der CaO_2 nicht nur durch die Transfusion von Erythrozyten, sondern auch durch die Erhöhung des paO_2 durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff gesteigert werden.

Ziel der vorliegenden tierexperimentellen Studie an narkotisierten Hausschweinen war es zu klären, ob die Beatmung mit reinem Sauerstoff als zusätzliche Maßnahme zu einer azellulären intravasalen Volumentherapie zu einer Erhöhung der Überlebensrate des schweren hämorrhagischen Schocks führt. Neben der Überlebensrate als Hauptzielgröße wurden die Auswirkungen der HV auf Parameter der Hämodynamik, des Sauerstofftransportes sowie der Gewebeoxygenierung untersucht.

Bei 14 gesunden Hausschweinen wurde in Allgemeinanästhesie während der Beatmung mit Raumluft ein druck-kontrollierter hämorrhagischer Schock induziert. Als Zielgröße wurde der MAP für die Dauer von 60 Minuten auf Werte zwischen 35-40 mmHg reduziert. Anschließend wurden die Tiere randomisiert einer der beiden Gruppen zugeteilt:

- *G 0.21: Volumentherapie mit HAES 6% bei fortgesetzter Beatmung mit Raumluft oder*
- *G 1.0: Volumentherapie mit HAES 6% und zusätzliche Beatmung mit reinem Sauerstoff.*

An die Volumentherapie schloss sich ein 6-stündiger Beobachtungszeitraum ohne jede weitere Intervention an.

Alle 7 Tiere, die mit reinem Sauerstoff beatmet wurden, überlebten den 6-stündigen Beobachtungszeitraum. Die HV führte zu einer signifikanten Verbesserung der wesentlichen Parameter von Sauerstofftransport und Gewebeoxygenierung.

Im Gegensatz hierzu verstarben 5 der 7 mit Raumluft beatmeten Tiere innerhalb des Beobachtungszeitraums. Bei diesen Tieren kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Laktatkonzentration im Serum sowie einer weiter bestehenden Gewebehypoxie.

Im Rahmen des vorgestellten Studienprotokolls konnte die Beatmung mit reinem Sauerstoff erstmals als wirksame additive Maßnahme zur typischerweise üblichen Volumetherapie des hämorrhagischen Schocks nachgewiesen werden.

Die durch die Gabe von azellulären Lösungen induzierte Hämodilution scheint die durch hohe pO_2 verursachte Vasokonstriktion teilweise zu kompensieren, und somit die sonst während der Beatmung mit reinem Sauerstoff induzierte Mikrozirkulationsstörung effektiv zu verhindern.

Die Beatmung mit reinem Sauerstoff stellt somit eine sichere und effektive Option für die Therapie des hämorrhagischen Schocks dar, wenn sie mit einer azellulären Volumensubstitution kombiniert wird.

8 Literaturverzeichnis

1. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001208
2. Bardenheuer M: Epidemiologie des Schwerverletzten. *Unfallchirurg* 2000; 103: 355-363
3. Baron JF, Vicaud E, Hou X, Duvelleroy M: Independent role of arterial O₂ tension in local control of coronary blood flow. *Am J Physiol* 1990; 258: H1388-94
4. Bergentz SE, Carsten A, Gelin LE, Kreps J: "Hidden Acidosis" in Experimental Shock. *Ann Surg* 1969; 169: 227-232
5. Bitterman H, Brod V, Weisz G, Kushnir D, Bitterman N: Effects of oxygen on regional hemodynamics in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1996; 271: H203-11
6. Bitterman H, Reissman P, Bitterman N, Melamed Y, Cohen L: Oxygen therapy in hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1991; 33: 183-91
7. Bombardini T, Borghi B, Zaca F, Picano E, Caroli GC: Short-term cardiac adaptation to severe haemodilution: an echocardiographic study in normal and hypertensive subjects. *Eur Heart J* 1994; 15: 637-40
8. Bormann B: Der kritische Hämatokrit aus klinischer Sicht. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991; 26: 219-223
9. Bruner H: Oxygen consumption after hemorrhage and reinfusion. *Arch Kreislaufforsch* 1940; 6: 34
10. Carrier O, Jr., Walker JR, Guyton AC: Role of Oxygen in Autoregulation of Blood Flow in Isolated Vessels. *Am J Physiol* 1964; 206: 951-4
11. Cohen B, Beard S, Knowles W, Elis J, Joske D, Goldman J, Hewitt P, Ward K: Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone. 1997

12. Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, MacVeigh I: Minimum hematocrit for normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *Circulation* 1997; 96: II-200-4
13. Crippen D, Safar P, Porter L, Zona J: Improved survival of hemorrhagic shock with oxygen and hypothermia in rats. *Resuscitation* 1991; 21: 271-81
14. Crowell JW, Smith EE: Oxygen Deficit And Irreversible Hemorrhagic Shock. *Am J Physiol* 1964; 206: 313-6
15. Cryer HM, Gosche J, Harbrecht J, Anigian G, Garrison N: The effect of hypertonic saline resuscitation on responses to severe hemorrhagic shock by the skeletal muscle, intestinal, and renal microcirculation systems: seeing is believing. *Am J Surg* 2005; 190: 305-13
16. Dodds W: The pig model for biomedical research. *Fed Am Soc Exp Biol* 1982; 41: 247-256
17. Doss DN, Estafanous FG, Ferrario CM, Brum JM, Murray PA: Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 81: 30-4
18. Dudziak R: *Intravenöse Anästhesie*. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1985
19. Duling BR: Microvascular responses to alterations in oxygen tension. *Circ Res* 1972; 31: 481-9
20. Duling BR: Oxygen sensitivity of vascular smooth muscle. II. In vivo studies. *Am J Physiol* 1974; 227: 42-9
21. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, Gettings L, Linberg SE, Vary TC: Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 231-43
22. Falk JL, O'Brien JF, Kerr R: Fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Clin* 1992; 8: 323-40

23. Farmery AD, Whiteley JP: A mathematical model of electron transfer within the mitochondrial respiratory cytochromes. *J Theor Biol* 2001; 213: 197-207
24. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J: The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2: 123-31
25. Fischer KJ: [Myocardial contractility during limited haemodilution (author's transl)]. *Anaesthesist* 1976; 25: 143-9
26. Fleckenstein W, Schaeffler A, Heinrich R, Petersen C, Guenderoth-Palmowski M, Nollert G: On the differences between muscle pO₂ measurements obtained with hypodermic needle probes and with multiwire surface probes. Part I., 1990
27. Foerster H: Physical and chemical properties of hydroxyethyl starches. *Plasma Volume Expansion* 1992: 105-121
28. Forst H: [Dependence of O₂ uptake on O₂ transport-a myth or reality?]. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 186-92
29. Fowler NO, Holmes JC: Blood viscosity and cardiac output in acute experimental anemia. *J Appl Physiol* 1975; 39: 453-6
30. Fronck A: Peripheral factors in irreversible hemorrhagic shock. *Physiologist* 1976; 19: 541-51
31. Groebe K: Relating measuring signals from PO₂ electrodes to tissue PO₂: a theoretical study. *Adv Exp Med Biol* 1992; 316: 61-9
32. Grunewald W: Diffusion error and specific consumption of the Pt electrode during pO₂ measurements in the steady state. *Pflugers Arch* 1970; 320: 24-44
33. Habler O, Kleen M, Kemming G, Zwissler B: Hyperoxia in extreme hemodilution. *Eur Surg Res* 2002; 34: 181-7
34. Habler O, Meßmer K: Hyperoxaemia in extreme haemodilution. *Br J Anaesth* 1998; 81 Suppl 1: 79-82

35. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Batra S, Keipert PE, Faithfull NS, Meßmer KF: Effects of hyperoxic ventilation on hemodilution-induced changes in anesthetized dogs. *Transfusion* 1998; 38: 135-44
36. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Batra S, Keipert PE, Faithfull NS, Messmer KF: Hemodilution and intravenous perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs. *Transfusion* 1998; 38: 145-55
37. Habler OP, Kleen MS, Podtschaske AH, Hutter JW, Tiede M, Kemming GI, Welte MV, Corso CO, Meßmer KF: The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996; 83: 451-8
38. Habler OP, Meßmer KF: The physiology of oxygen transport. *Transfus Sci* 1997; 18: 425-35
39. Hahnloser PB, Domanig E, Lamphier E, Schenk WG, Jr.: Hyperbaric oxygenation: alterations in cardiac output and regional blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 52: 223-31
40. Harder DR, Narayanan J, Birks EK, Liard JF, Imig JD, Lombard JH, Lange AR, Roman RJ: Identification of a putative microvascular oxygen sensor. *Circ Res* 1996; 79: 54-61
41. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ, Copass MK, Harlan JM, Rice CL, Maier RV: Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma* 1998; 45: 545-9
42. Hein LG, Albrecht M, Dworschak M, Frey L, Bruckner UB: Long-term observation following traumatic-hemorrhagic shock in the dog: a comparison of crystalloidal vs. colloidal fluids. *Circ Shock* 1988; 26: 353-64

43. Heyman SN, Goldfarb M, Darmon D, Brezis M: Tissue oxygenation modifies nitric oxide bioavailability. *Microcirculation* 1999; 6: 199-203
44. Hint H: The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of rheomacrodex and macrodex. *Acta Anaesthesiol Belg* 1968; 19: 119-38
45. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD: Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002; 97: 460-70
46. Holt JP, Rhode EA, Kines H: Ventricular volumes and body weight in mammals. *Am J Physiol* 1968; 215: 704-15
47. Hutter J, Habler O, Kleen M, Tiede M, Podtschaske A, Kemming G, Corso C, Batra S, Keipert P, Faithfull S, Meßmer K: Effect of acute normovolemic hemodilution on distribution of blood flow and tissue oxygenation in dog skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999; 86: 860-6
48. Jackson WF, Duling BR: The oxygen sensitivity of hamster cheek pouch arterioles. In vitro and in situ studies. *Circ Res* 1983; 53: 515-25
49. Joachimsson PO, Sjöberg F, Forsman M, Johansson M, Ahn HC, Rutberg H: Adverse effects of hyperoxemia during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 812-9
50. Jung F, Koscielny J, Mrowietz C, Forster H, Schimetta W, Kiesewetter H, Wenzel E: The effect of molecular structure of hydroxyethyl starch on the elimination kinetics and fluidity of blood in human volunteers. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 99-105
51. Karliner JS, LeWinter MM, Mahler F, Engler R, O'Rourke RA: Pharmacologic and hemodynamic influences on the rate of isovolumic left ventricular relaxation in the normal conscious dog. *J Clin Invest* 1977; 60: 511-21

52. Kemming GI, Meisner FG, Kleen M, Meier JM, Tillmanns J, Hutter JW, Wojtczyk CJ, Packert KB, Bottino D, Habler OP: Hyperoxic ventilation at the critical haematocrit. *Resuscitation* 2003; 56: 289-97
53. Kemming GI, Meisner FG, Meier J, Tillmanns J, Thein E, Eriskat J, Habler OP: Hyperoxic ventilation at the critical hematocrit: effects on myocardial perfusion and function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 951-9
54. Kessler M, Hoper J, Krumme BA: Monitoring of tissue perfusion and cellular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 184-97
55. Kim SH, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA: Hypothermia, but not 100% oxygen breathing, prolongs survival time during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma* 1998; 44: 485-91
56. Kleen M, Meßmer K: Toxicity of high PaO₂. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65: 393-6
57. Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Uezono S, Nishiyama K, Ozaki M: Effects of colloid resuscitation on peripheral microcirculation, hemodynamics, and colloidal osmotic pressure during acute severe hemorrhage in rabbits. *Shock* 2005; 23: 377-82
58. Kraft P, Steltzer H, Heismay M: Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. *Chest* 1993; 103: 900-906
59. Kreimeier U, Meßmer K: [Prehospital fluid resuscitation]. *Anaesthesist* 1996; 45: 884-99
60. Kreimeier U, Prueckner S: Volumentherapie bei Hypovolämie und Schock. *Notfall und Rettungsmedizin* 1998; 1: 119-129
61. Krieter H, Bruckner UB, Kefalianakis F, Meßmer K: Does colloid-induced plasma hyperviscosity in haemodilution jeopardize perfusion and oxygenation of vital organs? *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 236-44

62. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G: Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 405-9, 3rd contents page
63. Leonov Y, Safar P, Sterz F, Stezoski SW: Extending the golden hour of hemorrhagic shock tolerance with oxygen plus hypothermia in awake rats. An exploratory study. *Resuscitation* 2002; 52: 193-202
64. Lindbom L, Tuma RF, Arfors KE: Influence of oxygen on perfused capillary density and capillary red cell velocity in rabbit skeletal muscle. *Microvasc Res* 1980; 19: 197-208
65. Litwin MS, Bergentz SE, Carsten A, Gelin LE, Rudenstam CM, Soederholm B: Hidden Acidosis Following Intravascular Red Blood Cell Aggregation in Dogs: Effects of High and Low Viscosity Dextran. *Ann Surg* 1965; 161: 532-8
66. Luebbers D: Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und pO₂-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organes. *Prakt Anästh* 1977; 12: 184-193
67. Luebbers D: The meaning of the tissue oxygen distribution curve and its measurement by means of Pt electrodes. *Progr Resp Res* 1968; 3: 112-123
68. Luebbers D, Baumgaertl H, Fabel H, Huch A, Kessler M, Kunze K, Riemann H, Seiler D, Schuchhardt S: Principle of construction and application of various platinum electrodes. *Progr Resp Res* 1969; 3
69. Lund N, Jorfeldt L, Lewis DH, Odman S: Skeletal muscle oxygen pressure fields in artificially ventilated, critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 347-53
70. McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bunger R: Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg* 1996; 83: 459-65

71. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wolkhammer S, Habler OP: Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004; 100: 70-6
72. Meier J, Pape A, Kleen M, Hutter J, Kemming G, Habler O: Regional blood flow during hyperoxic haemodilution. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25: 158-65
73. Meier J, Pape A, Lauscher P, Zwissler B, Habler O: Hyperoxia in lethal methemoglobinemia: effects on oxygen transport, tissue oxygenation, and survival in pigs. *Crit Care Med* 2005; 33: 1582-8
74. Meier J, Wolkhammer S, Habler O: The DeltaCrit System (DCS): a computer program for standardized bedside detection of critical oxygen delivery using the Deltatrac II metabolic monitor. *Comput Biol Med* 2003; 33: 395-405
75. Meßmer K: [Rheologic principles of shock therapy]. *Internist (Berl)* 1982; 23: 445-9
76. Meßmer K, Brendel W: [Pathophysiologic aspects of the hypovolemic, cardiogenic, and bacteriotoxic shock]. *Med Welt* 1971; 22: 1159-64
77. Meßmer K, Kreimeier U: Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation* 1989; 18 Suppl: S51-61
78. Meßmer K, Sunder-Plassmann L, Kloeveborn WP, Holper K: Circulatory significance of hemodilution: rheological changes and limitations. *Adv Microcirc* 1972; 4: 1-77
79. Meßmer KF: Acceptable hematocrit levels in surgical patients. *World J Surg* 1987; 11: 41-6
80. Meßmer KF: The use of plasma substitutes with special attention to their side effects. *World J Surg* 1987; 11: 69-74
81. Mishler JMt: Clinical pharmacology of hydroxyethyl starches. *Rev Fr Transfus* 1980; 23: 283-98
82. Murray JF, Escobar E: Circulatory effects of blood viscosity: comparison of methemoglobinemia and anemia. *J Appl Physiol* 1968; 25: 594-9

83. Nunn J: The oxygen cascade, 4 Edition, Oxford, 1993
84. Odman S, Lund N: Data acquisition and information processing in MDO oxygen electrode measurement of tissue oxygen pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 161-5
85. Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, Kelly E, Udekwu AO, Simmons RL: Hemorrhagic shock. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 925-1002
86. Phillips RW: Circulatory shock in long and short pigs. *Prog Clin Biol Res* 1989; 299: 265-75
87. Piantadosi CA: Physiology of hyperbaric hyperoxia. *Respir Care Clin N Am* 1999; 5: 7-19
88. Plewes JL, Farhi LE: Peripheral circulatory responses to acute hyperoxia. *Undersea Biomed Res* 1983; 10: 123-9
89. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT: Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-93
90. Scheeren TW, Krossa M, Merilainen P, Arndt JO: Error in measurement of oxygen and carbon dioxide concentrations by the DeltatracII metabolic monitor in the presence of desflurane. *Br J Anaesth* 1998; 80: 521-4
91. Sommermeyer K: Klinisch verwendete Hydroxyethylstärke: Physikalisch-chemische Charakterisierung. *Krankenhauspharmazie* 1987; 8: 271-278
92. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T: Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg* 1994; 78: 1000-21
93. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ: Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000; 85: 487-91
94. Stogner SW, Payne DK: Oxygen toxicity. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1554-62

95. Sukhotnik I, Krausz MM, Brod V, Balan M, Turkieh A, Siplovich L, Bitterman H: Divergent effects of oxygen therapy in four models of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock* 2002; 18: 277-84
96. Sunder-Plassmann L, Kloevekorn WP, Meßmer K: [Blood viscosity and hemodynamics during the use of colloid plasma volume expanders]. *Anaesthesist* 1971; 20: 172-80
97. Sunder-Plassmann L, Meßmer K: [Dynamics of microcirculation in shock: haemorrhagic and haemodynamic changes]. *Z Prakt Anasth Wiederbeleb Intensivther* 1972; 7: 95-106
98. Svensjo E, Tuma RF, Arfors KE: Comparison of arteriolar blood flow in the hamster cheek pouch at two different oxygen tensions. *Acta Physiol Scand* 1977; 100: 404-11
99. Takasu A, Carrillo P, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA: Mild or moderate hypothermia but not increased oxygen breathing prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats, with monitoring of visceral dysoxia. *Crit Care Med* 1999; 27: 1557-64
100. Takasu A, Prueckner S, Tisherman SA, Stezoski SW, Stezoski J, Safar P: Effects of increased oxygen breathing in a volume controlled hemorrhagic shock outcome model in rats. *Resuscitation* 2000; 45: 209-20
101. Thorborg P, Malmqvist LA, Lund N: Surface oxygen pressure distributions in rabbit skeletal muscle: dependence on arterial pO₂. *Microcirc Endothelium Lymphatics* 1988; 4: 169-92
102. Traverso LW, Moore CC, Tillman FJ: A clinically applicable exsanguination shock model in swine. *Circ Shock* 1984; 12: 1-7
103. Tsai AG, Cabrales P, Winslow RM, Intaglietta M: Microvascular oxygen distribution in awake hamster window chamber model during hyperoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1537-45

104. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, Intaglietta M: Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skinfold model. *Am J Physiol* 1998; 275: H2170-80
105. Van Bommel J, Trouwborst A, Schwarte L, Siegemund M, Ince C, Henny Ch P: Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. *Anesthesiology* 2002; 97: 660-70
106. Van Citters RL, Franklin DL: Cardiovascular performance of Alaska sled dogs during exercise. *Circ Res* 1969; 24: 33-42
107. Van der Linden P, De Hert S, Mathieu N, Degroote F, Schmartz D, Zhang H, Vincent JL: Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. *Anesthesiology* 2003; 99: 97-104
108. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, Vincent JL: Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991; 71: 83-93
109. Van der Linden P, Schmartz D, Gilbert E, Engelman E, Vincent JL: Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. *Crit Care Med* 2000; 28: 2492-9
110. Verwaest C, Demeyere R, Ferdinande P, Schetz M, Van Damme K, Lauwers P: The use of midazolam and diazepam for sedation following aorto-coronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1987; 38: 9-16
111. Vincent JL: The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply. *Intensive Care Med* 1990; 16 Suppl 2: S145-8
112. von Bormann B, Friedrich M: [The critical hematocrit from the clinical point of view]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991; 26: 219-23
113. Walcott WW: Blood volume in experimental hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1944; 143: 247-253

114. Walcott WW: Standardization of experimental hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1945; 143: 254-261
115. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, Ho R, Toy P: Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002; 96: 871-7
116. Whalen WJ, Riley J, Nair P: A microelectrode for measuring intracellular PO₂. *J Appl Physiol* 1967; 23: 798-801
117. Wiggers C, Werle J: Exploration of a method for standardizing hemorrhagic shock. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942; 49: 604-606
118. Yang X, Hachimi-Idrissi S, Nguyen DN, Zizi M, Huyghens L: Effect of resuscitative mild hypothermia and oxygen concentration on the survival time during lethal uncontrolled haemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. *Eur J Emerg Med* 2004; 11: 210-6
119. Zander R: [Critical limits of hemodilution: theoretical principles]. *Beitr Infusionsther* 1993; 29: 51-69
120. Zander R: [Oxygen-concentration and acid-base status of arterial blood as limiting factors in hemodilution]. *Klin Wochenschr* 1988; 66 Suppl 15: 3-7

9 Abkürzungsverzeichnis

AOP _{dia}	=	diastolischer Blutdruck
AOP _{sys}	=	systolischer Blutdruck
art	=	arteriell
avDO ₂	=	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
avDO ₂ Ery	=	Anteil der Erythrozyten an avDO ₂
avDO ₂ phys	=	Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff an avDO
BE	=	Basenüberschuß
BL	=	Baseline
CaO ₂	=	arterieller Sauerstoffgehalt
CaO ₂ phys	=	Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff am CaO ₂
CaO ₂ Ery	=	Anteil der Erythrozyten am CaO ₂
D	=	Dalton
DO ₂	=	Sauerstoffgehalt
DO ₂ I	=	systemisches Sauerstoffangebot
DO ₂ phys	=	Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff am DO ₂
DO ₂ Ery	=	Anteil der Erythrozyten am DO ₂
FiO ₂	=	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
G	=	Gruppe
HAES	=	Hydroxyethylstärke
Hb	=	Hämoglobin
HF	=	Herzfrequenz
HI	=	Herzindex
HV	=	hyperoxische Beatmung

HZV	=	Herzzeitvolumen
i.v.	=	intravenös
IVM	=	Intravitalmikroskopie
K	=	Konstante
KCL	=	Kaliumchlorid
KG	=	Körpergewicht
KOF	=	Körperoberfläche
MAP	=	mittlerer aortaler Druck
NO	=	Stickstoffmonoxid
O ₂	=	Sauerstoff
O ₂ ER	=	Sauerstoffextraktionsrate
O ₂ ER _{Ery}	=	Anteil der Erythrozyten an O ₂ ER
O ₂ ER _{phys}	=	Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff an O ₂ ER
paCO ₂	=	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	=	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pbaro	=	Luftdruck
pCO ₂	=	Kohlendioxidpartialdruck
pH ₂ O	=	Wasserdampfdruck
pO ₂	=	Sauerstoffpartialdruck
PAP _m	=	pulmonalarterieller Mitteldruck
PCWP	=	pulmonalarterieller Verschlußdruck
PEEP	=	positiv endexpiratorischer Druck
PR	=	nach Volumetherapie
pvO ₂	=	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
R	=	Volumetherapie
S	=	Schock

SO ₂	=	Sauerstoffsättigung
SVRI	=	systemischer Gefäßwiderstand
tpO ₂	=	Gewebesauerstoffpartialdruck
VO ₂	=	Sauerstoffverbrauch
VO ₂ phys	=	Anteil des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoff am VO ₂
VO ₂ Ery	=	Anteil der Erythrozyten am VO ₂
VOL	=	Gesamtvolumen
VOL _{O₂}	=	Anteil des Sauerstoff am Gesamtvolumen
vs.	=	versus
ZVD	=	zentralnervöser Druck

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: **Jasmin Melanie Blum**
Anschrift: Einsteinstraße 125
81675 München
Tel.: (089) 52 31 53 64

Geburtsdatum: 21. März 1975
Geburtsort: Ulm
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1981 - 1885: Grundschule in Ulm
1985 - 1992: Realschule in Ulm
1992 - 1995: Wirtschaftsgymnasium in Ulm
1995: Abitur

Freiwilliges Soziales Jahr:

September 1995 - April 1996: Universitätsklinik Ulm, Innere Medizin

Hochschulstudium:

SS 1996 - WS 2003: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ärztliche Tätigkeit:

Seit März 2004: Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar