

AUS DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR ANAESTHESIE UND ALLGEMEINE
INTENSIVMEDIZIN

VORSTAND: O.UNIV.-PROF. DR. K. H. LINDNER
DER LEOPOLD-FRANZENS-UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

IN ZUSAMMENARBEIT MIT DEM
INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE ONKOLOGIE UND THERAPIEFORSCHUNG
DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. B. GÄNSBACHER
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ANGEFERTIGT UNTER DER LEITUNG VON
A.O.UNIV.-PROF. DR. V. WENZEL UND A.O.UNIV-PROF. DR. W.G. VOELCKEL

VORGELEGT ÜBER DAS INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE, PHYSIOLOGISCHE CHEMIE UND
TIERERNÄHRUNG – LEHRSTUHL FÜR PHYSIOLOGIE
UNIV.-PROF. DR. M. STANGASSINGER
TIERÄRZTLICHE FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

**ZUR WIRKUNG VON VASOPRESSIN BEIM
UNKONTROLLIERTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK:
EINE EXPERIMENTELLE THERAPIESTUDIE AM SCHWEIN.**

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER TIERMEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE DER
TIERÄRZTLICHEN FAKULTÄT DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

VORGELEGT VON
CHRISTIAN ANDREAS SCHMITTINGER
AUS AUGSBURG

MÜNCHEN 2003

**GEDRUCKT MIT DER GENEHMIGUNG DER
TIERÄRZTLICHEN FAKULTÄT DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
MÜNCHEN**

DEKAN: UNIV.-PROF. DR. R. STOLLA

REFERENT: UNIV.-PROF. DR. M. STANGASSINGER

KORREFERENT: UNIV.-PROF. DR. A. HÖFLICH

TAG DER PROMOTION: 18. JULI 2003

„FÜR MEINE ELTERN“

INHALTSVERZEICHNIS

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
2	EINLEITUNG	8
3	SCHRIFTTUM	10
3.1	PRÄKLINISCHE TRAUMABEHANDLUNG	10
3.2	EPIDEMIOLOGIE	11
3.3	DER (KREISLAUF-) SCHOCK	12
3.3.1	GESCHICHTE DES HÄMORRHAGISCHEN SCHOCKS	12
3.3.2	DEFINITION	13
3.3.3	PATHOPHYSIOLOGIE DES SCHOCKS	13
3.3.4	SCHOCKFORMEN	14
3.3.5	HYPOVOLÄMISCHER UND HÄMORRHAGISCHER SCHOCK	15
3.4	THERAPIESTRATEGIEN	18
3.4.1	VOLUMENTHERAPIE ZUR SCHOCKBEHANDLUNG	18
3.4.2	SMALL VOLUME RESUSCITATION.....	19
3.4.3	VASOPRESSOREN BEI DER SCHOCKBEHANDLUNG.....	20
A)	ADRENALIN	20
B)	VASOPRESSIN.....	21
3.5	TIERVERSUCH UND MEDIZINISCHE FORSCHUNG	24
3.6	DAS SCHWEIN ALS VERSUCHSTIER FÜR DIE HERZ-KREISLAUF-FORSCHUNG	25
4	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	27
4.1	ZIELSETZUNG	27
4.2	MATERIAL UND METHODEN	27
4.2.1	VERSUCHSTIERE UND HALTUNG	27
4.2.2	PRÄMEDIKATION UND NARKOSE	27
4.2.3	CHIRURGISCHE PRÄPARATION.....	31
4.2.4	MESSUNG UND DATENAUFZEICHNUNG	39
4.2.5	EXPERIMENTELLES PROTOKOLL.....	39

4.2.6	STATISTISCHE ANALYSE	43
5	ERGEBNISSE	44
5.1	ZEITLICHER VERLAUF DER HERZFREQUENZ	44
5.2	ZEITLICHER VERLAUF DES MITTLEREN ARTERIELLEN BLUTDRUCKS UND DES BLUTVERLUSTES	44
5.3	ZEITLICHER VERLAUF VON ORGANPERFUSION UND BLUTANALYSEN	45
6	DISKUSSION	54
6.1	ZUR EIGNUNG DES TIERMODELLS	54
6.2	VOLUMENSUBSTITUTION	54
6.3	VASOPRESSOREN: VASOPRESSIN ÜBERTRIFFT ADRENALIN!	56
6.4	EINSCHRÄNKUNGEN DER EIGENEN UNTERSUCHUNG	59
6.5	AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT	60
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	62
8	SUMMARY.....	63
9	LITERATURVERZEICHNIS	64
10	TABELLEN-UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	75
11	TABELLEN-ANHANG	77
12	DANKSAGUNG	80
13	CURRICULUM VITAE	83

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS (alphabetisch)

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADH	Anti-Diuretisches-Hormon (= Adiuretin = Vasopressin)
Arg	Arginin
Asp	Asparaginsäure
AVP	Arginin-Vasopressin
BL	Baseline
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CO₂	Kohlendioxid
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
Cys	Cystein
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
Epi	Adrenalin (Epinephrine)
EtCO₂	Endtidaler Kohlendioxidwert
F	French (Größeneinheit)
g	Gramm
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
HHL	Hypophysenhinterlappen
IU	International Units
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter

MAST	Military Anti Shock Trousers
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrom
MOV	Multiorganversagen
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
Null	Gruppe-Null, Placebo-Kochsalz, Kontrollgruppe
O₂	Sauerstoff
OP	Operation (hier: chirurgische Blutungskontrolle)
p	Statistischer P-Wert
paCO₂	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
paO₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
Phe	Phenylalanin
Pro	Prolin
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler)
Tyr	Tyrosin
V.	Vena
Vaso	Vasopressin
Vol	Volumen
V1/V2	Vasopressinrezeptortypen

2 EINLEITUNG

Die Letalität von schwerverletzten Patienten konnte in den letzten 20 Jahren durch entscheidende Fortschritte in der Medizin enorm gesenkt werden. Trotzdem stellt das Trauma in der westlichen Welt die Todesursache Nummer eins in der Altersgruppe der bis zu 45-Jährigen dar.⁷ Während das Hauptaugenmerk des modernen Trauma-Managements sicherlich in der Prävention liegen muss, ist es immer noch sehr ernüchternd, wie wenig über die meist frustrane Wiederbelebung eines Schwerstverletzten mit Kreislaufstillstand bekannt ist. Festgefahrene Meinungen und Dogmen dominieren die Therapiestrategien über wissenschaftliche Fakten und neue Erkenntnisse, was zur Hinterfragung und Überarbeitung bestehender Therapierichtlinien führte und auch weiterhin noch führen muss.^{5, 37} Die seit einigen Jahren geführte Diskussion, ob nun Rettungsdienstpersonal nach dem „scoop and run“ Prinzip den Trauma-Patienten, nach Stabilisierung vor Ort und möglichst ohne Zeitverzögerung, in die Notaufnahme bringen, oder nach dem Motto „stay and play“ erst nach ausgiebiger präklinischer Maximalversorgung zum Transport übergehen soll, ist aktueller denn je.³⁷ Insbesondere bei der Wiederbelebung von Patienten mit unkontrollierbarem hämorrhagischem Schock ist der Erfolg nicht nur durch die glorreiche „Golden First Hour“ limitiert, sondern es spielen bereits die ersten zehn Minuten eine entscheidende Rolle.⁹⁰

Nachdem eine chirurgische Blutstillung, was zweifelsohne die effektivste Therapiemethode für Patienten im unkontrollierten hämorrhagischen Schock darstellt, präklinisch nicht durchführbar ist, wird seit über 20 Jahren eine aggressive Flüssigkeitssubstitution mit kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen durchgeführt.⁹³ Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist eine Stabilisierung, beziehungsweise Wiederherstellung, des Blutdrucks und damit die Beseitigung oder Verhinderung einer kritischen Abnahme des Sauerstoffangebotes, um die hypoxie- und ischämiebedingten Schäden, einschließlich der Folgeschäden während einer Reperfusionphase, zu begrenzen. Neben dieser Volumenersatztherapie, sowie entsprechender Lagerung und der Zufuhr von Sauerstoff mit endotrachealer Intubation und Beatmung, wird die Applikation von Vasopressoren wie beispielsweise Adrenalin entsprechend internationaler Richtlinien des European Resuscitation Council und der American Heart Association empfohlen, wenn bei Patienten im hämorrhagischen Schock kein Puls tastbar oder bereits eine pulslose elektrische Aktivität vorhanden ist.⁷⁵ Alternativ zu Adrenalin wird derzeit die Anwendung von Vasopressin, einem Hormon das mittlerweile bei der kardiopulmonalen Reanimation zur Therapie des Herzkammerflimmerns und pulslosen elektrischen Aktivitäten gleichberechtigt zu Adrenalin empfohlen wird, diskutiert.⁵ SHOEMAKER et al.⁹⁰ forderten auf einer Consensus Conference an der Universität in Pittsburgh / Pennsylvania bereits 1994 dringend weitere Untersuchungen zur

präklinischen Behandlung des traumatisch bedingten hämorrhagischen Schocks und vor allem zur Vermeidung des daraus resultierenden Herz-Kreislauf-Versagens.⁹⁰ Vasopressin hat sich im Tiermodell als vielversprechende Alternative zu Adrenalin bei Patienten mit hypovolämischem Herz-Kreislauf-Versagen, allerdings im kontrollierten hämorrhagischen Schock erwiesen.¹⁰⁷ Außerdem verbesserte Vasopressin während des kontrollierten hämorrhagischen Schocks³³ die Organdurchblutung auch dann noch, wenn eine ausbleibende Wirkung von Katecholaminen und Flüssigkeitssubstitution bereits auf eine Vasoplegie des Gefäßsystems hinwies.^{67, 87}

Das Trauma-Management bedarf dringend einer systematischen Bewertung des bisher erlangten Wissens und weiterer intensiver Forschung sowohl am Tiermodell, als auch in klinischen Studien.^{28, 90} Ziel der vorliegenden Untersuchung am Schweinmodell ist ein Vergleich verschiedener Therapieansätze in der ersten präklinischen Phase eines dekompenzierten, unkontrollierten hämorrhagischen Schocks nach einem experimentell induzierten schweren Lebertrauma. Es soll die derzeit etablierte Standardtherapie der aggressiven Volumensubstitution* durch kristalloide und kolloidale Infusionslösungen mit einer Kochsalz-Placebo Gabe sowie mit einer alleinigen Applikation entweder von Adrenalin oder von Vasopressin als Vasopressoren verglichen werden. Im Mittelpunkt steht dabei die Frage, ob die Applikation von Vasopressin der von Adrenalin bei der Therapie des unkontrollierten hämorrhagischen Schocks überlegen ist, und welcher der vier Therapieansätze für sich alleine das beste Kurzzeitüberleben liefert.

* Unter aggressiver Volumen- bzw. Flüssigkeitstherapie wird die intravenöse Gabe von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, mit dem Ziel einer hämodynamischen Stabilisierung, insbesondere einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks verstanden.

3 SCHRIFTTUM

3.1 Präklinische Traumabehandlung

Die bedeutendsten Erkenntnisse im Trauma-Management wurden unglücklicherweise aus Kriegen und Katastrophen gewonnen. Wir müssen deshalb aus der Geschichte der Militär- und Katastrophenmedizin unseren Nutzen ziehen.

Vor Beginn des 19. Jahrhunderts gab es eigentlich keine medizinische Versorgung für Kriegsverletzte. Es gab keine organisierte Evakuierung der Verwundeten aus den Kampfregionen und auch keine Krankenhäuser für behandlungsbedürftige Patienten.

BARON DOMINIQUE - JEAN LARREY, der Chirurg Napoleons, war der Erste, der gegen Ende des 18. Jahrhunderts das Konzept einer Sanitätstruppe mit Chirurgen, Trägern, medizinischen Hilfsstellen und Ambulanzen entwickelte. Die Gründung des U.S.-Army Medical Corps während des Amerikanischen Bürgerkriegs (1861-1865) stellt einen weiteren Meilenstein in der Geschichte der Kriegsmedizin dar. Diese Einrichtung verfügte neben einem enormen medizinischen Stab auch über ein Hospitalsystem mit Erste-Hilfe-Stationen, Feldlazaretten, Krankenhäusern und Sanitätswagen, und man war somit erstmals in der Lage, einen Massenansturm von Verletzten zu bewältigen. Auf der Grundlage dieses Systems wurde durch eine Vielzahl von Reformen und Veränderungen die heutige Kriegsmedizin aufgebaut.¹⁵

Im Ersten Weltkrieg (1914 - 1918) starben insgesamt fast zehn Millionen Menschen, über 20 Millionen wurden verwundet. Alleine in der Schlacht bei Verdun fielen von Februar bis Juli 1916 insgesamt 700.000 Mann.⁶ Es mussten in diesem Krieg 1,85 Millionen Soldaten ihr Leben lassen, wobei die Haupttodesursache auf dem Schlachtfeld der (Kreislauf-) Schock und die Blutung waren.¹⁰⁵ Im Zweiten Weltkrieg (1939 - 1945) fielen weltweit ungefähr 55 Millionen Soldaten und Zivilisten⁶ und das obwohl man hier bereits von Fortschritten in der Flüssigkeitstherapie und besseren Evakuierungsstrategien profitierte. So wurde ein effektives Triage*-System eingeführt und die medizinischen Einrichtungen so weit wie möglich an die Front verlegt, um eine möglichst frühe Intervention am Patienten zu gewährleisten.¹⁵ Man erkannte die Notwendigkeit des Einsatzes von Bluttransfusionen und noch während des Krieges wurden die ersten Blutbanken eingerichtet. Außerdem begann man, Blutvolumenverluste durch die Gabe von Vollblut, Plasma oder Elektrolytlösungen auszugleichen.¹⁰⁵

* Triage (frz.): Auslese; hier: Einteilen von Verletzten im Großschadens- bzw. Katastrophenfall nach zunehmender Verletzungsschwere als (negatives) Behandlungskriterium.

Schon zu Napoleons Zeiten wusste BARON LARREY um die Wichtigkeit des Zeitintervalls zwischen Verletzung und chirurgischer Intervention. Dieses konnte durch gezielte Organisation von 12 bis 18 Stunden im Ersten Weltkrieg und 6 bis 12 Stunden im Zweiten Weltkrieg auf nur 35 Minuten während des Vietnam Krieges reduziert werden.⁷⁶ Letzteres stellt sich auch im heutigen Rettungsdienst oft als realistische Transportzeit dar. Bei jüngsten militärischen Zwischenfällen, wie zum Beispiel dem Golf-Krieg und der Jugoslawien-Krise, erfolgte eine Evakuierung der Patienten aus dem Kriegsgebiet erst nach hämodynamischer Stabilisierung, wobei die Hauptaugenmerke auf Blutvolumenersatz, erweitertem Atemwegsmanagement und chirurgischer Wiederbelebung lagen.^{49, 76}

3.2 Epidemiologie

Im Jahre 1990 starben weltweit 5,1 Millionen Menschen an den Folgen eines unfallbedingten Traumas, das heißt an schweren, zumeist mit großem Blutverlust einhergehenden Verletzungen. Allein innerhalb der Bundesrepublik Deutschland erlagen 1996 mehr als 23.000 Menschen ihren Verletzungen und 1,48 Millionen Unfall-Patienten mussten stationär aufgenommen werden.⁷ Hochrechnungen der Harvard Universität in Boston (USA) ergaben, dass in den nächsten 20 Jahren wahrscheinlich mit einem dramatischen Anstieg der verletzungsbedingten Todesfälle zu rechnen sei. So sollen bereits im Jahr 2020 weltweit über acht Millionen Menschen jährlich ihren Verletzungen erliegen.⁶⁹ Als gefährdetste Altersgruppe gelten die zwischen ein- und 38-Jährigen, bei denen ein Trauma die Todesursache Nummer eins darstellt.¹⁰⁴ Ähnliches bestätigen BARDENHEUER et al.,⁷ die in einer aktuellen epidemiologischen Arbeit von einer traumatologisch besonders gefährdeten Altersgruppe bis 45 Jahre ausgehen. Außerdem stehe die Bundesrepublik Deutschland bei den im Straßenverkehr getöteten Patienten trotz stark rückläufiger Zahlen weltweit an dritter Stelle.⁷ SHIMAZU et al.⁸⁸ fanden heraus, dass unter Patienten mit stumpfen Traumen, solche mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma die besten Überlebenschancen hatten. Reanimationspflichtige Patienten mit stumpfen Mehrfachverletzungen, bei denen Thorax, Abdomen oder orthopädische Strukturen im Rumpfbereich betroffen waren, galten als nicht mehr zu retten und Herz-Kreislauf-Versagen mit penetrierenden Kopf- oder Halsverletzungen wurden als letal eingestuft.⁸⁸ Blutverlust und (Kreislauf-) Schock spielen eine enorme Rolle in der Traumatologie und Notfallmedizin. Sechzig Prozent der Todesopfer im Straßenverkehr sterben bereits vor Erreichen des Krankenhauses, wobei ungefähr einem Drittel davon der hämorrhagische Schock zum Verhängnis wird.²⁵ Da eine ausgedehnte und massive Hypotension innerhalb kürzester Zeit in ein therapieresistentes Schockgeschehen übergehen kann (Irreversibilität des hämorrhagischen Schocks), das weder durch Volumenersatz noch mit hohen Dosen von Katecholaminen therapiert werden kann,⁹⁰ haben Traumapatienten, die ein Herz-

Kreislauf-Versagen aufgrund eines starken Blutverlustes entwickeln, leider immer noch sehr schlechte Überlebenschancen.^{81, 88, 98}

Beim Abdominaltrauma stellt die Leber das nach der Milz am zweithäufigsten verletzte Organ dar.⁷⁰ Während in den USA die penetrierenden Abdominaltraumen im Vordergrund stehen, sind in Mitteleuropa die Mehrzahl der Leberverletzungen durch stumpfe Bauchtraumen im Rahmen von Mehrfachverletzungen bedingt.^{67, 70} Vor allem nach schweren Verkehrsunfällen ist bei polytraumatisierten Patienten oft der Abdominalbereich mitbeteiligt, wodurch dieses Patientenkollektiv die häufigsten Leberverletzungen liefert. Eine übersehene Abdominalverletzung stellt sehr oft eine eigentlich vermeidbare Todesursache beim Polytrauma dar.³¹ Außerdem ergab eine prospektive Polytrauma-Studie von NAST-KOLB et al.,^{67, 70} dass der Tod innerhalb der ersten Stunde mit gleicher Häufigkeit neben dem Schädel-Hirn-Trauma auch vom Abdominaltrauma bestimmt wird.⁷¹ Wenn Patienten im Rahmen einer Leberverletzung versterben, dann meist an den Folgen des Blutverlustes und des damit verbundenen hämorrhagischen Schocks.⁷⁰

3.3 Der (Kreislauf-) Schock

3.3.1 Geschichte des hämorrhagischen Schocks

Der englische Chirurg George James Guthrie verwendet im Jahre 1815 zum ersten Mal den Begriff Schock, um die nach einer Verletzung auftretende Reaktion des Organismus zu beschreiben. Systematische wissenschaftliche Studien über den Schock und seine Entstehung wurden jedoch vor dem Ersten Weltkrieg nicht durchgeführt.³⁰ CANNON war der Erste, der 1918 das Syndrom des Schocks mit einem durch Blutverlust induzierten Volumenmangel in Verbindung brachte und eine Therapie mit Blutstillung und Transfusionen verfocht.¹⁹ Nichtsdestotrotz interpretierte CRILE 1921 das Kreislaufversagen, welches er bei verwundeten Soldaten beobachtet hatte, noch mit einer durch Schmerz und Erschöpfung verursachten Dysfunktion des zentralen Nervensystems. CANNONS Theorie wurde in den frühen Jahren des vergangenen Jahrhunderts vielfach diskutiert und in Frage gestellt, wissenschaftlich aber erst 1940 durch eine Arbeit von BLALOCK bestätigt: Blutverlust ist die Hauptursache des Schocks nach einem Trauma.³⁰

3.3.2 Definition

Der (Kreislauf-) Schock im Allgemeinen ist ein akut bis subakut einsetzendes, generalisiertes Kreislaufversagen und führt zu einer kritischen Minderperfusion von Organen, gekennzeichnet durch eine Störung der Mikrozirkulation. Unter Mikrozirkulation versteht man die Blutzirkulation in den Endstrombahnen, also in Arteriolen, Kapillaren und postkapillären Venolen: der Ort der nutritiven Blutversorgung als funktionelle Einheit. Hier findet der Stoff- und Gasaustausch zwischen Blut und Gewebe statt. Fällt die Versorgung der Zelle aus, kommt es zwangsläufig zu einer Störung des Zellstoffwechsels. Bleibt dieser Zustand unbehandelt, führt dies zu einer irreversiblen Schädigung lebenswichtiger Organe, was in der Extremform in einem häufig zum Tode führenden Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) resultieren kann. MODS ist ein relativ neuer klinischer Begriff, der dem des Multi-Organ-Versagens (MOV) vorgezogen wird. Es kennzeichnet eher eine fortschreitende, dynamische, systemische Unterbindung der Organfunktionen trotz adäquater unterstützender Maßnahmen, als ein Organversagen per se. Selbst bei aggressiver Schocktherapie kann ein MODS zu bleibenden Organschäden führen.

3.3.3 Pathophysiologie des Schocks

Die Ursache des (Kreislauf-) Schocks ist ein auf unterschiedlichste Weise zustande kommendes Missverhältnis zwischen Blut-Angebot und Blut-Nachfrage. Dies kann beispielsweise durch einen intravasalen Volumenmangel, wie beim hämorrhagischen Schock, mit kritisch verminderter kardialer Vorlast oder durch eine primäre kritische Verminderung der Pumpleistung des Herzens selbst, wie beim kardiogenen Schock, hervorgerufen werden und zu einem Versagen der Sauerstoff-Anlieferung zu lebenswichtigen Organen führen. Auch eine akute Verteilungsstörung des zirkulierenden Blutvolumens kann, wie bei den distributiven Schockformen ohne Verluste nach außen zu erleiden zu diesem Missverhältnis zwischen Blut-Angebot und Blut-Nachfrage führen.^{2, 30}

Der Schock darf nicht als eine eigenständige Krankheit angesehen werden, sondern stellt lediglich ein klinisches Syndrom, also einen Symptomenkomplex dar, welcher für verschiedene Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologien beziehungsweise Pathogenesen charakteristisch ist. Deshalb wird das „Schocksyndrom“ verschiedenen Krankheitsursachen, sozusagen als gemeinsame Folgeerscheinung, zugeordnet.

3.3.4 Schockformen

Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien wird der Schock in der Literatur auch in unterschiedliche Formen eingeteilt, wobei die klinisch am relevantesten erscheinende Einteilung vereinfacht folgende drei Kategorien umfasst:⁹⁹

- hypovolämischer Schock
- kardiogener Schock
- distributiver Schock (septisch-toxischer, neurogener und anaphylaktischer Schock)

Dieses Klassifizierungssystem definiert den hypovolämischen Schock als Kreislaufversagen durch einen Verlust des zirkulierenden Blutvolumens, den kardiogenen Schock als Kreislaufversagen durch ein primäres Versagen der Pumpleistung des Herzens und den distributiven Schock als Kreislaufversagen durch eine Fehlverteilung des vorhandenen Blutvolumens weg von lebenswichtigen Organen.^{13, 46, 84, 109} Ein Schockzustand, insbesondere der des kardiogenen und hypovolämischen Schocks, ist von typischen, sogenannten allgemeinen Schocksymptomen, wie Hypotension, Tachykardie, Tachypnoe, Bewusstseinsstörungen, Oligurie und Polydipsie, sowie Blässe und Kaltschweißigkeit begleitet.⁹² Der septisch-toxische Schock jedoch, als Beispiel für eine distributive Schockform, entsteht durch Einschwemmung von Toxinen, vor allem aus grampositiven und gramnegativen Bakterien, aber auch von Pilzen und mikrobiellen Zellwandbestandteilen. Der Schockzustand wird hier durch eine primäre Störung im Bereich der Mikrozirkulation ausgelöst. Es kommt durch die Toxine zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die unter anderem zu einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität und Störung der Kapillardurchblutung führen. In diesem Fall „versackt“ das Blut in der Peripherie, Blässe und Kaltschweißigkeit fehlen und die Haut fühlt sich eher warm und trocken an.⁵⁷

Die oben genannten allgemeinen Schocksymptome sind Ausdruck gegenregulatorischer Kompensationsmechanismen des Organismus gegen den drohenden Schockzustand. Dabei ergänzen sich rasch ablaufende Maßnahmen, die den abgefallenen Blutdruck wieder erhöhen, und langsamere, die dem Volumenmangel entgegenwirken.

Zu den blutdruckerhöhenden Kompensationsmechanismen gehört als sogenannte sympathikoadrenerge Reaktion die Zentralisation, die im Mittelpunkt des Schockgeschehens steht. Durch die Hypotension werden die afferenten Impulse der Pressorezeptoren gehemmt, was über eine Aktivierung pressorischer Areale im zentralen Nervensystem zu einer Erhöhung des Sympathikotonus und zu einer Dämpfung des Vagotonus führt.^{91, 109} Es kommt, ergänzt durch die

Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin aus den Nebennieren erstens zu einer Steigerung der Atem- und Herz-Kreislauf-Tätigkeit, wobei die Herzfrequenz und die Kontraktilität des Myokards und damit nachfolgend auch das Herzzeitvolumen zunehmen, und zweitens zu einer Kontraktion der peripheren Arteriolen.^{21, 50}

Diese arterielle Vasokonstriktion mobilisiert zum Beispiel Blut aus der Haut und aus den Bauchorganen und verteilt es um, hin zu den lebenswichtigen Organen Herz und Gehirn. Mechanismen, die den entstandenen Volumenmangel kompensieren, sind einerseits der sogenannte „Henry-Gauer-Reflex“, bei dem Volumenrezeptoren in den Herzvorhöfen den verminderten atrialen Druck registrieren und die Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids in den Vorhof-Myozyten reduzieren, beziehungsweise unterbinden und somit reflektorisch eine Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) auslösen.⁹¹ Das antidiuretische Hormon wirkt wasserretinierend und vasokonstriktorisch. Außerdem führt der Blutdruckabfall an der Niere zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, was neben Durstgefühl und Vasokonstriktion die Wasserausscheidung der Niere reduziert und zu oben genanntem Symptom der Oligurie führt. Andererseits kommt es durch die entstandene Hypotonie und die periphere Vasokonstriktion zu einer Verminderung des effektiven kapillären Filtrationsdrucks, was über ein Einströmen von Flüssigkeit aus dem Zwischenzellraum ebenfalls dem Volumenmangel entgegenwirkt.

3.3.5 Hypovolämischer und hämorrhagischer Schock

«Death from hemorrhagic shock is the manifestation of a rude unhinging of the machinery of life»

(Samuel David Gross, gegen Ende des 19. Jahrhunderts)⁴

Obwohl der verletzungsbedingte Blutverlust bei Mensch und Tier von alters her einen lebensbedrohlichen Zustand darstellt, wurde der Blutung und ihrer gefährlichen Folgeerscheinung, dem hämorrhagischen Schock, erst in den letzten 100 Jahren wirklich wissenschaftliche Aufmerksamkeit geschenkt.¹⁶ So gab es die unterschiedlichsten Definitionen, die sich im Laufe der Zeit ständig veränderten. SAMUEL DAVID GROSS (1805 - 1884), Amerikas patriarchalischer Trauma-Chirurg des 19. Jahrhunderts⁶⁸ und Mitbegründer der American Medical Association, definierte den hämorrhagischen Schock als „unsanftes Ausklinken der Lebensmaschine“ (siehe oben), wohingegen MACLEANS⁶⁴ moderneres Konzept circa 100 Jahre später über das Versagen des Sauerstoff-Transports auf zellulärer Ebene etwas mehr Aufschluss über den Schock bietet: «unzureichender Blutfluss zu lebenswichtigen Organen oder die Unfähigkeit der Zellen die Nährstoffe normal zu verstoffwechseln».⁶⁴ Allerdings ist diese Definition des

Schocks sehr allgemein gehalten und gilt nicht alleine für Blutverlust oder Hypovolämie, sondern auch für alle anderen Schockformen.

Nach MARZI⁶⁵ ist der hämorrhagische Schock durch eine kritische Abnahme des intravasculären Volumens mit Verlust der Sauerstofftransportkapazität (Erythrozyten) gekennzeichnet. Bei zusätzlichem Trauma mit Gewebszerstörung und Frakturen spricht man auch vom hämorrhagisch-traumatischen Schock.⁶⁵

Der hypovolämische Schock an sich spielt sowohl in der Human-,⁵⁷ als auch in der Tiermedizin⁹⁹ wegen der Häufigkeit seines Auftretens eine herausragende Rolle. Er stellt oft eine Komponente des kardiogenen Schocks und des distributiven Schocks dar. So kann sich ein septischer Schock, eine Pankreatitis, aber beispielsweise auch eine Parvovirus-Diarrhoe beim Hund, ein Hitzschlag oder ein Trauma als Kombination aus hypovolämischem, kardiogenem und distributivem Schock manifestieren.⁵⁰ Der akute Volumenmangel entsteht durch Blutverluste nach außen oder innen (Weichteiltraumata, Frakturen, Gefäßrupturen, Verletzungen parenchymatöser Organe, Sequestration größerer Flüssigkeitsmengen), als sogenannter «hämorrhagischer Schock», oder durch Plasmatranssudation bei Verbrennungen, als sogenannter «Verbrennungsschock». Auch exsudative Dermopathien oder Wasser- und Elektrolytverluste bei renalen und gastrointestinalen Erkrankungen können zu einem Volumenmangelschock führen. Wie rasch sich das Bild eines hypovolämischen Schocks entwickelt und wie groß die Volumenverluste sein müssen ist individuell sehr unterschiedlich und hängt neben Alter und Gesundheitszustand des Patienten vor allem von Menge und Geschwindigkeit des Flüssigkeitsverlustes ab.⁸⁶

Basierend auf einer groben Einschätzung des Blutverlustes und der zu erwartenden Folgen, wird der hämorrhagische Schock im Leitfaden des American College of Surgeons für Advanced Trauma Life Support in vier Stadien eingeteilt, die etwas modifiziert auch in der Tiermedizin Anwendung finden.^{30, 99}

So kann bereits ein Verlust von 15 % (Stadium I) des zirkulierenden Blutvolumens, bei noch normaler bis leicht erhöhter Herzfrequenz und bei normalem Blutdruck zu Muskelschwäche, Durstgefühl und Unruhe führen. Ein Verlust von 15 – 30 % (Stadium II) hat zudem Tachykardie, Tachypnoe und Oligurie zur Folge, was durch Flüssigkeitsersatz und Vasopressorthherapie korrigiert werden kann. Während Patienten, die mehr als 35 – 40 % ihres Blutvolumens verlieren (Stadium III), hochgradige Tachykardie, Hypotension und Bewusstseinsstörungen zeigen und nur mit medikamentöser Therapie gerettet werden können, erleiden solche Patienten mit einem akuten Blutverlust von über 40 % (Stadium IV) in der Regel einen irreversiblen hämorrhagischen Schock.⁹⁹ Dementsprechend führt bei den meisten erwachsenen Menschen ein akuter Blutverlust von 1000 – 1500 ml, wie er beispielsweise bereits bei einer Unterschenkel-fraktur möglich ist, innerhalb von 30 – 60 Minuten zu einem deutlichen Schockzustand.⁵⁷

Abhängig von Stärke und Dauer der Blutung können bei mittlerem Blutverlust hämodynamische Parameter wie der mittlere arterielle Blutdruck, das Herz-Zeit-Volumen und der venöse Rückstrom zum Herzen durch oben genannte körpereigene Kompensationsmechanismen wieder auf physiologische Werte angehoben werden, was als kompensierter hämorrhagischer Schock bezeichnet wird. Wird eine Blutstillung und eine adäquate Flüssigkeitstherapie durchgeführt, sollte dieses Stadium problemlos ohne Langzeit-Beeinträchtigung des Patienten reversibel sein. Gerät die Blutung jedoch außer Kontrolle, oder wird ein Blutverlust zu spät erkannt, überfordert das mangelnde Sauerstoffangebot die Kompensationsmechanismen des Körpers und es kommt zur Dekompensation, was als dekompenzierter, oder progressiver Schock bezeichnet wird. Der dekompenzierte Schock stellt gewissermaßen ein Übergangsstadium dar, in dem durch die Abnahme der Perfusion in zahlreichen Organen und Geweben eine Sauerstoff-Schuld entsteht. Der in der Folge auftretende anaerobe Stoffwechsel kann über eine gewisse Zeit toleriert werden. Klinisch gesehen entspräche dies einem Patienten, der zwar initial auf eine Flüssigkeitstherapie anspricht, jedoch trotzdem schnell wieder in eine massive Hypotension gleitet. Wird der entstandenen Sauerstoff-Schuld keine Rechnung getragen, so entsteht der irreversible hämorrhagische Schock.³⁰ Ein schwerwiegendes Problem hierbei ist die massive Entstehung von Lactat durch Reduktion von Pyruvat im Rahmen der anaeroben Glykolyse mit einer metabolischen Azidose in der Folge.⁹⁷ Da molekularer Sauerstoff im Gewebe beim Purinabbau als Oxidationsmittel für die Umwandlung von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure nötig ist, kommt es zu einer Anhäufung von Hypoxanthin und Xanthin.⁹⁶ Außerdem wird das Enzym Xanthindehydrogenase proteolytisch zu Xanthinoxidase umgewandelt. Kommt es nun zu einer Reperfusion des Organismus mit oxygeniertem Blut, werden diese Produkte des anaeroben Stoffwechsels in den Körperkreislauf eingeschwemmt und es setzt neben einer metabolischen Azidose auch eine massive Synthese freier Sauerstoffradikale ein, die umgewandelt zu hochtoxischen Hydroxylradikalen zu einer Gewebe- und Membranschädigung durch eine Membranlipidperoxidation führen.⁵⁷ Erfolgt also eine konventionelle Wiederbelebung zu spät, erreicht der Patient im hämorrhagischen Schock eine gewisse Schwelle, ab der er nicht mehr auf Volumengabe und pharmakologische Interventionen reagiert. Dieser Zustand eines refraktären, hämorrhagischen Schocks wurde bereits 1942 von WIGGERS am Blutungsmodell beim Schwein gezeigt.⁷³

3.4 Therapiestrategien

Während der letzten drei Jahrzehnte lag das Hauptaugenmerk der präklinischen Behandlung des hämorrhagischen Schocks darauf, den hypotensiven Zustand möglichst schnell durch massive intravenöse Infusionen von kolloidalen und kristalloiden Lösungen und durch den Einsatz von pneumatischen Anti-Schock-Hosen (MAST: Military-Anti-Shock-Trousers) in einen normotensiven Zustand zu überführen.^{3, 12, 20, 36} Dieser traditionelle Weg der Schockbekämpfung, insbesondere die massive Flüssigkeitssubstitution, wurde lange Zeit als Standardtherapie und Methode der Wahl angesehen. Die Grundlage für diese Vorgehensweise lieferten Ergebnisse aus Tierexperimenten der 50-er und 60-er Jahre, in denen die Flüssigkeitssubstitution zur Behandlung des hämorrhagischen Schocks einen wichtigen, lebensrettenden Teil der Hypotensionstherapie darstellte.^{26, 89, 112} Der wiederhergestellte Blutdruck stand im Zentrum des Interesses, um die Perfusion lebenswichtiger Organe, insbesondere des Gehirns, wiederherzustellen. Es wurden jedoch auch Bedenken geäußert, ob ein intravenöser Volumenersatz nicht schädlich sei, bevor die Blutung chirurgisch kontrolliert werden kann.^{9, 11, 22, 23, 108}

Wenn bei einem hämorrhagischen Schock ein Herz-Kreislauf-Versagen unmittelbar bevorsteht, zeigen die Betroffenen häufig bradyasystole Rhythmen und pulslose elektrische Aktivitäten. Selten werden auch Kammertachykardien und Kammerflimmern beobachtet. Obwohl im Rahmen des sogenannten „Advanced Cardiovascular Life Support“ typischerweise Katecholamine wie Adrenalin zur Therapie dieser Arrhythmien zum Einsatz kommen, ist die Effektivität dieses Therapieansatzes bei einer nicht korrigierten Hypovolämie nicht bewiesen und wird in Frage gestellt.⁵

3.4.1 Volumentherapie zur Schockbehandlung

Ziel der Volumentherapie ist es, durch die kombinierte Gabe von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, den durch die Hämorrhagie entstandenen Blutverlust innerhalb kürzester Zeit auszugleichen und den massiv erniedrigten Blutdruck des Schockpatienten wieder auf normale Werte anzuheben. Der Patient wird dadurch hämodynamisch stabilisiert, und durch Erhöhung des venösen Rückstroms zum Herzen wird ein Wiederanstieg des Herzzeitvolumens und schlussendlich die Unterbrechung der schockinduzierten sympathikoadrenergen Reaktion erreicht. Die Perfusion lebenswichtiger Organe kann damit aufrechterhalten werden.^{52, 53, 89, 92} Die Effizienz dieser Therapiestrategie wird jedoch in Frage gestellt und vielfach diskutiert.^{12, 35,}

3.4.2 Small Volume Resuscitation

Unter der sogenannten „Small Volume Resuscitation“ versteht man die relativ schnelle (innerhalb von zwei bis fünf Minuten) intravenöse Bolusinfusion stark hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung (7,2 – 7,5 % NaCl plus 6 – 20 % Hydroxyethylstärke 200.000 oder 6 – 10 % Dextran 60/70) eines kleinen Volumens (4 ml/kg). Sie wird seit einigen Jahren als neues, vielversprechendes Konzept für die Primärtherapie des traumatisch-hämorrhagischen Schocks propagiert. Ziel der Small Volume Therapie ist es vor allem, die im Schock gestörte Mikrozirkulation rasch wiederherzustellen und das Sauerstoffangebot im Gewebe zu verbessern. Nach Bolusinfusion der hyperosmolaren Infusionslösung kommt es durch den hohen Gehalt an Natrium zu einer schlagartigen, jedoch nur kurzzeitigen Erhöhung der Plasmaosmolalität. Hierdurch wird ein osmotischer Gradient zwischen Intra- und Extravasalraum sowie an Zellen aufgebaut und es kommt zu einem unmittelbar eintretenden ausgeprägten Kreislaufeffekt. Da dieser Kreislaufeffekt bei alleiniger Anwendung von hyperosmolarer Kochsalzlösung nur ungefähr 30 Minuten anhält, wird zeitgleich ein hyperonkotisches Kolloid, wie beispielsweise Hydroxyethylstärke oder Dextran appliziert. Die Besonderheit der Small Volume Therapie liegt nicht nur in einer schnellen Normalisierung der makrozirkulatorischen Perfusionsverhältnisse, sondern auch in ihrer spezifischen Wirkung auf der Ebene der Mikrozirkulation. Im Verlauf des traumatisch-hämorrhagischen Schocks entwickeln Patienten sehr häufig, trotz primär erfolgreicher Therapie, ein „Multiple Organ Dysfunction Syndrome“, bedingt durch Organschädigungen aufgrund von Ischämie und Reperfusion. Eine durch Ischämie verursachte Gewebshypoxie und ein durch Störung der Mikrozirkulation bedingter unzureichender Abtransport von Stoffwechselprodukten führt bei Reperfusion unter anderem zur Bildung von Sauerstoffradikalen (siehe Pathophysiologie des Schocks) und zur Akkumulation von polymorphkernigen Leukozyten, die eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des sogenannten „no-reflow“ Phänomens spielen. Dieses ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der funktionellen Kapillardichte und durch eine Steigerung des Gefäß-/Kapillarwiderstandes durch die Sequestration von polymorphkernigen Leukozyten. Hierbei spielt auch eine Schwellung der Endothelzellen und eine Kompression der Kapillaren von außen durch ein interstitielles Ödem eine entscheidende Rolle. Auf diese mikrozirkulatorischen Zusammenhänge soll hier jedoch nicht eingegangen werden.⁵¹⁻⁵⁴

3.4.3 Vasopressoren bei der Schockbehandlung

Vasopressoren erhöhen den peripheren Gefäßwiderstand bei der Behandlung des hämorrhagischen Schocks und steigern durch eine Umverteilung des Herzzeitvolumens von der Peripherie hin zu den lebenswichtigen Organen, die myokardiale und zerebrale Perfusion.

a) Adrenalin

Bereits im 19. Jahrhundert wurden die besonderen hämodynamischen Effekte des im Nebennierenmark gebildeten Hormons Adrenalin erkannt. So beschrieb GOTTLIEB schon im Jahre 1897 am Kaninchen als Tiermodell die Wirkung von Adrenalin „auf Herz und Blutdruck“. ³⁹ REDDING und PEARSON ^{75, 78} führten in den 60er Jahren eine Reihe von Untersuchungen zur CPR-Therapie mit Adrenalin und anderen adrenergen Substanzen durch und setzten damit viele Grundlagen für heutige Therapierichtlinien.

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin werden im Nebennierenmark gebildet und entfalten ihre Wirkung über adrenerge Rezeptoren, welche als α - und β -Rezeptoren bezeichnet und in ihre Subtypen α_1 , α_2 , β_1 und β_2 unterteilt werden. Noradrenalin wirkt hauptsächlich auf die α -Rezeptoren, wohingegen Adrenalin ebenfalls eine hohe Affinität zu den β -Rezeptoren zeigt. Aufgrund der humoralen Verteilung hat Adrenalin im Gegensatz zu Noradrenalin, das nur lokal wirksam ist, eine generalisierte Wirkung. In „Stresssituationen“, wie zum Beispiel bei einem hämorrhagischen Schock, kommt es zu einer massiven Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark. WORTSMAN et al. ¹¹⁴ verglichen die Adrenalin-Konzentrationen im Plasma unter physiologischen Kreislaufverhältnissen mit jenen bei chronischem Stress, zum Beispiel bei Patienten auf der Intensivstation oder bei akuter maximaler Belastung wie beispielsweise während einer Reanimation beim Kreislaufstillstand. Es zeigte sich, dass die Adrenalin-Konzentrationen beim Kreislaufstillstand bis zu 1000-fach, im Durchschnitt jedoch circa 300-fach höher als unter normalen Bedingungen waren. Verglichen mit dem physiologischen Plasmaspiegel von 0,03 ng/ml in Ruhe wurde bei chronischer Belastung ein vierfach höherer Spiegel festgestellt. Physiologisch lässt sich diese Tatsache damit erklären, dass es im Rahmen eines Kreislaufstillstandes durch den plötzlichen Blutdruckabfall, die Hypoxie und die Azidose zu einer baro- und chemorezeptorvermittelten sympathikoadrenergen Hormonausschüttung kommt. Adrenalin bewirkt über seine α_1 -adrenerge Wirkung eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und führt dadurch zu einer erwünschten Umverteilung des Blutvolumens zu Gunsten der lebenswichtigen Organe Herz und Gehirn.

In tierexperimentellen und klinischen Studien, insbesondere im Bereich der CPR-Forschung, konnte deutlich gemacht werden, dass es bei der Anwendung von Adrenalin aber auch

zu schwerwiegenden Komplikationen kommen kann. So konnten durch neuere tierexperimentelle CPR-Studien β -Rezeptor vermittelte Nebenwirkungen des Adrenalins, wie zum Beispiel ein erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch,²⁷ ventrikuläre Rhythmusstörungen,⁷² Ventilations-Perfusions-Störungen^{100, 101} sowie Herzversagen in der Postreanimationsphase nachgewiesen werden. Ferner konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Adrenalin myokardiale Aktionspotentiale signifikant verkürzt werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass Re-Entry Aktionspotentiale auf erregbare Zellen treffen; dadurch kann letztendlich ein Kammerflimmern provoziert oder ein bestehendes Kammerflimmern sogar stabilisiert werden.¹⁰³

In einer präklinischen, australischen Studie zur Adrenalindosierung beim Kreislaufstillstand konnte normaldosiertes (1 mg) oder hochdosiertes (10 mg) Adrenalin im Vergleich mit Kochsalz-Plazebo das Kurzzeitüberleben nicht verbessern.¹¹³ Auch in anderen großen Studien, bei denen normaldosiertes (1 mg) oder hochdosiertes Adrenalin (5 oder sogar 15 mg) eingesetzt wurde, zeigte sich keine Verbesserung des Ergebnisses bezüglich Kurzzeitüberleben durch eine Dosis-Steigerung.^{17, 41, 95} Im Gegenteil: die Applikation einer kumulativen Dosis von 4 mg Adrenalin korrelierte sogar mit einem schlechteren neurologischen Leistungsvermögen. Nur Patienten, die 1 mg Adrenalin erhalten hatten, wiesen eine gute neurologische Erholung auf.⁸ Aus diesen Erfahrungen muss ernüchternd festgestellt werden, dass der Einsatz von Adrenalin trotz einer mittlerweile über 100-jährigen Tradition³⁹ hinsichtlich seiner Effektivität und seines Nebenwirkungsprofils kritisch beurteilt werden sollte.⁷⁴

b) Vasopressin

Wegen des Nebenwirkungsprofils von Adrenalin bemühte man sich einen alternativen Vasopressor, ursprünglich vor allem für die kardiopulmonale Reanimation, zu finden. Hierbei stieß man auf das körpereigene Hormon Vasopressin,^{59-61, 77} das sich mittlerweile auch beim vasodilatatorischen Schock erfolgreich als Vasopressor bewährt hat.^{29, 55} Das Hormon Vasopressin, das seiner Wirkung wegen auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet wird, ist ein aus 9 Aminosäuren aufgebautes Peptid, welches einen aus 6 Aminosäuren bestehenden Ring aufweist, der durch eine Disulfidbrücke zwischen den Cystein-Gruppen an den Positionen eins und sechs zustande kommt (siehe Abbildung 1).⁸⁵ Diese Disulfidbrücke ist notwendig für die biologische Aktivität des Hormons. Gebildet wird Vasopressin zu 80 Prozent im Nucleus supraopticus und zu 20 Prozent in den paraventriculären Kerngebieten des Hypothalamus. Nach Bindung an Transportproteine, die sogenannten Neurophysine, wird das Hormon über den Tractus supraopticus paraventricularis zu den Nervenendigungen im Hypophysenhinterlappen axonal transportiert und dort gespeichert. Das Überwinden dieser Strecke nimmt mehrere Tage in Anspruch. Von dort aus kann durch Stimulation des Hypothalamus das noch an Neurophysin gebundene

Vasopressin unmittelbar aus den sekretorischen Nervenendigungen des Hypophysenhinterlappens in das umliegende Kapillarsystem durch Exozytose freigesetzt werden.⁴² Für die Regulation der Vasopressin-Ausschüttung sind Osmorezeptoren im Hypothalamus und in der Leber, Barorezeptoren im Karotissinus, sowie Volumenrezeptoren in den Herzvorhöfen und den Venae pulmonales verantwortlich. Folglich führen eine Hyperosmolarität der extrazellulären Flüssigkeit, hypovolämische Zustände und auch ein Absinken des arteriellen Blutdrucks zur Ausschüttung von Vasopressin in den systemischen Kreislauf.¹⁸

Vasopressin liegt beim Menschen und beim Nagetier als Arginin-Vasopressin, beim Schwein sowie beim Känguru als Lysin-Vasopressin vor und unterscheidet sich jeweils durch den Austausch einer einzigen Aminosäure an Position acht.¹⁸ Typischerweise besitzt Vasopressin dosisabhängig eine vasopressorische, antidiuretische, metabolische und auch Adrenokortikotropin freisetzende Wirkung. Einige Studien deuten auch auf eine wichtige Rolle dieses Hormons im Zentralnervensystem, hinsichtlich Gedächtnisleistung, Thermoregulation und Aufrechterhaltung sowie Feinregulation der Herz-Kreislauf-Homöostase, hin.⁶² Bisher gibt es jedoch, was den Einsatz von Vasopressin beim hämorrhagischen Schock anbelangt, zu wenig wissenschaftliche Daten. Es müssen deshalb dringend weitere Untersuchungen zur präklinischen Behandlung des traumatisch bedingten hämorrhagischen Schocks und vor allem zur Vermeidung des daraus resultierenden Herz-Kreislauf-Versagens angestellt werden.⁹⁰ Vasopressin hat sich im Tiermodell bei hypovolämischem Herz-Kreislauf-Versagen im kontrollierten hämorrhagischen Schock als vielversprechende Alternative zu Adrenalin erwiesen.¹⁰⁷ Außerdem verbesserte Vasopressin die Organdurchblutung während des kontrollierten hämorrhagischen Schocks³³ auch dann noch, wenn die ausbleibende Wirkung von Katecholaminen und Flüssigkeitssubstitution bereits auf eine Vasoplegie des Gefäßsystems hinwies.^{67, 87}

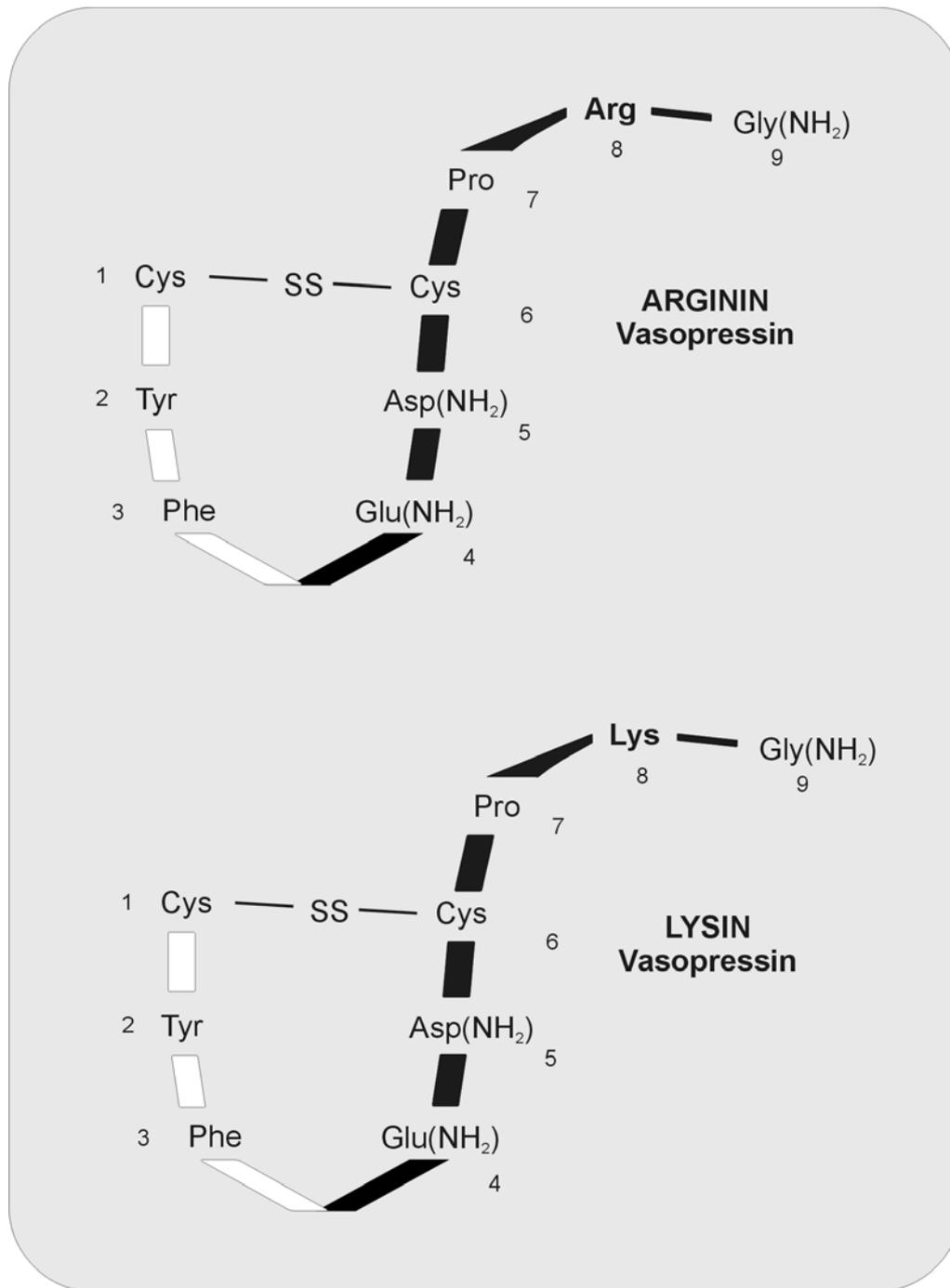


ABBILDUNG 1:

Aminosäuresequenz von Arginin-Vasopressin beim Menschen und Lysin-Vasopressin beim Schwein (Arginin in Position 8 ist beim Schwein durch Lysin ersetzt).

(aus SCHMITTINGER CA et al. Medikamentöse Therapie bei der kardiopulmonalen Reanimation, *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003, eingereicht zur Publikation)

3.5 Tierversuch und medizinische Forschung

Bereits in der Antike war der Tierversuch bekannt und erlaubt, wenn auch bei den Griechen verpönt. Es wird von Ärzten aus dem alten Rom berichtet, die zur Belehrung ihres Auditoriums Vivisektionen an Tieren durchführten. Nicht etwa aufgrund des ethischen Aspektes des Tierleidens, sondern vielmehr durch die Ansicht, Tierversuche seien eines Gelehrten nicht würdig und durch eine ablehnenden Haltung gegenüber Neuerungen in der Wissenschaft, wurde im 17. Jahrhundert Tierversuchen nur ein geringer Stellenwert beigemessen. Im 18. Jahrhundert wurden Tierversuche dann unter dem Gesichtspunkt der Grausamkeit abgelehnt. Erst um 1850 standen Anästhetika zur Verfügung, was dazu führte, dass zusammen mit dem Durchbruch der wissenschaftlichen Medizin im 19. Jahrhundert die Anzahl der Tierversuche sprunghaft anstieg. Vor die Erprobung eines Medikamentes wurde schon damals aus ethischen Gründen und auch aus Sicherheitsinteresse der Tierversuch gesetzt und später gesetzlich vorgeschrieben. Verschärfte Vorschriften zur Prüfung von Arzneimitteln und zur Verträglichkeit von Kosmetika und Haushaltsprodukten wurden im 20. Jahrhundert durchgesetzt. Dieser enorme Anstieg von Versuchen am Tier führte dazu, dass sich das Thema Tierversuche in den 80er Jahren in Deutschland zu einem Reizthema entwickelte. Es wurde die Abschaffung beziehungsweise die Reduzierung von Tierversuchen gefordert, und der Ruf nach Anwendung von Alternativmethoden wurde laut. Vor dem Hintergrund der umfangreichsten Novellierung des Tierschutzgesetzes in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 1986 aufgrund der bis dato unzureichenden Berücksichtigung von Massentierhaltung und Tierversuchen, hatte dies eine genauere Prüfung der Antragsstellung und die Unterstützung der zuständigen Behörden bei der Entscheidung über die Genehmigung von Tierversuchen durch Ethikkommissionen und Tierschutzbeauftragte zur Folge.^{1, 43} Auch 1988 wurden wesentliche Änderungen vorgenommen: der notwendigen Sachkunde beim Halten und Töten von Tieren sowie bei Tierversuchen wurde eine größere Bedeutung zugemessen. Seit Sommer 2002 ist der Tierschutz in der Bundesrepublik Deutschland Bestandteil des Grundgesetzes.

Als neue Entwicklungen, welche die Zahl der notwendigen Tierversuche deutlich zu reduzieren vermochten, sind die vielfältige Einsetzbarkeit der Computersimulationen, die Möglichkeiten der In-vitro-Techniken und auch molekular- und mikrobiologische Methoden zur Erstellung von Datenbanken über bereits durchgeführte Experimente zu nennen.

Trotz dieser zahlreichen Alternativen hat der Tierversuch seine Daseinsberechtigung noch nicht verloren. Da In-vitro-Methoden die Komplexität des Gesamtorganismus nicht wiedergeben können, stehen sie in der Forschung nur als ergänzende Methoden zur Verfügung und stellen somit keine echte Alternative zu den Untersuchungen am lebenden Tier dar. Auch bei

der Frage der Übertragbarkeit von tierexperimentellen Studien auf den Menschen zeigt sich deutlich die Wichtigkeit des gezielt eingesetzten Tierversuchs. LOESCHER und MARQUART⁶³ fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass sich die Ergebnisse von Experimenten am Tiermodell zu einem großen Teil auf den Menschen übertragen lassen. In der Arzneimittelentwicklung ist der überwiegende Teil der erwünschten und 60-70 % der unerwünschten Wirkungen neuer Präparate aufgrund von Tierversuchen vorhersagbar; dies ermöglicht eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung.

In der Herz-Kreislauf-Forschung hängt die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den tierexperimentellen Untersuchungen stark vom verwendeten Versuchstier ab. Das Ziel in den eigenen Untersuchungen ist es, ein Kreislaufmodell zu schaffen, das dem Kreislaufsystem des Menschen so ähnlich wie möglich ist.

3.6 *Das Schwein als Versuchstier für die Herz-Kreislauf-Forschung*

Ein Rückblick auf die bisher erschienene Literatur zeigt, dass insbesondere das Schwein als Tiermodell in den vergangenen 20 Jahren umfassend genutzt wurde, um die Effekte der hämorrhagischen Hypotension und des hämorrhagischen Schocks zu untersuchen.⁴⁵ Das Hauschwein im Tiermodell zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass das Herz-Kreislauf-System dem des Menschen sehr ähnlich ist.⁴⁵ Vor allem wegen der Ähnlichkeit der Anatomie des Herzens, der funktionellen Ähnlichkeit des Myokards selbst, der Myokardperfusion sowie der Tendenz, die gleichen Herzerkrankungen wie der Mensch zu entwickeln, ist das Schwein, zum Beispiel dem Hund als Tiermodell, überlegen. Außerdem haben Schweine ein dem Menschen in etwa vergleichbares Verhältnis zwischen Herz- und Körpergewicht, wohingegen Hunde aufgrund des größeren Laufpensums ein höheres relatives Herzgewicht aufweisen.⁴⁷ Auch bezüglich Ausdauer und Bewegungsaktivität ist das Schwein mit dem Menschen gut vergleichbar. Somit lassen sich Versuchsergebnisse vom Schwein leichter auf humanklinische Studien übertragen. SHAPER et al.⁸³ zeigten, dass die Koronararterien der Schweine funktionelle Endarterien sind, und sich deshalb eine myokardiale Hypoxie auch nicht durch eine Blutumverteilung über die Öffnung von Anastomosen verringern lässt. Dies ist den Verhältnissen am menschlichen Herzen sehr ähnlich. Im Gegensatz dazu bilden Hunde einige funktionell bedeutsame koronare Kollateralkreisläufe zwischen dem rechten und dem linken Herzen aus. Schweine reagieren vergleichbar den Menschen auf einen Schock, so entsteht bedingt durch den akuten Volumenverlust ein vermindertes Herzzeitvolumen: ein Primäreffekt, der oft zu einer Kaskade von sekundären Effekten führt, welche letztendlich lebensbedrohlich werden können. Daher schei-

nen Schweine als eher behäbig lebende Tiere besser als Modell geeignet zu sein, als eine ausdauernde und lauffreudige Tierart wie der Hund.

4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist ein Vergleich verschiedener Therapieansätze in der ersten präklinischen Phase eines dekompensierten, unkontrollierten hämorrhagischen Schocks nach einem experimentell induzierten schweren Lebertrauma. So soll in einem selbst entwickelten Schockmodell am Schwein die derzeit etablierte Standardtherapie der Volumensubstitution mittels kristalloider und kolloidaler Infusionslösungen mit einer alleinigen Applikation von entweder Adrenalin oder von Vasopressin als Vasopressoren, sowie mit einer Kochsalz-Placebo Gabe verglichen werden. Zu untersuchen ist, ob die Applikation von Vasopressin einen positiven Effekt bei der Therapie des hämorrhagischen Schocks hat, und welcher der Therapieansätze für sich alleine das beste Kurzzeitüberleben ergibt.

4.2 Material und Methoden

Dieses Projekt wurde von der Kommission für Tierversuchsangelegenheiten des österreichischen Bundesministeriums für Wissenschaft und Verkehr gemäß §8 des Bundesgesetzes vom 27. September 1989 (Tierversuchsgesetz, BGBl.Nr. 501/1989 i.d.g.F.) über Versuche an lebenden Tieren mit der Nummer GZ 66.011/96-Pr/4/2001 genehmigt.

4.2.1 Versuchstiere und Haltung

Bei den für diese Studie zur Verfügung stehenden Tieren handelt es sich um 28 klinisch gesunde, 12 bis 14 Wochen alte Tiroler Hausschweine beiderlei Geschlechts, in einem Gewichtsbereich von 30 bis 38 kg. Die Tiere werden in einem Stall in Gruppenhaltung zu je 4 Schweinen in Holzboxen auf Stroh gehalten. Die Temperatur im Stall beträgt 22°C bei einer relativen Luftfeuchte von 60%. Die Fütterung erfolgt morgens, mittags und abends mit handelsüblichem Futter für Mastschweine. In der Nacht unmittelbar vor dem Versuchstag unterliegen die Tiere einer absoluten Nahrungskarenz (lediglich die Einstreu bleibt erhalten) bei freiem Zugang zu Trinkwasser.

4.2.2 Prämedikation und Narkose

Die Tiere werden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Amerikanischen Physiologischen Gesellschaft und den Utstein-Style-Richtlinien vorbereitet und untersucht.⁴⁸ Das institutseigene Tierversuchslabor entspricht dem Standard der American Association for Accreditation

on of Laboratory Animal Care und erfüllt die aktuellen gesetzlichen Anforderungen und Richtlinien für Österreich.

Alle Interventionen am Versuchstier werden in Allgemeinnarkose durchgeführt, um unnötige Schmerzen und Angst zu vermeiden. Am Versuchstag selbst erfolgt bereits im Stall eine Sedation der Schweine mit dem Neuroleptikum Azaperon (Stresnil[®], Janssen Cilag Pharma, Wien, Österreich) in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht i.m.. Die Tiere werden dann in fahrbaren, gut belüfteten Einzelkäfigen mit einem klimatisierten Lastwagen schonend in das Versuchslabor gebracht. Im Labor prämediziert man die Tiere mit dem Parasympatholytikum Atropin (Atropium sulfuricum, Nycomed, Lienz, Österreich) in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht, i.m. und dem Injektionsnarkotikum Ketamin (Ketasol[®] ad.us.vet., Dr. E. Graeup AG, Bern) in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht, i.m.. Bei den sedierten Tieren kann sodann problemlos eine Ohrvene punktiert und per Venenverweilkanüle ein ständiger Zugang zum Gefäßsystem geschaffen werden. Danach erfolgt die Narkoseeinleitung mit Propofol (Propofol „Abbott“, Abbott Ges.m.b.H., Wien, Österreich) als Bolus (1-2 mg/kg Körpergewicht i.v.). Im Anschluss werden die Schweine für die Intubation und die chirurgische Präparation in Rückenlage gebracht und auf einem Operationstisch gelagert und fixiert. Unter Spontanatmung werden die Tiere mit einem Magill-Tubus der Größe 7,5 mit Cuff (Malinckrodt, Hazelwood, MO, USA) endotracheal intubiert. Nach erfolgreicher Intubation relaxiert man die Schweine mit einer Einzeldosis Pancuronium (Pavulon[®], Organon Teknika B.V., Boxtel, Holland) und beatmet volumenkontrolliert, maschinell, anfangs mit 100% Sauerstoff bei einer Atemfrequenz von 15-20 pro Minute (Beatmungsgerät: Modell Dräger EV-A, Lübeck, Deutschland). Wenige Minuten nach der Intubation reduziert man die inspiratorische Sauerstoffkonzentration auf 35 % Sauerstoff. Das Tidalvolumen wird individuell so eingestellt, dass eine Normokapnie zwischen 35 und 40 mm Hg eingehalten werden kann. Die Narkoseerhaltung erfolgt mit einer Propofol-Dauerinfusion (6-8 mg/kg Körpergewicht/h) über eine Spritzenpumpe. Zur Analgesie kommt Piritramid (Dipidolor[®], Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) als Bolus (30 mg) zur Anwendung. Um die notwendige Muskelrelaxierung zu erreichen, wird nach der Intubation 0,2 mg/kg Körpergewicht Pancuronium (Pavulon[®], Organon Tecnica B.V., Boxtel, Holland) als Bolus und je nach Bedarf 0,1 mg/kg Körpergewicht als Erhaltungsdosis appliziert. Die Überwachung des Herzrhythmus erfolgt mit Hilfe eines Elektrokardiogramms, in Form einer bipolaren Standard Ableitung II nach Einthoven (Sirecust 960, Siemens, Erlangen, Deutschland sowie Hellige GmbH, Freiburg, Deutschland). Die endexpiratorische Kohlendioxid-Konzentration und die inspiratorische Sauerstoff-Konzentration erfasst man während der gesamten Versuchszeit mit einem Infrarotabsorptions-Kapnometer (Multicap, Datex, Helsinki, Finland). Die Narkosetiefe wird anhand des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und einer kontinuierlichen EEG-

Ableitung (Neutrac, Engström, München, Deutschland) gesteuert. Sobald Anzeichen für ein Abflachen der Narkosetiefe auftreten (Anstieg von Blutdruck und/oder Herzfrequenz, Veränderungen im EEG), erhöht man die Propofol-Dosis und verabreicht zusätzlich Piritramid.

Die Körpertemperatur der Schweine wird vor und während der Präparation durch eine rektal eingeführte Temperatursonde kontrolliert und mit Hilfe einer Warmluftdecke (Bair Hugger[®], Augustine Medical, Eden Prairie, MN, USA) sowie einer Wärmelampe zwischen 37°C und 38°C konstant gehalten.



ABBILDUNG 2: Versuchslabor

4.2.3 Chirurgische Präparation

Über ungefähr 10 cm lange Hautschnitte am Übergang der Regio inguinalis zur Regio femoralis und durch stumpfe Präparation wird beidseitig die Arteria femoralis dargestellt und durch Seldinger Technik rechts ein 7F-Katheter (Leader Cath[®], Vygon, Écouen, Frankreich) und links ein 5F-Katheter (Leader Cath[®], Vygon, Écouen, Frankreich) bis in die Pars abdominalis der Aorta vorgeschoben, wobei der 7F-Katheter zur arteriellen Blutdruckmessung, der 5F-Katheter zur Entnahme von Blutproben für die arterielle Blutgasanalyse dient.

Die Messung des zentralen Venendrucks und die Applikation von Medikamenten erfolgt über die auf einer Seite freipräparierte Vena femoralis, in der eine 5F-Schleuse (CL-0850, Arrow International, Reading, PA, USA) gelegt und ein weiterer 5F-Katheter über das Zwerchfell hinaus bis zum rechten Vorhof geschoben wird. Über einen weiteren Hautschnitt in der rechten Regio colli lateralis wird unter Schonung der Glandula thyroidea die Vena jugularis interna dargestellt, jedoch nicht vollständig freipräpariert und ebenfalls mit Seldinger-Technik eine 5F-Schleuse (CL-0850, Arrow International, Reading, PA, USA) eingeführt. Hierüber platziert man im Anschluss unter Druckkontrolle einen 5F-Pulmonalarterien-Katheter (Swan-Ganz[®], Baxter Edwards Laboratories, Irvine, CA) in der Arteria pulmonalis, worüber der Pulmonalarteriendruck (Pulmonary Artery Pressure), der Wedge-Druck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure), sowie die Körperkerntemperatur (zusätzlich und als Vergleich zur rektalen Sonde, siehe oben) erfasst werden (siehe Abbildungen 3 und 4).

Nachdem die Schweine eine weitere Dosis Piritramid (15 mg) erhalten haben, erfolgt durch eine mediane Laparotomie die Eröffnung des Abdomens und die Positionierung von drei Ultraschall Flussmesssonden (Transonic Flowprobes, Ithaca, New York). Hierzu werden die Arteria hepatica (siehe Abbildungen 5 und 6), die linke Arteria renalis und die Vena portae (siehe Abbildungen 8 und 9) chirurgisch vom umliegenden Bindegewebe freipräpariert, um im Anschluss Flussmesssonden der Größe 4 mm um die Arteria hepatica (siehe Abbildung 7) und die Arteria renalis (siehe Abbildung 10) sowie eine Flussmesssonde der Größe 8 mm um die Vena portae legen zu können. Eine optimale Schallübertragung zwischen Flussmesssonde und Blutgefäß wird durch die Applikation von Ultraschall-Kontaktgel erreicht. Nach Positionierung der Flussmesssonde um die Nierenarterie wird das durchtrennte Peritoneum wieder verschlossen (siehe Abbildung 11).

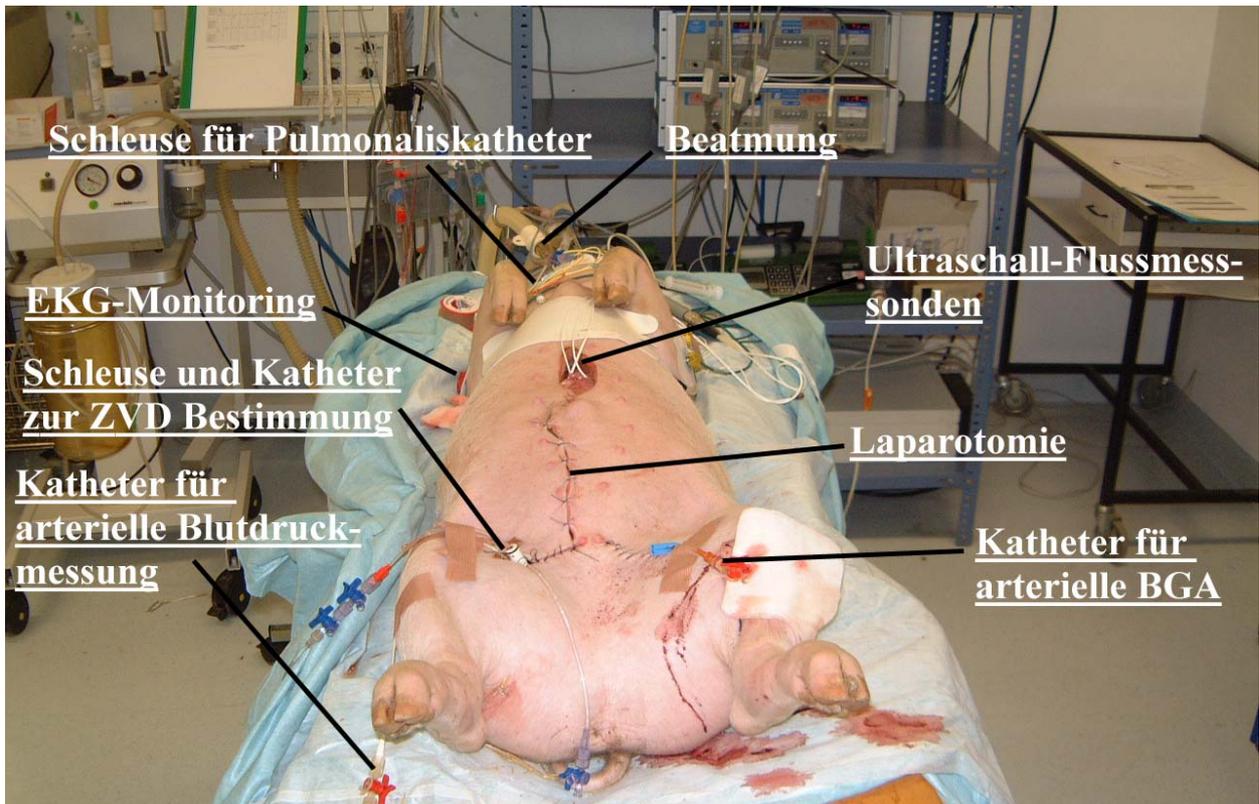


ABBILDUNG 3: Monitoring

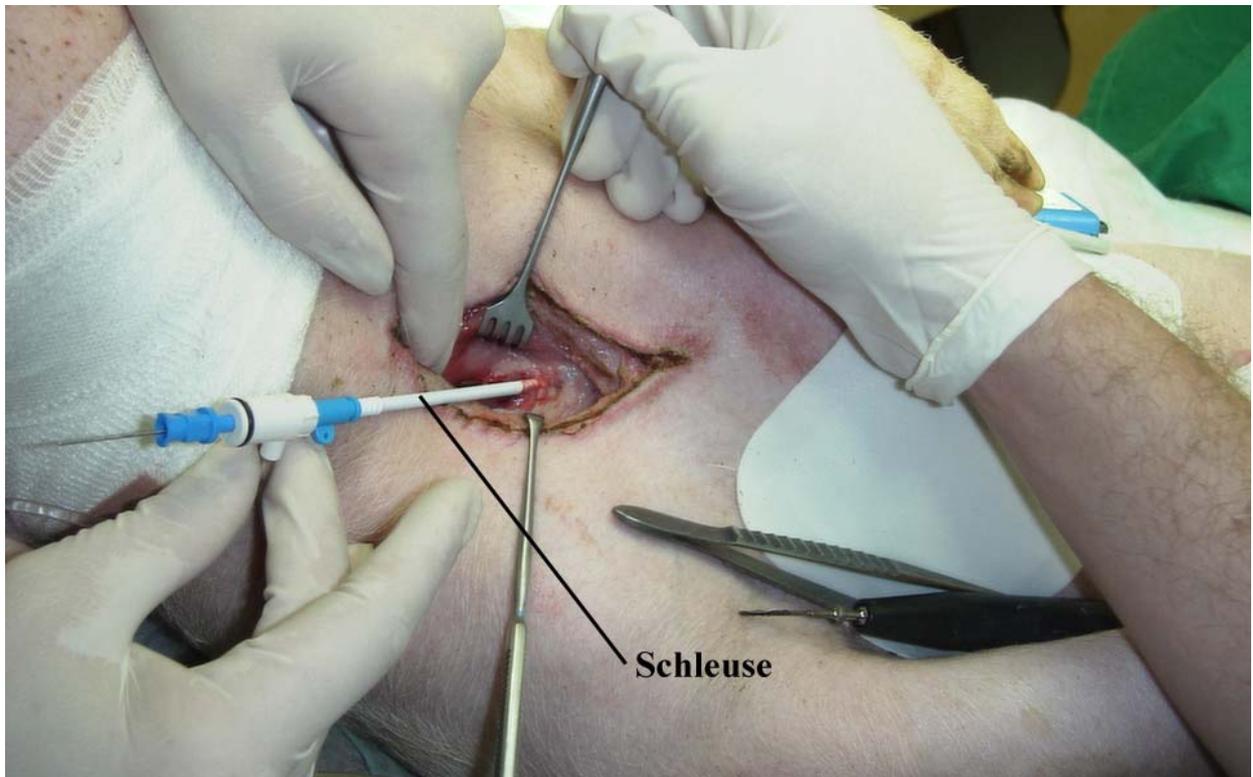


ABBILDUNG 4: Schleuse für Pulmonalkatheter

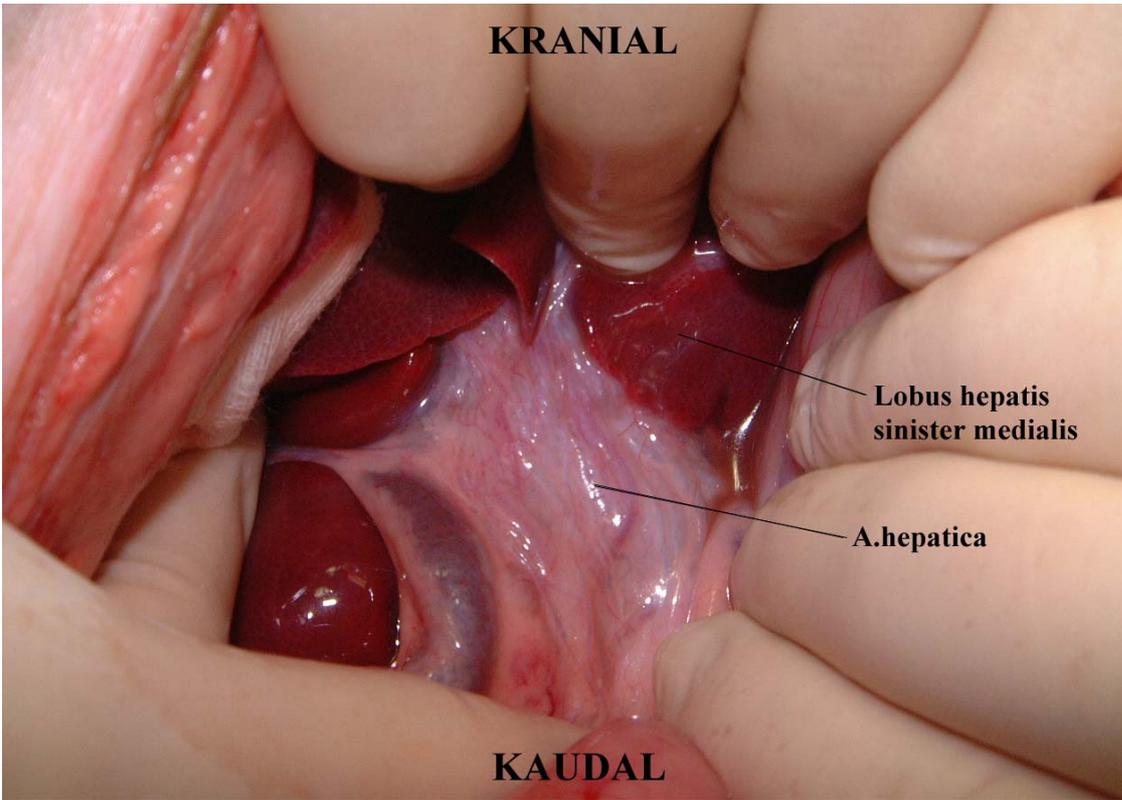


ABBILDUNG 5: Retroperitoneale Lage der A. hepatica vor Präparation

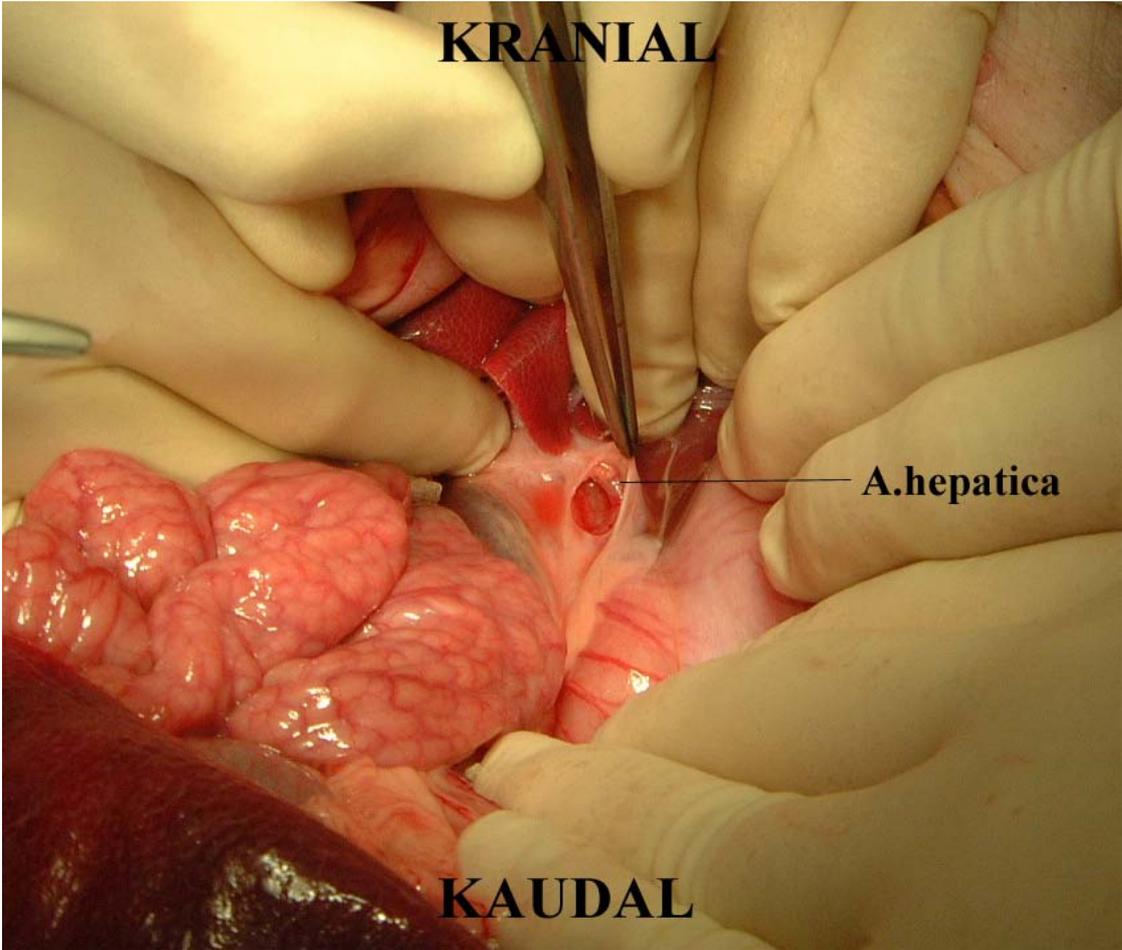


ABBILDUNG 6: A. hepatica freipräpariert

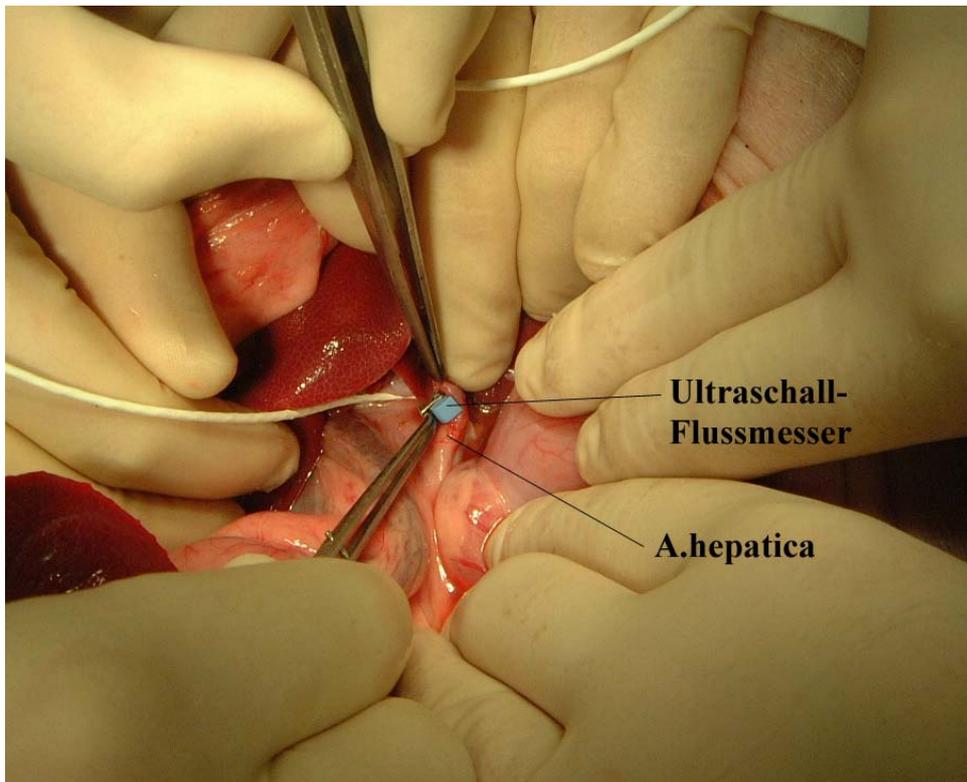


ABBILDUNG 7: Positionierung der Ultraschall-Flussmesssonde um die A. hepatica

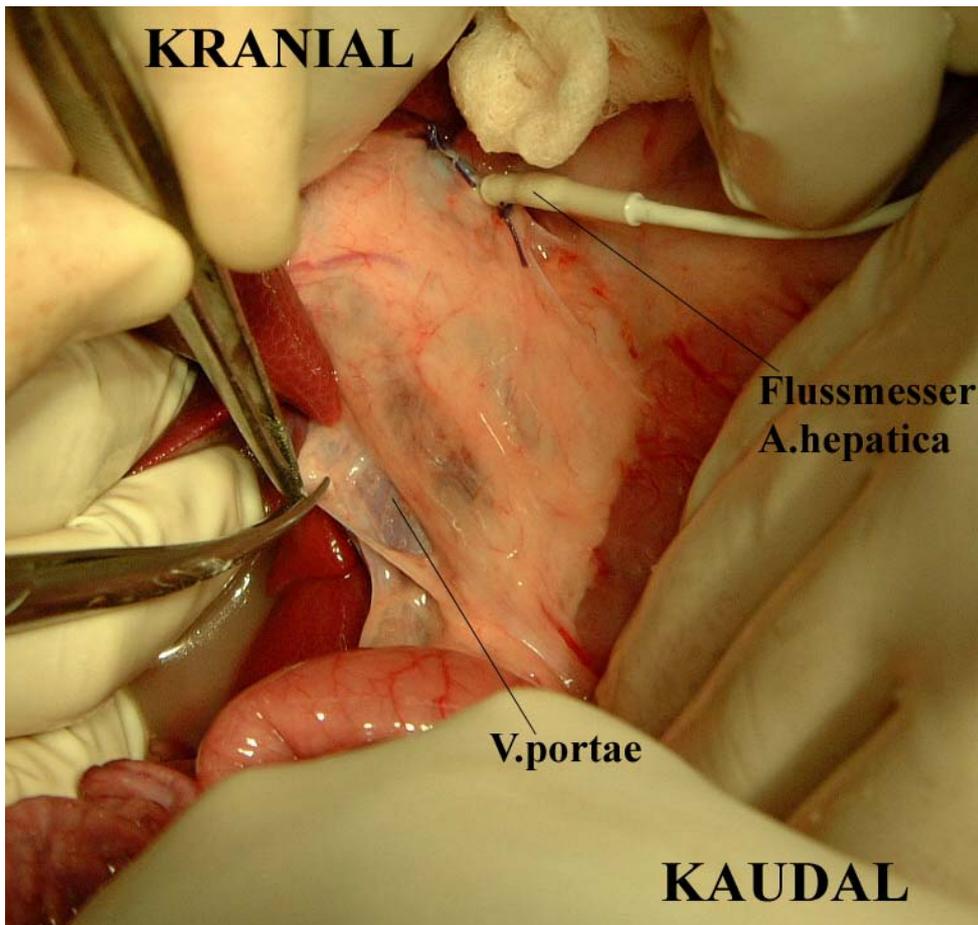


ABBILDUNG 8: Vena portae, retroperitoneale Lage

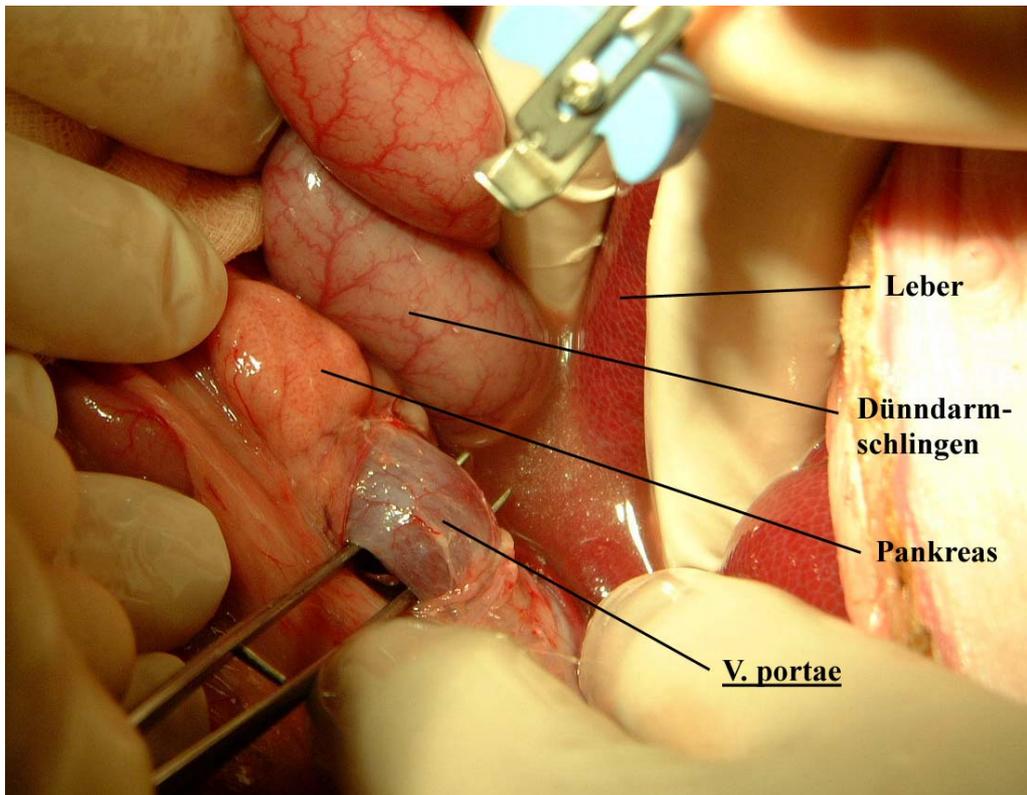


ABBILDUNG 9: Vena portae freipräpariert

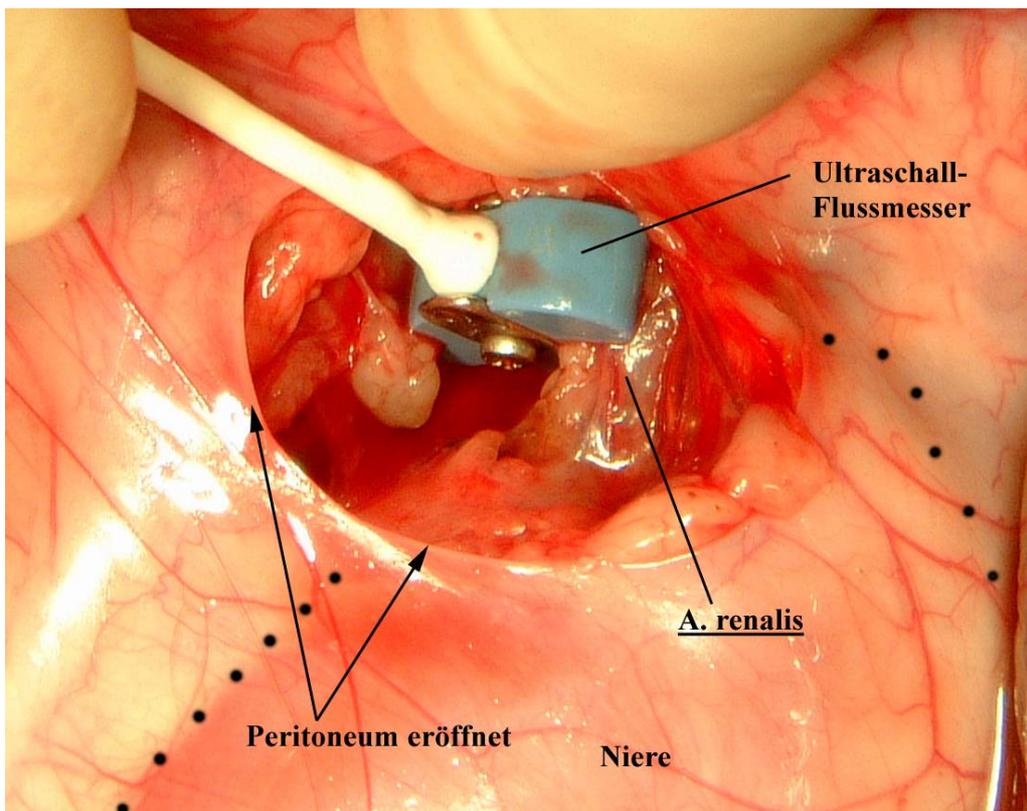


ABBILDUNG 10: Lage der Ultraschall-Flussmesssonde an der Arteria renalis; gepunktete Linie lässt retroperitoneale Lage der Niere erkennen

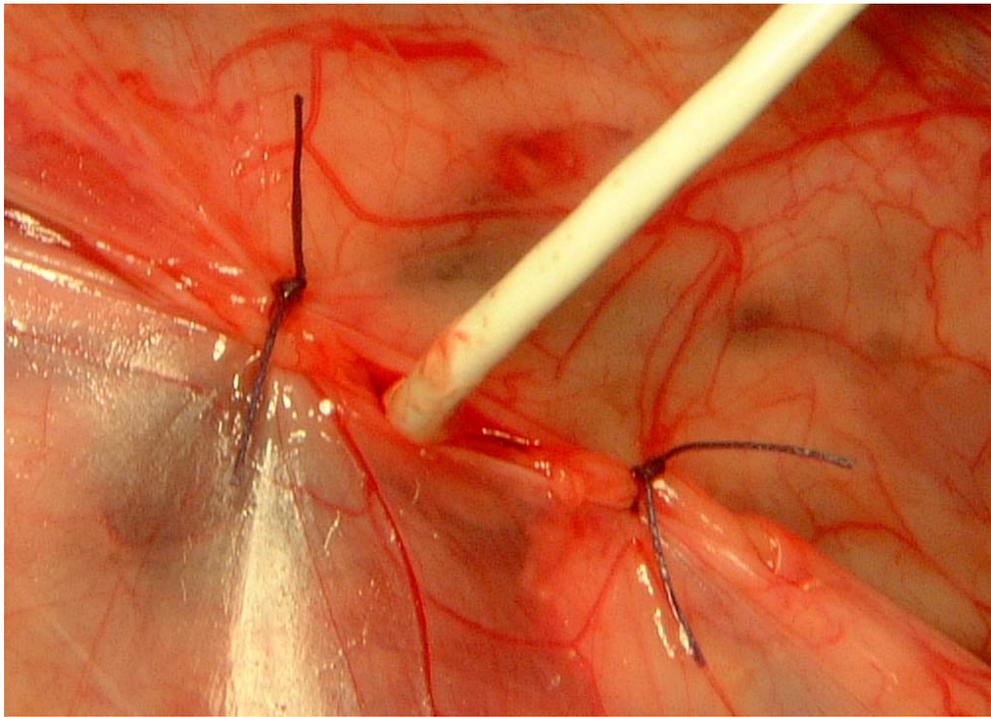


ABBILDUNG 11: Peritoneum über der Arteria renalis nach Positionierung der Ultraschall-Flussmesssonde vernäht

Man verschließt das Abdomen bis auf 15 cm im kranialen Bereich. Hierdurch wird im Anschluss mit einem Skalpell (Klinge No. 22 Bahia) ein circa 3 cm tiefer und 10 cm langer Schnitt in den Lobus hepatis dexter medialis auf der Facies diaphragmatica der Leber gesetzt. Anschließend vergrößert der Operateur den Schnitt stumpf mit den Fingern (Finger fraction), um die Verletzung realistisch darzustellen und die Blutung zu forcieren.

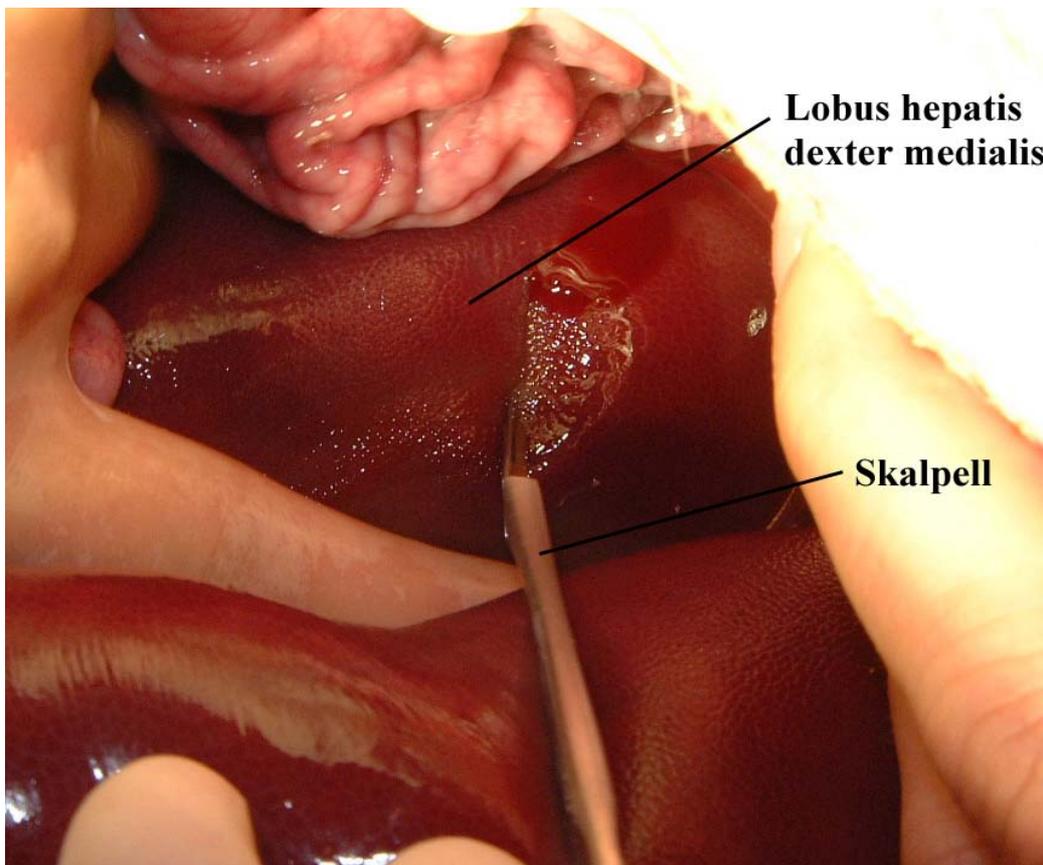


ABBILDUNG 12A: Lebertrauma Schnitt

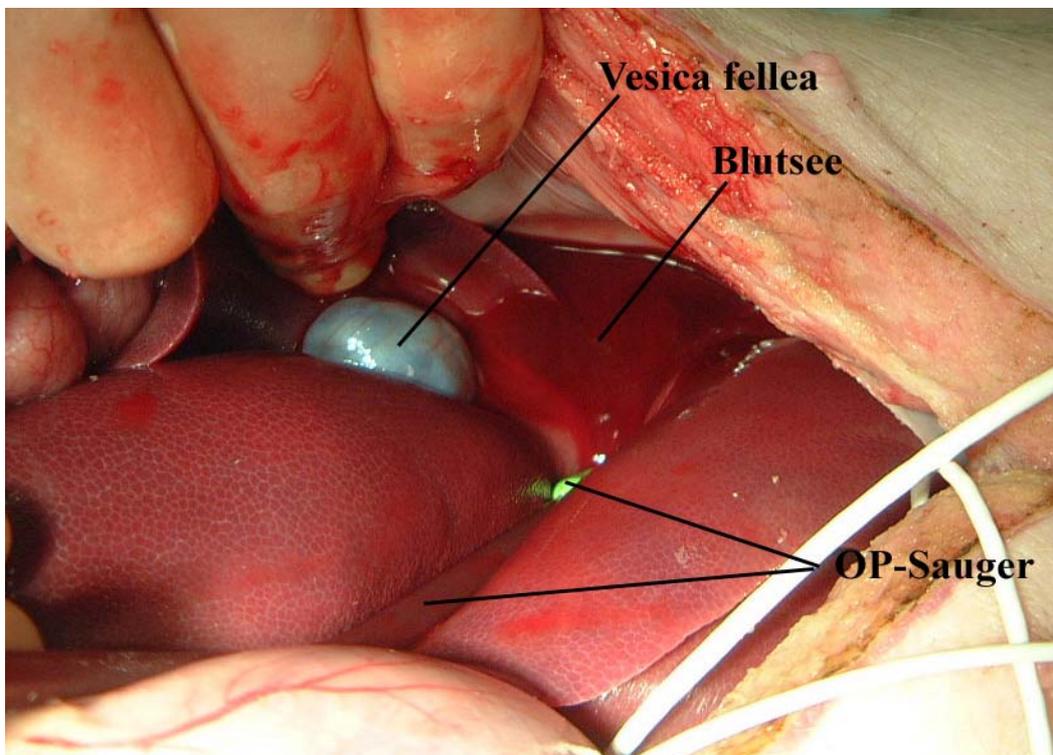


ABBILDUNG 12B: Absaugung des intrabdominalen Blutsees

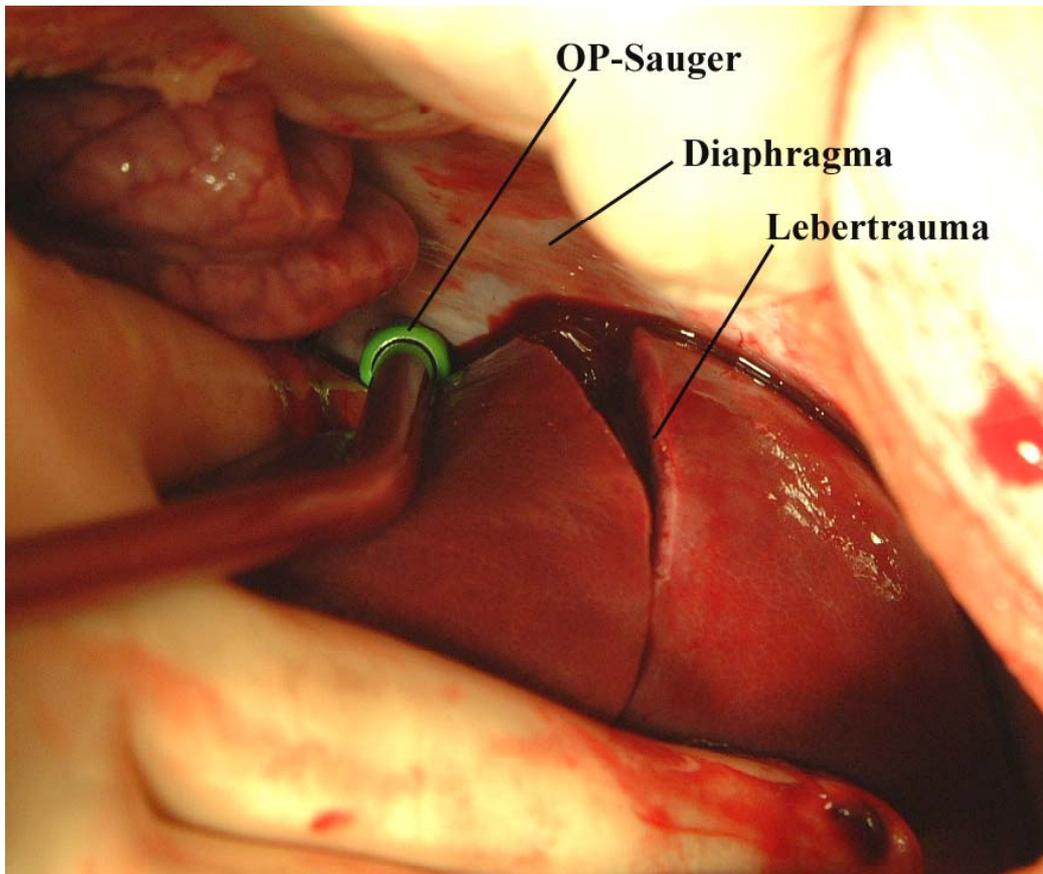


ABBILDUNG 12C: Lebertrauma

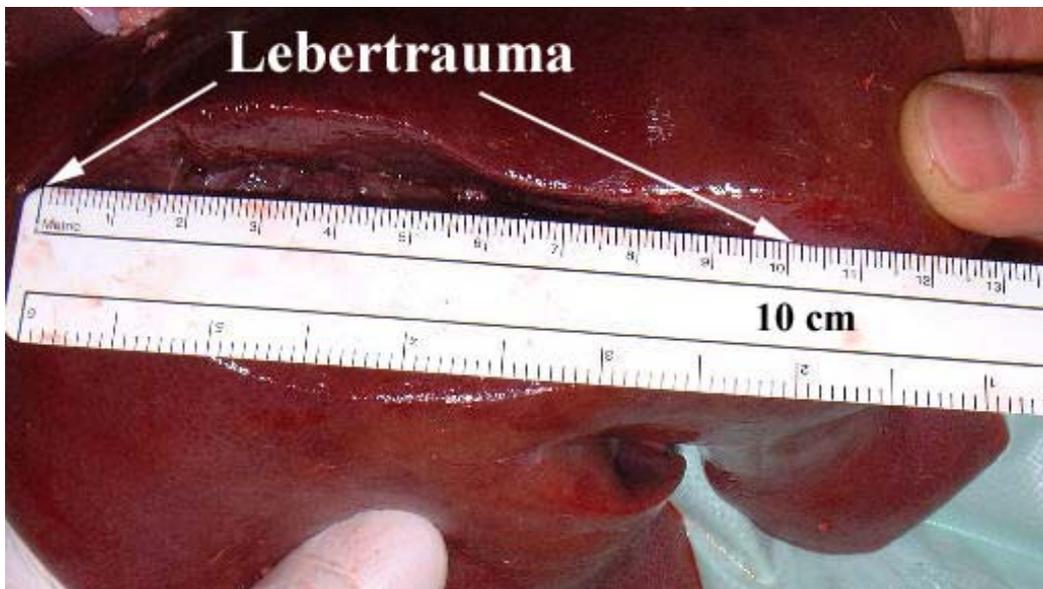


ABBILDUNG 13: Lebertrauma, Schnittlänge (post mortem)

4.2.4 Messung und Datenaufzeichnung

Die Erfassung des mittleren Aortendrucks, des zentralvenösen Drucks und des Pulmonalarteriendrucks erfolgt über kochsalzgefüllte Katheter, die an einen Druckaufnehmer (Modell 1290 A, Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland) angeschlossen sind. Alle Druckaufnahme-Sensoren kalibriert man, bevor sie in Gefäßen platziert werden, in Höhe des rechten Vorhofs, auf den atmosphärischen Luftdruck. Zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Druckverläufe sowie einer Standard-II-Ableitung des EKG dient vor und während des Versuches sowie in der Therapiephase ein Datenerfassungsgerät (Dewetron, Port 2000, Graz, Österreich). Zusätzlich werden die Messergebnisse direkt abgelesen und protokolliert. Der koronare Perfusionsdruck errechnet sich dabei aus der Differenz zwischen Aortendruck und rechtsatrialem Druck während der Diastole.¹¹⁰ Das Herzzeitvolumen bestimmt man über den Pulmonalarterienkatheter mittels Thermodilutionsmethode. Der Blutverlust wird im Auffanggefäß des OP-Saugers abgelesen und dokumentiert. Die Bestimmung der arteriellen und venösen Blutgase erfolgt mit einem Blutgasanalysegerät (Chiron Diagnostics, East Walpol, MA, USA).

4.2.5 Experimentelles Protokoll

Der Versuchsplan ist in Abbildung 13 tabellarisch wiedergegeben. Alle Tiere werden vor Beginn des Experimentes auf vergleichbare respiratorische und hämodynamische Ausgangswerte (Baseline) eingestellt. Fünfzehn Minuten vor Versuchsbeginn erhalten die Tiere 15 mg Pirritamid (i.v.) und 8 mg Pancuronium (i.v.) als Bolus, um eine ausreichende Narkosetiefe und Muskelrelaxation während des Versuches sicherzustellen. Nach erfolgter medianer Laparotomie werden die Transonic[®] Flowprobes angelegt, sowie fünf Minuten vor Versuchsbeginn die hämodynamischen Variablen erfasst und eine arterielle Blutprobe zur Blutgasanalyse entnommen. Zu Beginn des Versuchs reduziert man die Propofolgabe auf 2 mg/kg Körpergewicht pro Stunde und stellt die Gabe von Ringerlösung und Muskelrelaxans ein. Anschließend setzt man die Leberverletzung durch Skalpellschnitt und „Finger Fraction“ (siehe Abbildung 12a).

Während der ersten Phase des Experiments, hier als Traumaphase bezeichnet, kommt es zu keiner Intervention. Unter ständigem Absaugen der Bauchhöhle zur Blutverlustbestimmung (siehe Abbildung 12b) wartet man auf den Interventionszeitpunkt. Dieser ist erreicht, wenn der anfangs kompensierte in einen dekompenzierten Schock übergeht. Die Tiere kompensieren den Volumenmangel zu Beginn durch einen Anstieg der Herzfrequenz bei nur leichtem Blutdruckabfall. Ab einem Blutverlust von im Mittel 1,35 Liter (0,035 Liter pro Kilogramm Körpergewicht) nach ungefähr 30 Minuten fallen dann plötzlich Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck deutlich ab.

Der Zeitpunkt für die pharmakologische Intervention ist bei der vorliegenden Untersuchung erreicht, wenn der arterielle Mitteldruck auf weniger als 20 mm Hg abfällt und die end-expiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration kleiner als 14% ist, sowie die Herzfrequenz innerhalb von einer Minute um mehr als 30% ihres Spitzenwertes abfällt. Jetzt weist man die Tiere randomisiert einer von vier Therapiemaßnahmen zu, nach der sie jeweils über einen Zeitraum von 30 Minuten pharmakologisch unterstützt werden:

GRUPPE-VOL (n=7) intravenöse Volumengabe in Form von 1000 ml Gelofusin[®]-Lösung (Gelofusin[®], B. Braun Medical AG, Crissier, Schweiz) und 1000 ml Ringer-Lactat-Lösung (B. Braun Medical AG, Crissier, Schweiz)

GRUPPE-EPI (n=7) intravenöser Adrenalin-Bolus (45 µg/kg Körpergewicht, Suprarenin[®], Aventis Pharma Deutschland GmbH) mit zusätzlicher Adrenalin-Dauerinfusion (5 µg/kg Körpergewicht/min)

GRUPPE-VASO (n=7) intravenöser Vasopressin-Bolus (0,4 IU/kg Körpergewicht, Pitresin[®], Parke-Davis GmbH, Berlin) mit zusätzlicher Vasopressin-Dauerinfusion (0,04 IU/kg Körpergewicht/min)

GRUPPE-NULL (n=7) intravenöser Kochsalz-Bolus (den Vasopressoren volumenäquivalente Menge 0,9 %-ige Kochsalzlösung, B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) als Placebo-gruppe

In diesem Teil des Experiments, hier als „Transportphase“ bezeichnet, wird versucht, die präklinische Phase des Patienten-Transportes zur Notaufnahme zu simulieren. In dieser Phase wird der Patient zwar notärztlich versorgt, erhält aber aufgrund des Transportes zur Klinik noch keine chirurgische Behandlung. Führt die erste Vasopressorendosis zu keinem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks und droht die Herzfrequenz weiter zu fallen, erhalten die Tiere einen weiteren Bolus des gleichen Medikaments in gleicher Dosierung. Während dieser Versuchsphase des unkontrollierten hämorrhagischen Schocks, wird weiterhin das Abdomen zur Blutverlustbestimmung abgesaugt (siehe Abbildung 12c) und durchgehend die Organperfusion an Leber und Niere aufgezeichnet. Nach 30 Minuten medikamentöser Therapie (entsprechend den oben genannten Angaben), sozusagen nach Ablauf der Transportzeit, beginnt die nächste Phase des Versuchs.

Jetzt unterbricht man die Medikamentenzufuhr und der Operateur versorgt die Leberverletzung chirurgisch, das heißt die Blutung wird durch manuelle Kompression des Leberschnittes gestoppt. In dieser dritten Phase, der sogenannten „OP/Schockraum-Phase“, werden die Tiere medizinisch maximaltherapiert, 60 Minuten observiert und weiterhin Hämodynamik und Organperfusionswerte protokolliert. Alle überlebenden Tiere erhalten jeweils 1000 ml einer kolloidalen Infusionslösung (Gelofusin[®]-Lösung) sowie 1000 ml einer kristalloiden Infusionslösung (Ringer-Lactat-Lösung) als Druckinfusion. Nach Beendigung des experimentellen Protokolls werden die Tiere *lege artis* in tiefer Narkose mit Kaliumchlorid unter Monitorkontrolle euthanasiert. Im Anschluss erfolgt eine Sektion der Tiere mit Entnahme der Leber und Kontrolle des Verletzungsausmaßes (siehe Abbildung 13).

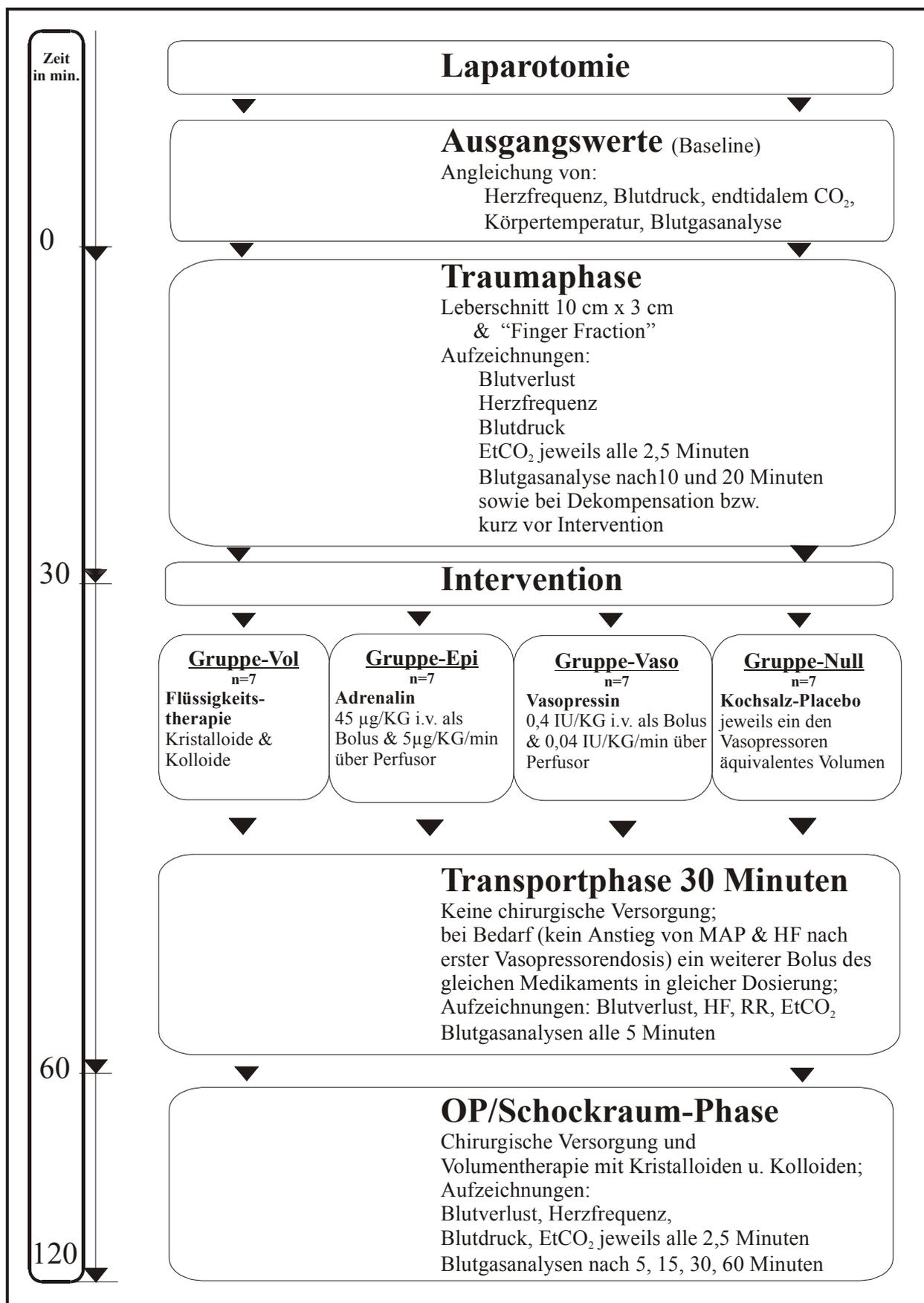


ABBILDUNG 14: Experimentelles Protokoll – tabellarischer Versuchsplan

4.2.6 Statistische Analyse

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Die Vergleiche der hämodynamischen Parameter und der Blutflusswerte innerhalb der vier Gruppen werden jeweils mit dem gepaarten t -Test und ANOVA-Analyse durchgeführt. Um eine Mehrfachvergleichbarkeit zu gewährleisten, erfolgt eine P-Wert-Korrektur mit der Bonferroni Methode. Ein P-Wert von $p < 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen.

5 ERGEBNISSE

Die vier Tiergruppen weisen vor Beginn des Traumas, beziehungsweise des hypovolämischen Schocks, keine wesentlichen Unterschiede in Körpermasse, Körpertemperatur, Hämodynamik, regionaler Organperfusion und Blutgaswerten auf (siehe auch Abbildungen 15 bis 20 und Tabellen 1 und 2). Nach 30 Minuten unkontrollierter Blutung ist bei den Tieren in den Gruppen Vol vs. Epi vs. Vaso vs. Null ein Blutverlust von 36 ± 1 ml/kg vs. 32 ± 1 ml/kg vs. 35 ± 2 ml/kg vs. 35 ± 1 ml/kg, beziehungsweise von 54 ± 2 % vs. 48 ± 2 % vs. 52 ± 2 % vs. 52 ± 2 % des geschätzten Gesamtblutvolumens gemäß physiologischer Normalwerte für Schweine⁴⁵ zu verzeichnen. Die Kriterien zur pharmakologischen Intervention sind nach einer Blutungszeit von 32 ± 2 Minuten in der Gruppe-Vol, nach 33 ± 2 Minuten in der Gruppe-Epi, nach 34 ± 2 Minuten in der Gruppe-Vaso sowie nach 36 ± 5 Minuten in der Gruppe-Null erreicht. Hämodynamik-, Organperfusions- und Blutverlustwerte sind in den Abbildungen 15 bis 20 dargestellt.

5.1 Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz

Wie aus Abbildung 15 ersichtlich, verhält sich die Herzfrequenz in allen vier Gruppen bis zum Interventionszeitpunkt sehr ähnlich. Anfangs wird der stetig ansteigende Blutverlust während der Traumaphase durch einen Anstieg der Herzfrequenz kompensiert. Nach ungefähr 30 Minuten fällt die Herzfrequenz bei allen Tieren deutlich ab. Durch die medikamentöse Intervention steigt die Herzfrequenz in den Gruppen Vol, Epi und Vaso wieder an. Bei Tieren der Gruppe-Null sinkt die Herzfrequenz jedoch unaufhörlich bis zum Tode der Tiere.

5.2 Zeitlicher Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks und des Blutverlustes

Die Volumentherapie (Gruppe-Vol) und die Applikation von Vasopressin (Gruppe-Vaso), nicht aber die von Adrenalin (Gruppe-Epi) oder Kochsalz-Placebo (Gruppe-Null), erzeugt eine signifikante Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks ($p < 0,002$ und $p < 0,001$ und vs. $p = 0,06$ und $p = 0,39$; siehe Abbildung 16). Da der mittlere arterielle Blutdruck bei allen mit Adrenalin behandelten Tieren wie auch in der Kochsalz-Placebo-Gruppe rasch abfällt, wird bei diesen Tieren 3,5 Minuten nach Therapiebeginn die Adrenalinapplikation in gleicher Dosierung sowie eine volumenäquivalente Menge 0,9%-ige Kochsalz-Lösung repetiert. Dennoch verschlechtern sich Blutdruck und Herzfrequenz (siehe Abbildungen 15 und 16) weiterhin, bis schließlich alle Epi- und Null-Tiere ± 15 Minuten nach Beginn der pharmakologischen Intervention versterben ($p < 0,01$ für das Überleben zwischen den Gruppen). Im Gegensatz hierzu ist bei keinem der mit Vasopressin behandelten Tiere eine Repetition des Medikamentes erforderlich, da sich die Schweine während der gesamten 30 Minuten vor chirurgischer Intervention hä-

modynamisch stabil zeigen und kein weiterer Blutverlust zu verzeichnen ist (siehe Abbildung 17). Während die Blutung zwar auch bei den Tieren der Gruppe-Null sistiert, ist bei allen Tieren der Gruppe-Vol nach 5 Minuten ein massiver Anstieg des Blutverlustes zu verzeichnen.

5.3 Zeitlicher Verlauf von Organperfusion und Blutanalysen

Der portalvenöse Blutfluss ist 2,5 Minuten nach Vasopressingabe im Vergleich zur Adrenalin- oder Kochsalz-Placeboapplikation kurzzeitig erniedrigt, beginnt jedoch kurz darauf stetig anzusteigen. Bereits 20 Minuten nach Medikamentenapplikation zeigt sich der venöse Influx zur Leber in der Vasopressingruppe signifikant höher als bei allen anderen Tieren ($p < 0,02$; siehe Abbildung 18). Die Blutflüsse in Arteria hepatica und Arteria renalis (siehe Abbildungen 19 und 20) sind bei den mit Vasopressin behandelten Schweinen unmittelbar nach Medikamentenapplikation bereits wiederhergestellt und halten sich in der Leberarterie auf signifikant höherem Niveau als bei den Tieren der Adrenalin-, Volumen-, und Placebo-Kochsalz-Gruppe ($p < 0,002$; siehe Abbildung 19). In der Arteria renalis steigen die Blutflüsse bei Vol- und Vaso-Tieren annähernd gleich, zeigen jedoch signifikant höhere Werte bei Vaso verglichen mit Epi und Null ($p < 0,035$; siehe Abbildung 20).

Kurz nach Beginn der OP/Schockraum-Phase, also mit Beginn der chirurgischen Blutungskontrolle und intravenösem Flüssigkeitsersatz, steigen die Blutflüsse zum Gastrointestinaltrakt bei allen überlebenden Tieren auf normale und teils supranormale Werte an (siehe Abbildungen 18, 19 und 20). Ferner sinken die Serum-Laktat-Werte in der Gruppe-Vaso innerhalb eines Zeitraums von einer Stunde um mehr als 20% ($p < 0,03$; siehe Tabelle 2).

Da die Volumensubstitution lediglich mit kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen erfolgt, liegt der Hämoglobingehalt bei Erreichen des normovolämen Zustandes bei nur 29 g/l (siehe Tabelle 2). Obwohl sich pH- und Basenexzess-Werte während der 60 minütigen Observationsphase verbessern, liegen sie immer deutlich unter denen der Ausgangswerte (s. Tabelle 1).

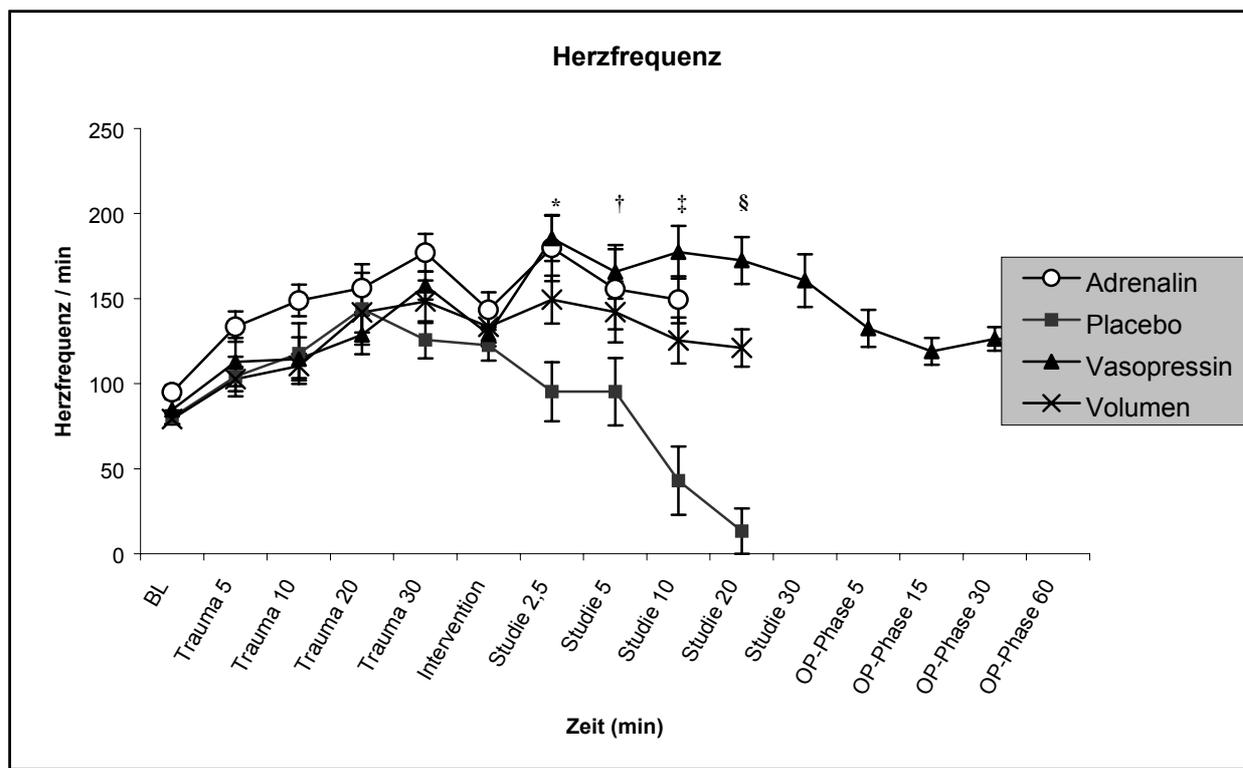


ABBILDUNG 15:

Mittlere Herzfrequenz \pm SEM während der Traumaphase, während der Studienphase (nach medikamentöser Intervention) und während der OP-Phase (nach chirurgischer Blutungskontrolle). *BL* Baselinewerte (Ausgangswerte) vor Versuchsbeginn; *Trauma 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 5, 10, 20 und 30 Minuten Blutungszeit; *Intervention* sind Werte zum Zeitpunkt der medikamentösen Intervention, entweder durch Infusionstherapie (Gruppe-Vol), oder mit 45 μ g/kg Adrenalin als Bolus und anschließender Infusion von 5 μ g/kg/min Adrenalin (Gruppe-Epi), oder mit 0,4 IU/kg Vasopressin und anschließender Infusion von 0,004 IU/kg/min Vasopressin (Gruppe-Vaso), oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung (Gruppe-Null); *Studie 2.5, 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 2.5, 5, 10, 20 und 30 Minuten Therapiephase mit Infusion von 5 μ g/kg/min Adrenalin, oder mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen, oder 0,004 IU/kg/min Vasopressin, oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung; *OP-Phase 5, 15, 30 und 60* sind Werte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach chirurgischer Blutungskontrolle und medikamentöser Maximalversorgung; * $p < 0,001$ für Placebo vs. Adrenalin und Vasopressin und $p < 0,0027$ für Placebo vs. Volumen; † $p < 0,039$ für Placebo vs. Adrenalin und $p < 0,017$ für Placebo vs. Vasopressin; ‡ $p < 0,0001$ für Placebo vs. Vasopressin und $p < 0,002$ für Placebo vs. Adrenalin und Volumen und $p < 0,033$ für Vasopressin vs. Volumen; § $p < 0,0001$ für Placebo vs. Vasopressin und $p < 0,016$ für Placebo vs. Volumen. (siehe Tabellen 3 - 8 im Anhang)

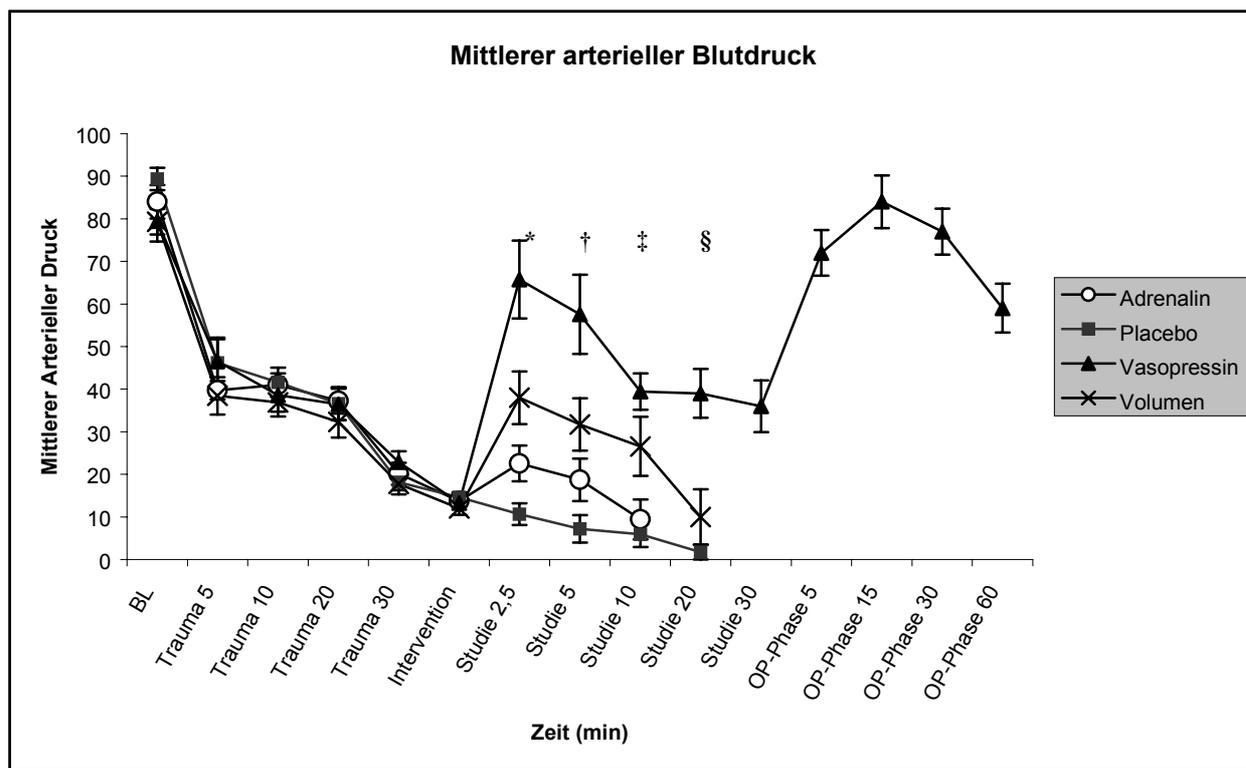


ABBILDUNG 16:

Mittlerer arterieller Blutdruck ± SEM während der Traumaphase, während der Studienphase (nach medikamentöser Intervention) und während der OP-Phase (nach chirurgischer Blutungskontrolle). *BL* Baselinewerte (Ausgangswerte) vor Versuchsbeginn; *Trauma 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 5, 10, 20 und 30 Minuten Blutungszeit; *Intervention* sind Werte zum Zeitpunkt der medikamentösen Intervention, entweder durch Infusionstherapie (Gruppe-Vol), oder mit 45 µg/kg Adrenalin als Bolus und anschließender Infusion von 5 µg/kg/min Adrenalin (Gruppe-Epi), oder mit 0,4 IU/kg Vasopressin und anschließender Infusion von 0,004 IU/kg/min Vasopressin (Gruppe-Vaso), oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung (Gruppe-Null); *Studie 2,5, 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 2,5, 5, 10, 20 und 30 Minuten Therapiephase mit Infusion von 5 µg/kg/min Adrenalin, oder mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen, oder 0,004 IU/kg/min Vasopressin, oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung; *OP-Phase 5, 15, 30 und 60* sind Werte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach chirurgischer Blutungskontrolle und medikamentöser Maximalversorgung; * p<0,0001 für Vasopressin vs. Adrenalin und Placebo und p<0,004 für Volumen vs. Placebo und Vasopressin. † p<0,0002 für Vasopressin vs. Adrenalin und Placebo und p<0,008 für Vasopressin vs. Volumen und p<0,01 für Volumen vs. Placebo; ‡ p<0,0002 für Vasopressin vs. Adrenalin und Placebo und p<0,007 für Volumen vs. Placebo; § p<0,0008 für Vasopressin vs. Volumen und Placebo. (siehe Tabellen 3 - 8 im Anhang)

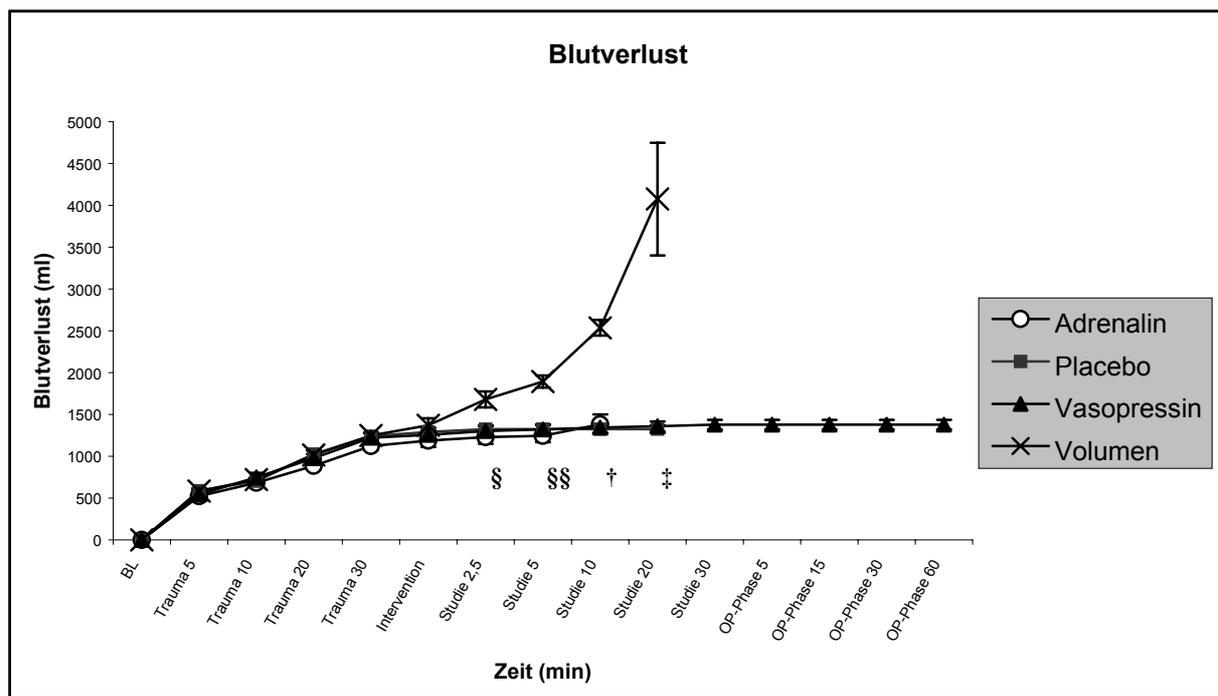


ABBILDUNG 17:

Mittlerer Blutverlust \pm SEM während der Traumaphase, während der Studienphase (nach medikamentöser Intervention) und während der OP-Phase (nach chirurgischer Blutungskontrolle). *BL* Baselinewerte (Ausgangswerte) vor Versuchsbeginn; *Trauma 5, 10, 20* und *30* sind Werte nach 5, 10, 20 und 30 Minuten Blutungszeit; *Intervention* sind Werte zum Zeitpunkt der medikamentösen Intervention, entweder durch Infusionstherapie (Gruppe-Vol), oder mit 45 μ g/kg Adrenalin als Bolus und anschließender Infusion von 5 μ g/kg/min Adrenalin (Gruppe-Epi), oder mit 0,4 IU/kg Vasopressin und anschließender Infusion von 0,004 IU/kg/min Vasopressin (Gruppe-Vaso), oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung (Gruppe-Null); *Studie 2.5, 5, 10, 20* und *30* sind Werte nach 2.5, 5, 10, 20 und 30 Minuten Therapiephase mit Infusion von 5 μ g/kg/min Adrenalin, oder mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen, oder 0,004 IU/kg/min Vasopressin, oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung; *OP-Phase 5, 15, 30* und *60* sind Werte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach chirurgischer Blutungskontrolle und medikamentöser Maximalversorgung; § $p < 0,0021$ für Volumen vs. Adrenalin, Vasopressin und Placebo; §§ $p < 0,0001$ für Volumen vs. Adrenalin, Vasopressin und Placebo; † $p < 0,0001$ für Volumen vs. Adrenalin, Vasopressin und Placebo. (siehe Tabellen 3 - 8 im Anhang)

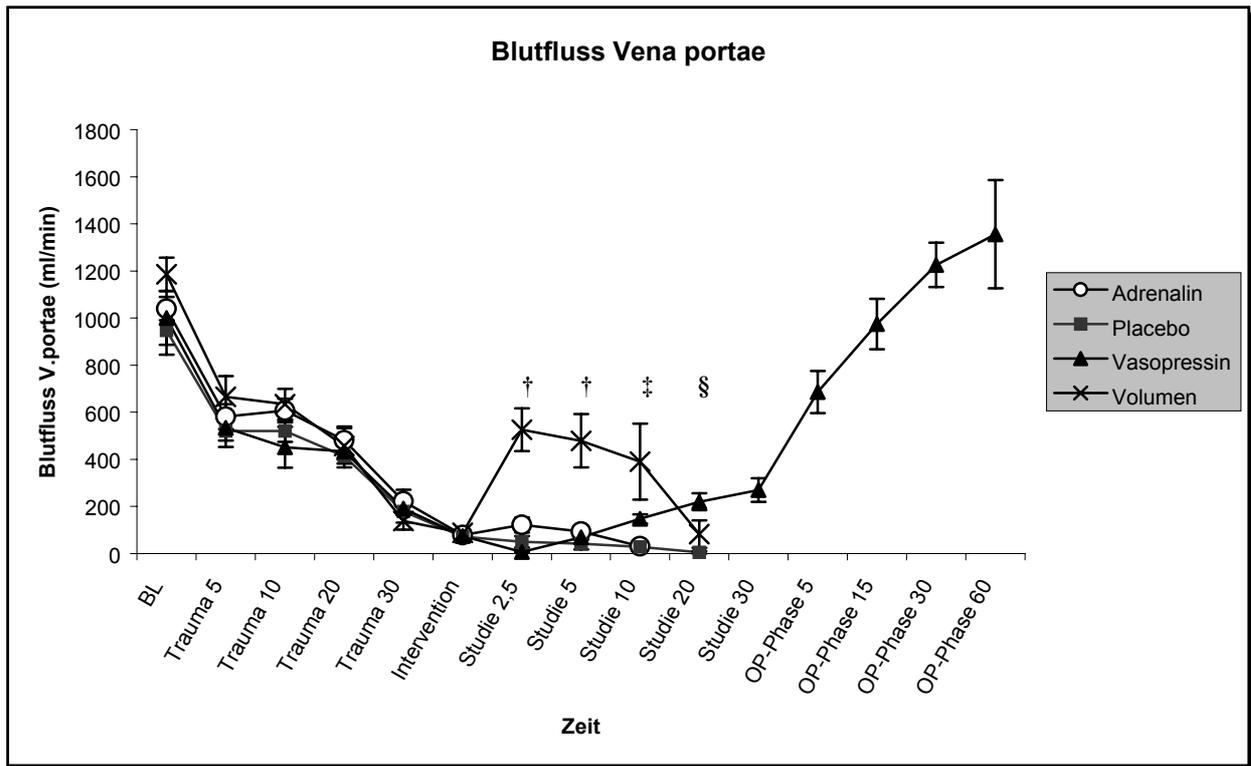


ABBILDUNG 18:

Mittlerer Blutfluss in der Vena portae \pm SEM während der Traumaphase, während der Studienphase (nach medikamentöser Intervention) und während der OP-Phase (nach chirurgischer Blutungskontrolle). *BL* Baselinewerte (Ausgangswerte) vor Versuchsbeginn; *Trauma 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 5, 10, 20 und 30 Minuten Blutungszeit; *Intervention* sind Werte zum Zeitpunkt der medikamentösen Intervention, entweder durch Infusionstherapie (Gruppe-Vol), oder mit 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Adrenalin als Bolus und anschließender Infusion von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin (Gruppe-Epi), oder mit 0,4 IU/kg Vasopressin und anschließender Infusion von 0,004 IU/kg/min Vasopressin (Gruppe-Vaso), oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung (Gruppe-Null); *Studie 2.5, 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 2.5, 5, 10, 20 und 30 Minuten Therapiephase mit Infusion von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Adrenalin, oder mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen, oder 0,004 IU/kg/min Vasopressin, oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung; *OP-Phase 5, 15, 30 und 60* sind Werte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach chirurgischer Blutungskontrolle und medikamentöser Maximalversorgung; † $p < 0,0001$ für Volumen vs. Adrenalin, Vasopressin und Placebo; ‡ $p < 0,005$ für Volumen vs. Adrenalin und Placebo und $p < 0,047$ für Vasopressin vs. Volumen; § $p < 0,0013$ für Vasopressin vs. Placebo und $p < 0,0253$ für Vasopressin vs. Volumen. (siehe Tabellen 3 - 8 im Anhang)

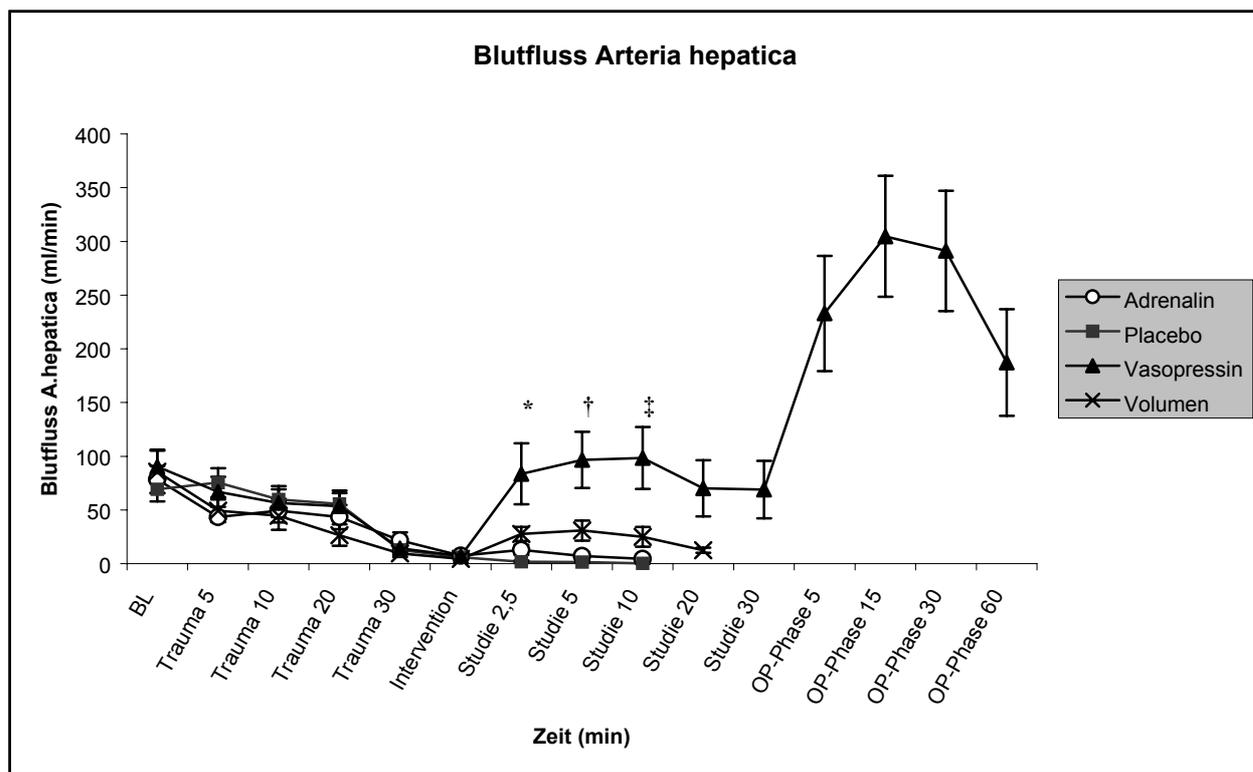


ABBILDUNG 19:

Mittlerer Blutfluss der A. hepatica ± SEM während der Traumaphase, während der Studienphase (nach medikamentöser Intervention) und während der OP-Phase (nach chirurgischer Blutungskontrolle). *BL* Baselinewerte vor Versuchsbeginn; *Trauma 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 5, 10, 20 und 30 Minuten Blutungszeit; *Intervention* sind Werte zum Zeitpunkt der medikamentösen Intervention, entweder durch Infusionstherapie (Gruppe-Vol), oder mit 45 µg/kg Adrenalin als Bolus und anschließender Infusion von 5 µg/kg/min Adrenalin (Gruppe-Epi), oder mit 0,4 IU/kg AVP und anschließender Infusion von 0,004 IU/kg/min AVP (Gruppe-Vaso), oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung (Gruppe-Null); *Studie 2.5, 5, 10, 20 und 30* sind Werte nach 2.5, 5, 10, 20 und 30 Minuten Therapiephase mit Infusion von 5 µg/kg/min Adrenalin, oder mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen, oder 0,004 IU/kg/min AVP, oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung; *OP-Phase 5, 15, 30 und 60* sind Werte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach chirurgischer Blutungskontrolle und medikamentöser Maximalversorgung; Standardfehler der Gruppe-Null (Placebo) ab Intervention < 0,7 und deshalb in der Grafik nicht zu sehen; * p<0,0006 für AVP vs. Placebo und p<0,002 für AVP vs. Adrenalin und p<0,01 für AVP vs. Volumen; † p<0,0001 für AVP vs. Adrenalin und Placebo und p<0,003 für AVP vs. Vol.; ‡ p<0,0002 für AVP vs. Adrenalin und Placebo und p<0,002 für AVP vs. Vol. (siehe Tabellen 3 - 8 im Anhang)

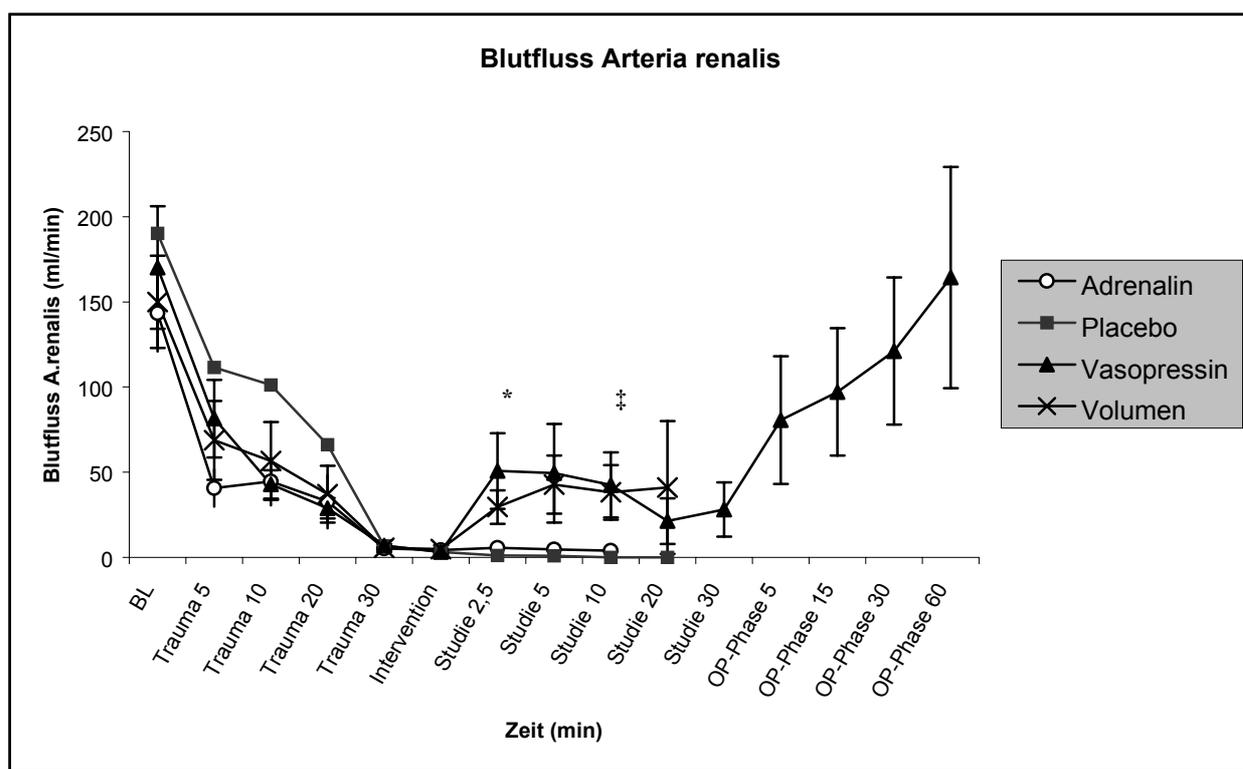


ABBILDUNG 20:

Mittlerer Blutfluss der A. renalis \pm SEM während der Traumaphase, während der Studienphase (nach medikamentöser Intervention) und während der OP-Phase (nach chirurgischer Blutungskontrolle). *BL* Baselinewerte vor Versuchsbeginn; *Trauma 5, 10, 20* und *30* sind Werte nach 5, 10, 20 und 30 Minuten Blutungszeit; *Intervention* sind Werte zum Zeitpunkt der medikamentösen Intervention, entweder durch Infusionstherapie (Gruppe-Vol), oder mit 45 μ g/kg Adrenalin als Bolus und anschließender Infusion von 5 μ g/kg/min Adrenalin (Gruppe-Epi), oder mit 0,4 IU/kg Vasopressin und anschließender Infusion von 0,004 IU/kg/min Vasopressin (Gruppe-Vaso), oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung (Gruppe-Null); *Studie 2,5, 5, 10, 20* und *30* sind Werte nach 2,5, 5, 10, 20 und 30 Minuten Therapiephase mit Infusion von 5 μ g/kg/min Adrenalin, oder mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen, oder 0,004 IU/kg/min Vasopressin, oder mit äquivalenten Mengen Placebo-Kochsalz-Lösung; *OP-Phase 5, 15, 30* und *60* sind Werte 5, 15, 30 und 60 Minuten nach chirurgischer Blutungskontrolle und medikamentöser Maximalversorgung; Standardfehler der Gruppe-Null (Placebo) ab Intervention $< 0,7$ und deshalb in der Grafik nicht zu sehen; * $p < 0,008$ für Vasopressin vs. Placebo und $p < 0,015$ für Vasopressin vs. Adrenalin; ‡ $p < 0,035$ für Vasopressin vs. Placebo. (siehe Tabellen 3 - 8 im Anhang)

TABELLE I: Blutwerte I

		Baseline	Schock	Transportphase		OP/ Schockraum-Phase	
			Ende Traumaphase	5 Minuten nach Intervention	30 Minuten nach Intervention	15 Min. nach Therapiebeginn	60 Min. nach Therapiebeginn
paO ₂ torr	Gruppe-Vol (n=7)	155 ± 8	164 ± 6	179 ± 15 †
	Gruppe-Epi (n=7)	135 ± 6	146 ± 15	135 ± 20
	Gruppe-Vaso (n=7)	140 ± 7	160 ± 13	143 ± 10	166 ± 11	174 ± 10	169 ± 9
	Gruppe-Null (n=7)	140 ± 6	123 ± 19	124 ± 20
paCO ₂ torr	Gruppe-Vol (n=7)	38 ± 1	27 ± 2	36 ± 3 ‡
	Gruppe-Epi (n=7)	41 ± 1	30 ± 4	30 ± 3
	Gruppe-Vaso (n=7)	40 ± 1	30 ± 2	25 ± 1	32 ± 3	42 ± 2	38 ± 3
	Gruppe-Null (n=7)	38 ± 0,4	23 ± 4	15 ± 3 ‡
pH	Gruppe-Vol (n=7)	7,48 ± 0,01	7,51 ± 0,03	7,27 ± 0,02*
	Gruppe-Epi (n=7)	7,49 ± 0,01	7,46 ± 0,03	7,36 ± 0,04
	Gruppe-Vaso (n=7)	7,48 ± 0,01	7,46 ± 0,02	7,46 ± 0,04	7,22 ± 0,03	7,11 ± 0,04	7,22 ± 0,03
	Gruppe-Null (n=7)	7,50 ± 0,01	7,49 ± 0,05	7,57 ± 0,05

Alle Werte sind als Mittelwert ± SEM angegeben. Baseline: Ausgangswerte vor Setzen des Traumas; Schock sind Werte nach 30 Minuten Traumaphase kurz vor medikamentöser Intervention; Transportphase: intravenöse Infusion von kristalloiden und kolloidalen Lösungen in der Gruppe-Vol, bzw. intravenöser Bolus und Infusion von Adrenalin, Vasopressin oder Kochsalzlösung in den entsprechenden Gruppen, ohne Kontrolle der Blutung. OP/Schockraumphase: medikamentöse Versorgung nach chirurgischer Blutungskontrolle. † p<0,03 für Vol vs. Null; ‡ p<0,04 für Vol vs. Vaso; ‡ p<0,02 für Null vs. Vol, Epi u. Vaso mit p<0,0001 für Null vs. Vol; * p<0,002 für Null vs. Epi, Null vs. Vol und Vaso vs. Vol; ... , nicht messbar aufgrund Exitus in den entsprechenden Gruppen.

TABELLE 2: Blutwerte II

		Baseline	Schock	Transportphase		OP/Schockraum-Phase	
			Ende Traumaphase	5 Minuten nach Intervention	30 Minuten nach Intervention	15 Min. nach Therapiebeginn	60 Min. nach Therapiebeginn
Hämoglobin (g/l)	Gruppe-Vol (n=7)	85 ± 4	78 ± 5	34 ± 4 [⊛]
	Gruppe-Epi (n=7)	85 ± 2	85 ± 5	83 ± 3
	Gruppe-Vaso (n=7)	87 ± 3	87 ± 5	81 ± 5	71 ± 4	34 ± 3	29 ± 2
	Gruppe-Null (n=7)	81 ± 2	74 ± 3	74 ± 3
Kalium (mmol/l)	Gruppe-Vol (n=7)	4,2 ± 0,1	5,3 ± 0,3	4,9 ± 0,5 [§]
	Gruppe-Epi (n=7)	4,1 ± 0,1	5,0 ± 0,4	6,0 ± 0,4
	Gruppe-Vaso (n=7)	4,5 ± 0,2	5,5 ± 0,3	7,2 ± 0,4	5,8 ± 0,5	4,5 ± 0,2	4,6 ± 0,2
	Gruppe-Null (n=7)	4,2 ± 0,1	5,3 ± 0,5	5,9 ± 0,2
Laktat (mmol/l)	Gruppe-Vol (n=7)	1,6 ± 0,3	5,3 ± 1,0	9,0 ± 0,3
	Gruppe-Epi (n=7)	1,5 ± 0,1	6,7 ± 0,1	10,2 ± 0,5
	Gruppe-Vaso (n=7)	1,7 ± 0,1	5,8 ± 0,5	9,6 ± 0,4	13,1 ± 1,0	12,1 ± 0,9	10,2 ± 0,8 ^F
	Gruppe-Null (n=7)	1,5 ± 0,1	6,0 ± 1,7	9,2 ± 0,7

Alle Werte sind als Mittelwert ± SEM angegeben. Baseline: Ausgangswerte vor Setzen des Traumas; Schock sind Werte nach 30 Minuten Traumaphase kurz vor medikamentöser Intervention; Transportphase: intravenöse Infusion von kristalloiden und kolloidalen Lösungen in der Volumengruppe, bzw. intravenöser Bolus und Infusion von Adrenalin, Vasopressin oder Kochsalzlösung in den entsprechenden Gruppen, ohne Kontrolle der Blutung. OP/Schockraumphase: medikamentöse Versorgung nach chirurgischer Blutungskontrolle. [⊛] p<0,0001 für Vol vs. Epi, Vaso u. Null;

[§] p<0,05 für Null vs. Vaso und Null vs. Vol; ^F p < 0,03 für Studie 30 vs. OP-Phase 60 min; ... , nicht messbar aufgrund Exitus in den entsprechenden Gruppen.

6 DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass im Rahmen eines Lebertraumas mit unkontrolliertem hämorrhagischen Schock als Folge, weder eine aggressive Volumentherapie mit kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, noch Adrenalin, noch eine Placebo-Kochsalz-Therapie, sondern nur Vasopressin den abgefallenen Blutdruck wiederherstellt und ein Überleben bis zur chirurgischen Intervention sicherstellt. Ferner führt die Applikation von Vasopressin durch kurzfristige Reduktion des portal venösen Influxes zu einer unmittelbaren Hämostase, erhält aber gleichzeitig die arterielle Perfusion und Oxygenierung von Leber und Nieren aufrecht. Schließlich stieg bei allen mit Vasopressin behandelten Tieren ohne weitere pharmakologische Unterstützung die Organperfusion von Leber und Nieren kurz nach Volumensubstitution in der OP/Schockraumphase auf Normalwerte an.

6.1 Zur Eignung des Tiermodells

Nachdem alle Tiere dem gleichen konstanten und reproduzierbaren zehn Zentimeter langen und drei Zentimeter tiefen Leberschnitt im Lobus hepatis dexter medialis unterzogen wurden, stellte sich heraus, dass Eintritt und Grad des hämorrhagischen Schocks bei allen Gruppen sehr ähnlich waren. Der beobachtete, akute Blutverlust von ≈ 35 ml/kg KM wird bei Schweinen untherapiert als letal angesehen.⁹⁰ Die intraabdominellen Blutflusswerte von Leber und Niere wurden im Laufzeitmessverfahren durch die oben beschriebenen und als valide bewerteten²⁴ Ultraschall-Sensoren bestimmt. Letztlich entspricht der Zeitraum 0-60 Minuten vor der chirurgischen Intervention, bestehend aus Blutungs- und Transportphase, einer durchaus realistischen, präklinischen Einsatzzeit in der Notfall- und Rettungsmedizin.

Dieses Versuchsmodell des schweren Lebertraumas mit unkontrolliertem hämorrhagischem Schock in der Folge wurde entwickelt, um die unterschiedlichen Auswirkungen einer aggressiven Flüssigkeitstherapie vs. einer Therapie mit Adrenalin vs. der Anwendung von Vasopressin und vs. keiner Therapie (von uns als Placebo-Kochsalz-Gruppe, bzw. Gruppe-Null bezeichnet) zu erfassen.

6.2 Volumensubstitution

Das hier dargestellte „Setting“ der Experimente ist annähernd konform zu einer klinischen Studie von BICKELL et al.,¹² bei welcher Patienten mit thorakalen oder abdominellen Schuss- oder Stichverletzungen entweder sofort vor Ort, oder zeitverzögert erst im Krankenhaus volumentherapiert wurden, wo sie gleichzeitig einer chirurgischen Therapie unterzogen werden

konnten. Die Daten dieser klinischen Studie aus Houston/Texas zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil der Patienten mit verzögerter Flüssigkeitssubstitution im hämorrhagischen Schock. Dies entspricht Ergebnissen aus den eigenen Versuchen am Schweinmodell. Auch dort führte eine sofortige „aggressive“ Flüssigkeitstherapie nicht zum Erhalt der Perfusion lebenswichtiger Organe, so dass der Tod der Tiere nicht verhindert werden konnte. Es ließ sich keinerlei Vorteil einer aggressiven Flüssigkeitssubstitution gegenüber einer Therapie mit Adrenalin, Vasopressin oder gar gegenüber einer nicht therapierten Gruppe (Gruppe-Null) zeigen.

Sofort nach Beginn der „aggressiven“ Flüssigkeitstherapie stiegen sowohl der portalvenöse sowie der leberarterielle Blutfluss, als auch der mittlere arterielle Blutdruck auf ungefähr 50 Prozent der Baselinewerte an. Dieser hämodynamische Effekt einer Flüssigkeitstherapie ist seit langem bekannt und dürfte der Grund dafür sein, dass in Europa eine aggressive Volumentherapie beim hämorrhagischen Schock etablierter Standard ist und bisher innereuropäisch kaum in Frage gestellt wurde. Die Durchführung einer präklinischen Volumentherapie wird auf internationaler, insbesondere nordamerikanischer Ebene in dieser Hinsicht jedoch seit langem sehr kontrovers diskutiert.^{9, 11, 12, 90} Ein großer Teil der amerikanischen Chirurgen und Notfallmediziner bezweifelt den Nutzen einer präklinischen Volumentherapie mit der Argumentation, diese verzögere die definitive chirurgische Blutstillung durch zeitaufwändige Venenpunktionen.^{10, 12, 66, 94} Dieser Standpunkt wird unter anderem durch die eingangs erwähnte prospektive amerikanische Studie von BICKELL et al.¹² gestützt, in der an knapp 600 Patienten mit penetrierenden Rumpferletzungen eine höhere Letalität bei schneller Volumentherapie als bei verzögerter Flüssigkeitsgabe festgestellt wurde. Ähnliches ergab eine Studie von BLAIR und Kollegen,¹⁴ die 50 Patienten mit schwerer oberer Gastrointestinal-Blutung für ihre Behandlung randomisierten und in zwei Gruppen aufteilten. Diese sollten während der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme entweder Bluttransfusionen bekommen, oder nicht transfundiert werden. In der Bluttransfusions-Gruppe sind acht Prozent der Patienten verstorben und bei neun Prozent begann die Blutung von Neuem. In der nicht transfundierten Gruppe gab es keine Todesfälle und nur ein Patient entwickelte eine erneute Blutung.¹⁴

In der vorliegenden Studie konnte bei flüssigkeitstherapierten Tieren ein deutlich anhaltender Blutverlust verzeichnet werden, der um circa 100 Prozent höher als in allen anderen Gruppen war (siehe Abbildung 17). Dies zeigt, dass der Tribut für gesteigerte hämodynamische Verhältnisse durch aggressive Flüssigkeitstherapie beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock eindeutig auf Kosten eines anhaltenden Blutverlustes geht. Fortschreitendes Sinken der initial angestiegenen Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdrucks nach bereits kurzer Zeit zeigen, dass der kardiozirkulatorische Effekt der Flüssigkeitstherapie nur von sehr kurzer

Dauer ist und aus einer anfangs vielversprechenden Verbesserung bald eine fatale Verschlechterung der Hämodynamik wird. Sehr wahrscheinlich werden durch eine aggressive Flüssigkeitssubstitution einerseits die Gerinnungsfaktoren verdünnt und andererseits als Folge des erhöhten hydrostatischen Drucks eventuell auch bereits formierte Blutkoagula wieder losgelöst. Eine Bestimmung der Gerinnungsfaktoren wurde in den vorliegenden Untersuchungen jedoch nicht durchgeführt. Hauptquelle für die verstärkte Blutungsneigung und den anhaltenden Blutverlust in der Gruppe–Vol war sehr wahrscheinlich der signifikante Anstieg des Blutflusses in der Vena portae infolge einer vermehrten Durchblutung des Gastrointestinaltraktes wegen der oben genannten Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse.

Interessanterweise endeten die Therapiestrategien in den Gruppen Vol und Null beinahe zum gleichen Zeitpunkt mit dem Tode der Tiere. Während die Tiere der Volumengruppe dem anhaltenden Blutverlust unterlagen und mehr oder weniger innerlich verbluteten, starben die nicht behandelten beziehungsweise mit Kochsalz-Placebo therapierten Tiere an einem refraktären Herz-Kreislauf-Schock, gekennzeichnet durch den anhaltend niedrigen mittleren arteriellen Blutdruck. Für die Notfall- und Rettungsmedizin könnte dies bedeuten, dass Patienten im unkontrollierten hämorrhagischen Schock, wenn nach der derzeitig etablierten präklinischen Therapiestrategie behandelt wird, keine wesentlich bessere Chance haben, als wenn sie überhaupt nicht therapiert würden.

6.3 Vasopressoren: Vasopressin übertrifft Adrenalin!

Katecholamine sollten in der präklinischen Schockbehandlung nur bei unzureichendem systolischem Blutdruckanstieg (<90 mmHg) trotz adäquater Volumentherapie eingesetzt werden. Verwendet werden meist Substanzen mit einer α -adrenergen Wirkung, wie beispielsweise Dopamin oder Noradrenalin. Ist also der Blutdruck während eines hämorrhagischen Schocks kaum noch messbar und drohen pulslose elektrische Aktivitäten oder bradyasystole Rhythmen, kann auf eine Pharmakotherapie nicht mehr verzichtet werden.⁹⁰ Hierfür wird in der Literatur Adrenalin im Rahmen des sogenannten Advanced Cardiovascular Life Support empfohlen.^{30, 36, 44, 57, 90, 99} Obwohl die Verwendung von Adrenalin als Mittel der Wahl zur Therapie solcher, für den hämorrhagischen Schock typischen, Herzrhythmusstörungen weit verbreitet ist, wurde der Wert dieser Empfehlung in den Reanimationsrichtlinien vom August 2000 von der American Heart Association und dem European Resuscitation Council in Frage gestellt.⁵ Im Gegensatz dazu konnten MORALES und Mitarbeiter⁶⁷ darstellen, dass das Hormon Vasopressin selbst in späten irreversiblen Phasen des hämorrhagischen Schocks, in denen Volumenersatz und Katecholamintherapie nicht mehr greifen, enorm effektive pressorische Eigenschaften zeigt. So wurde Vasopressin bereits bei einigen wenigen Patienten mit intraabdominalen Blutungen und

sopressin bereits bei einigen wenigen Patienten mit intraabdominalen Blutungen und therapiere-sistentem hämorrhagischen Schock erfolgreich eingesetzt.^{67, 87}

Da Vasopressin durch seine, in pharmakologischer Dosierung, massiven vasokonstriktorischen Eigenschaften über V1-Rezeptor Stimulation zu einer Umverteilung des Blutvolumens von Skelettmuskulatur, Haut und Splanchnikusgebiet zu Gunsten von Herz und Gehirn führt^{40, 80} und Vasopressin außerdem die vasokonstriktorischen Effekte von Angiotensin II und Noradrenalin potenziert,³⁸ könnten diese Auswirkungen bei der Therapie des hämorrhagischen Schocks hilfreich sein. Dies würde bedeuten, dass Vasopressin zwei große Vorteile bei der Therapie des hämorrhagischen Schocks hätte: durch die Umverteilung des Blutes weg von der abdominalen Verletzung und hin zu den vital wichtigen Organen, würde erstens die Blutung reduziert und zweitens die Perfusion dieser Organe trotz drohender Schockdekompensation erhalten bleiben. Darüber hinaus zeigt Vasopressin inhibitorischen Einfluss auf die vasodilatatorischen Mechanismen der ATP-sensitiven Kalium Kanäle⁸² und der NO-induzierten Akkumulation von cGMP.¹⁰² Nachdem endogenes Vasopressin bei der Blutdruck-Regulation während der Hypovolämie eine wichtige Rolle zu spielen scheint,⁷⁹ führt eine Erschöpfung der Vasopressinspeicher in der Neurohypophyse zu Hypotension bei septischem⁵⁶ und hypovolämischem Schock.³⁴ Demgemäß scheint Vasopressin ein hämodynamisch einzigartig effektives Medikament zu sein,³² welches sowohl klinisch,⁸⁷ als auch im Tiermodell mit Erfolg eingesetzt wurde.⁶⁷ Nachdem Vasopressin nicht nur den mittleren arteriellen Blutdruck ohne jegliche Flüssigkeitszufuhr während der 30-minütigen Transportphase verbesserte, sondern auch ein Überleben nach der chirurgischen Intervention mit normalen bis übernormalen Blutflusswerten sicherte, kann vermutet werden, dass Vasopressin bei der Behandlung des unkontrollierten hämorrhagischen Schocks dem Adrenalin überlegen ist.

Tatsächlich zeigt das eigene Experiment, dass durch Vasopressin der Blutfluss in der Pfortader deutlich zurückging, während die arterielle Durchblutung der Leber erhalten blieb. Auffallend war, dass die Applikation von Vasopressin zu einer sofortigen Hämostase der venösen Blutung aus den Lebersinusoiden führte. Da Vasopressin den Blutfluss in der Arteria mesenterica cranialis (in der humanmedizinischen Literatur fälschlicherweise oft als Arteria mesenterica superior bezeichnet)¹⁰⁶ und damit indirekt auch den der Vena portae vorübergehend vermindert, wäre denkbar, dass diese kurzzeitige venöse „no-flow“ Phase zeitlich ausreichend war, um neue Thromben zu bilden und damit die Blutung zu reduzieren. Ein Phänomen das bei flüssigkeitstherapierten Tieren der Gruppe-Vol nicht auftrat und bei diesen deshalb der ungehinderte Blutverlust wahrscheinlich zum Tode führte. Darüber hinaus wurde die arterielle Blutversorgung und damit die Sauerstoffversorgung der Leber sofort wieder hergestellt, was wahrscheinlich wiederum positiv zur Effizienz des Gerinnungssystems beitrug.

lich wiederum positiv zur Effizienz des Gerinnungssystems beitrug.

Die hohen Serum-Kalium Werte kurz nach der Leber Reperfusion, sind sehr wahrscheinlich durch eine Gewebe-Anoxie bedingt. Interessanterweise kehrte die mesenteriale Durchblutung, die sich indirekt im Blutfluss der Pfortader widerspiegelt, trotz anhaltender Vasopressinapplikation über eine Spritzenpumpe innerhalb der ersten zehn Minuten nach Therapiebeginn auf ungefähr 25 Prozent des Ausgangswertes zurück. Dies geht einher mit den Ergebnissen von ERICSSON und Mitarbeitern,³³ die herausfanden, dass der Blutfluss in der Arteria mesenterica cranialis durch die Verabreichung von Vasopressin bei Hypovolämie verbessert werden kann. Wie bereits in einer vorhergehenden Studie über Herzstillstand bei hypovolämischem Schock beobachtet,¹⁰⁷ konnte in den eigenen Untersuchungen gezeigt werden, dass Vasopressin im hypovolämischen Schock die Blutversorgung der Niere aufrecht erhält, was ein wünschenswerter Effekt zur Prävention eines akuten Nierenversagens im ausgeprägten Schock darstellt und das Langzeitüberleben positiv beeinflussen könnte. Adrenalin hingegen zeigte keinerlei Verbesserung der Nierenperfusionsverhältnisse. Der Blutfluss zur Niere blieb, vergleichbar mit Tieren der Kochsalz-Placebo-Gruppe, auf konstant niedrigem Niveau (siehe Abbildung 19).

Kurze Zeit nach Beginn der OP-Phase, also nach chirurgischer Versorgung und Einleitung einer Infusionstherapie, stiegen der mittlere arterielle Blutdruck und die Blutflusswerte zur Niere in der Gruppe-Vaso wieder auf Ausgangswerte an. Der leberarterielle Blutfluss hingegen stieg in der OP-Phase sogar auf das zweifache des Ausgangswertes, was wahrscheinlich reflektorisch bedingt, auf das massive Gewebetrauma und die während des Schocks anhaltende Gewebehypoxie zurückzuführen ist. Nichtsdestotrotz sind jedoch die anfangs angestiegenen Serum-Laktatwerte, verursacht durch die anaerobe Stoffwechsellage im Schock, während der einstündigen Überwachungsphase signifikant abgefallen, wofür zwei Ursachen in Frage kämen. Einerseits könnte ein gewisser Verdünnungseffekt durch die Infusionstherapie während der OP-Phase die abflachenden Werte bedingen, andererseits ist mit der vermehrten arteriellen Durchblutung der Leber und der wiederansteigenden Stoffwechsellage ein beschleunigter Abbau überschüssigen Laktats verbunden. Letzteres wurde jedoch in der eigenen Untersuchung nicht geprüft. In diesem Zusammenhang muss außerdem erwähnt werden, dass in der OP-Phase lediglich kristalloide und kolloidale Infusionslösungen verwendet wurden und weder Bluttransfusionen noch Erythrozyten-Konzentrate zum Einsatz kamen, womit die Hämoglobinkonzentration bei Erreichen eines normovolämen Zustandes auf letztlich 29 g/l verdünnt wurde (siehe Tabelle 2). Aufgrund des prolongierten hämorrhagischen Schocks und der doch ausgeprägten Anämie machte sich eine über die gesamte OP-Phase anhaltende, azidotische Stoffwechsellage bemerkbar, welche zu behandeln sicherlich ein weiterer Schritt in Richtung Langzeitüberleben gewesen

wäre. Nichtsdestotrotz war während der OP-Phase keine weitere Vasopressorenapplikation von Nöten, was eventuell auf anhaltend steigende, endogene Vasopressinspiegel hinweisen könnte.^{79,}

111

6.4 Einschränkungen der eigenen Untersuchung

Einige Einschränkungen der vorliegenden Studie müssen jedoch noch erwähnt werden. Zum einen konnte der in der Einleitung bereits erwähnte speziesspezifische Unterschied der Vasopressin Rezeptoren nicht berücksichtigt werden. Es stand nur synthetisch hergestelltes, humanes Arginin-Vasopressin (Pitressin[®], Parke-Davis) zur Verfügung was eventuell eine veränderte hämodynamische Wirkung über den porcinen Lysin-Vasopressin-Rezeptor zur Folge hatte. Dies könnte bedeuten, dass bei der Verwendung einer zum entsprechenden Rezeptortyp passenden Vasopressin-Darreichungsform, beispielsweise bei Anwendung von Arginin-Vasopressin beim Menschen, eine noch effektivere therapeutische Wirkung beim hämorrhagischen Schock erzielt werden könnte. Zum anderen ist nicht erkennbar, ob die Tiere der Gruppen Vol, Epi, oder Null nicht vielleicht bei einer etwas früher durchgeführten chirurgischen Intervention mit Flüssigkeitstherapie ebenfalls überlebt hätten. Trotzdem kann die vorliegende Studie als sehr realistisch angesehen werden, da das Anlegen eines sogenannten „large-bore“ Katheters (großlumige Venenverweilkanüle) sicherlich eine der größten Herausforderungen im präklinischen Management von Schockpatienten mit drohendem Herzstillstand ist und nicht von jedem Notarzt ohne weiteres beherrscht wird oder nicht immer durchführbar ist. Außerdem sei noch einmal darauf hingewiesen, dass Schweine Lysin-Vasopressin-Rezeptoren und Menschen Arginin-Vasopressin-Rezeptoren aufweisen, was zu einer unterschiedlichen hämodynamischen Antwort auf exogen zugeführtes Arginin-Vasopressin führen könnte.

Darüber hinaus wurde in den vorliegenden Untersuchungen der Gerinnungsstatus der Tiere nicht berücksichtigt. Adrenalin aktiviert bekanntermaßen das Gerinnungssystem. Wird nun in einer ausgeprägten Schockphase mit wesentlich erhöhten endogenen Adrenalin Spiegeln anschließend exogen Adrenalin in hohen Dosen appliziert, so führt dies sehr wahrscheinlich zu einem sehr hohen Adrenalin Plasma Spiegel. Es wäre deshalb denkbar, dass es ähnlich wie bei Patienten mit einem Phäochromocytom,⁵⁸ mit extrem hohen Adrenalin Spiegeln, zur disseminierten intravasalen Gerinnung kommt und die Tiere der Gruppe-Epi auch daran gestorben sein könnten. In der vorliegenden Studie ist dies nicht weiter verfolgt worden. Es wurden auch mögliche, zwischen menschlichem und porcinem Gerinnungssystem bestehende Unterschiede nicht berücksichtigt. Zuletzt sei noch erwähnt, dass es sich beim vorliegenden Experiment um keine Langzeit-Überlebensstudie handelt, weswegen ein eventuell in der späteren Posttherapiephase

auftretendes Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom nicht ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus sei in Frage gestellt, ob die Ergebnisse dieser Untersuchung ohne weiteres auf Patienten mit Mehrfachverletzungen (zum Beispiel mit Knochenbrüchen und Weichteiltraumen) übertragbar sind, da die Tiere zwar ein massives, jedoch lokal sehr begrenztes Trauma erlitten haben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass weder die derzeit praktizierte Standardtherapie, die aggressive Volumensubstitution, noch die Gabe von Adrenalin, oder Kochsalz-Placebo, sondern nur das Hormon Vasopressin das Kurzzeitüberleben in diesem porzinen Modell des unkontrollierten hämorrhagischen Schocks nach massivem, isoliertem Lebertrauma gewährleistete.

6.5 *Ausblick in die Zukunft*

Weitere Untersuchungen zur präklinischen Behandlung des traumatisch bedingten hämorrhagischen Schocks und vor allem zur Vermeidung des daraus resultierenden Herz-Kreislauf-Versagens sind sinnvoll.⁹⁰ Hierzu sind sowohl Studien am Tiermodell, als auch klinische Untersuchungen nötig. In unserer Arbeitsgruppe ist eine an die vorliegende Dissertation anschließende Überlebensstudie am gleichen Modell durchgeführt worden. Verglichen wurde der Einfluss von Vasopressin (n=9) vs. Volumentherapie (n=7) vs. Kochsalz-Placebo (n=7) auf das Langzeitüberleben bei Schweinen im unkontrollierten hämorrhagischen Schock. Sieben von sieben volumentherapierten Tieren sowie sieben von sieben mit Kochsalz-Placebo therapierten Tieren starben bereits 20 Minuten nach Therapiebeginn. Im Gegensatz dazu überlebten acht von neun Vasopressin Tieren ohne neurologische Ausfälle und mit voller Regeneration eine Zeitspanne von sieben Tagen. Diese Folgestudie bestätigt einerseits die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen und unterstreicht andererseits die Anwendbarkeit des entwickelten Tiermodells zum unkontrollierten hämorrhagischen Schock.

Eine definitive Empfehlung zur Therapie des traumatisch hämorrhagischen Schocks mit Vasopressin kann derzeit noch nicht gegeben werden. Hierzu sind weitere klinische und experimentelle Studien zum Beispiel zur Dosisfindung notwendig. Es bleibt jedem Tierarzt/Arzt selbst überlassen, den Einsatz von Vasopressin beim hämorrhagischen Schock individuell in Erwägung zu ziehen, wobei sich bei den eigenen Untersuchungen am Schwein eine Dosierung von 0,4 IU/kg KG als Bolus und 0,04 IU/kg KG/min. als Dauerinfusion als sehr effektiv erwiesen hat.

WENZEL et al. koordinierten unter der Schirmherrschaft des European Resuscitation Council eine multizentrisch angelegte, blockrandomisierte Doppelblind-Studie in Europa, zum Vergleich von Vasopressin mit Adrenalin bei der außerklinischen kardiopulmonalen Reanimati-

on. In dieser humanmedizinischen Studie wurden 1219 erwachsene, nicht traumatisierte Patienten im präklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand mit Kammerflimmern, pulsloser elektrischer Aktivität oder Asystolie randomisiert um mit bis zu zwei Applikationen entweder Vasopressin (jeweils 40 IU i.v.) oder Adrenalin (jeweils 1 mg i.v.) und wenn nötig im Anschluss mit weiteren Adrenalinapplikationen in beiden Gruppen behandelt zu werden. Die untersuchten Zielgrößen dieser Studie waren sowohl die Krankenhausaufnahme, als auch die Krankenhausentlassung. Bezüglich Krankenhausaufnahme konnte bei Patienten mit Kammerflimmern und pulslosen elektrischen Aktivitäten zwischen Vasopressin (n=540) und Adrenalin (n=558) kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Bei Patienten mit Asystolie war jedoch die Krankenhausaufnahmerate in der Vasopressingruppe signifikant ($p=0,03$) höher als bei Adrenalin-Patienten. Interessanterweise hatten unter Patienten, die auf die ersten beiden Medikamentenapplikationen, also weder auf zwei mal 40 IU Vasopressin noch auf zwei mal 1 mg Adrenalin keinen Spontankreislauf entwickelten und nach Advanced Cardiac Life Support Standard mit zusätzlichen Adrenalinapplikationen weiterreanimiert wurden solche der Vasopressingruppe eine signifikant höhere Krankenhausaufnahmerate ($p=0,003$) und Krankenhausentlassungsrate ($p=0,01$). Beim Patientengut dieser Studie handelt sich zwar nicht um Patienten im hämorrhagischen Schock, doch werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit großer Wahrscheinlichkeit auf das weitere Vorgehen und die Verwendungsempfehlung von Vasopressin in der Rettungs- und Notfallmedizin einen wichtigen Einfluss nehmen.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der präklinischen Therapie des unkontrollierten hämorrhagischen Schocks wird eine aggressive Volumensubstitution seit Jahrzehnten als Mittel der Wahl angesehen. Ziel dieser Strategie ist v.a. die schnelle Wiederherstellung des intravaskulären Volumens. Eine Vielzahl tierexperimenteller Studien und die Ergebnisse einer klinischen Untersuchung stellen die Effektivität dieser Methode jedoch in Frage. Deshalb evaluierte man in der vorliegenden Studie vier verschiedene Therapieansätze zur Behandlung des Blutungsschocks beim Lebertrauma. Es wurde die Wirkung von aggressiver Volumensubstitution mit Adrenalin, Vasopressin und Kochsalz-Placebo-Applikation als Kontrollgruppe verglichen. Für die vorliegende Studie wurden 28 Schweine anästhesiert, beatmet und mit Kathetern zur Messung von Hämodynamik und Blutgasen instrumentiert. Nach medianer Laparotomie hat man Ultraschall-Flussmesssonden um die Leber- und Nierenarterie sowie die Pfortader gelegt, um die Organdurchblutung zu bestimmen. Im Anschluss setzte man alle Tiere in anästhesiertem Zustand einem Lebertrauma aus, welches innerhalb von 30 Minuten zu einem Blutverlust von ungefähr 35 ml/kg KG führte. Sobald der mittlere arterielle Blutdruck 20 mmHg unterschritten hatte und die Herzfrequenz abfiel, randomisierte man die Tiere und wies sie einer von vier Therapiegruppen zu. Diese erhielten entweder 2000 ml Infusionslösung (Ringer-Lactat plus Gelofusin[®]) als Druckinfusion (Gruppe-Vol, n=7), oder 45 µg/kg Adrenalin (Gruppe-Epi, n=7), 0,4 IU/kg Vasopressin (Gruppe-Vaso, n=7), oder eine Placebo-Kochsalzlösung (Gruppe-Null, n=7). Nach 30 Minuten wurde bei allen überlebenden Tieren die Blutung chirurgisch versorgt und eine Infusionstherapie mit je 1 Liter kristalloider und kolloidaler Infusionslösung begonnen. Angestrebt wurde eine anschließende Überlebensdauer von 60 Minuten. Auffallen ist, dass der mittlere arterielle Blutdruck in der Gruppe-Vaso bereits 5 Minuten nach Interventionsbeginn signifikant höher war, als in den Gruppen Vol, Epi od. Null (58 ± 9 vs. 32 ± 6 vs. 19 ± 5 vs. 7 ± 3 mmHg und $p < 0,0001$ für Vaso vs. Epi und vs. Placebo sowie $p < 0,04$ für Vaso vs. Vol). Außerdem konnte in der Gruppe-Vaso im Vergleich zur Gruppe-Vol kein weiterer Blutverlust verzeichnet werden (Vaso vs. Vol vs. Epi vs. Null, 10 min. nach Intervention, 1343 ± 60 vs. 2536 ± 93 vs. 1383 ± 117 vs. 1326 ± 46 ml, $p < 0,0001$ für Vol vs. alle anderen Gruppen), obwohl AVP die arterielle Leberdurchblutung deutlich verbesserte ($p < 0,01$ für Vaso vs. alle anderen Gruppen). In der Gruppe-Vaso überlebten 7/7 Tiere bis zur chirurgischen Intervention und auch die 60 Minuten im Anschluss. Die Tiere aller anderen Gruppen starben bereits innerhalb der ersten 20 Minuten nach Interventionsbeginn. In der vorliegenden Studie verbesserte weder eine Flüssigkeitstherapie, noch Adrenalin oder Kochsalz-Placebo, sondern nur AVP das Kurzzeitüberleben beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock.

8 SUMMARY

VASOPRESSOR AGENTS OR FLUID RESUSCITATION FOR THE TREATMENT OF UNCONTROLLED HEMORRHAGIC SHOCK, AN EXPERIMENTAL APPROACH IN A PORCINE LIVER TRAUMA MODEL

The standard approach to the traumatized victim in uncontrolled hemorrhagic shock is to infuse large amounts of crystalloid and colloid fluids as early, and as rapidly as possible. The aim of this strategy is to restore intravascular volume immediately and to maintain vital organ perfusion. The results of many laboratory studies and one clinical trial question the effectiveness of this treatment recommendation and suggest that in the case of uncontrolled hemorrhage aggressive fluid resuscitation may even be harmful. Hence, we evaluated the effects of fluid resuscitation vs. epinephrine vs. vasopressin vs. saline placebo on hemodynamic variables, regional organ blood flow, and short term survival in an animal model of uncontrolled hemorrhagic shock. Twenty-eight anesthetized pigs were subjected to a severe liver injury, which resulted in an average blood loss of 35 mL/kg within 30 minutes. When mean arterial pressure was < 20 mmHg, and heart rate declined progressively, the pigs were randomly assigned to receive either 1000 mL lactated Ringer's solution and 1000 mL of gelatine solution (n=7), or an intravenous bolus dose and continuous infusion of 45 µg/kg epinephrine (n=7), or 0.4 IU/kg Vasopressin (n=7), or saline placebo (n=7). At 30 minutes after therapeutic intervention all surviving animals have been fluid resuscitated and further blood loss has been controlled surgically. Mean ± SEM arterial blood pressure at 5 minutes after therapeutic intervention was significantly ($p < 0.0001$ for vasopressin vs. epinephrine vs. placebo and $p < 0.04$ for vasopressin vs. fluid resuscitation) higher after vasopressin vs. fluid resuscitation vs. epinephrine vs. saline placebo (58 ± 9 vs. 32 ± 6 vs. 19 ± 5 vs. 7 ± 3 mmHg; respectively). Although vasopressin improved regional organ blood flow, this effect did not result in further blood loss stemming from the liver injury (vasopressin vs. fluid resuscitation vs. epinephrine vs. saline placebo 10 minutes after intervention, 1343 ± 60 vs. 2536 ± 93 vs. 1383 ± 117 vs. 1326 ± 46 mL; respectively; $p < 0.0001$ for fluid resuscitation vs. all other groups). In the vasopressin group, seven of seven animals survived until bleeding was surgically controlled and lived throughout the following 60 minutes. In all the other groups all animals died within the first 20 minutes after therapeutic intervention. In conclusion, vasopressin but not fluid resuscitation, epinephrine or saline placebo improved short term survival in this porcine model of severe liver trauma and uncontrolled hemorrhagic shock.

9 LITERATURVERZEICHNIS:

- 1 **Tierschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland** 1998, Bundesgesetzblatt Teil 1
- 2 **H. A. Adams, G. Baumann, A. Gansslen, U. Janssens, W. Knoefel, T. Koch, G. Marx, U. Muller-Werdan, H. C. Pape, W. Prange, D. Roesner, T. Standl, W. Teske, G. Werner, R. Zander**
Definition of shock types.
Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 36 Suppl 2, 2001:140-143.
- 3 **C. o. T. American College of Surgeons**
Advanced trauma life support program for physicians: instructor manual.
In: *Shock*. Chicago: American College of Surgeons; 1993:75-110.
- 4 **Anonymous**
Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care.
JAMA 268, 1992:2171-2299.
- 5 **Anonymous**
Part 1: introduction to the International Guidelines 2000 for CPR and ECC. A consensus on science. European Resuscitation Council.
Resuscitation 46, 2000:3-15.
- 6 **Anonymous**
Lebendiges virtuelles Museum Online,2002, Deutsches Historisches Museum (DHM):
Haus der Geschichte der Bundesrepublik Deutschland (HdG)
- 7 **M. Bardenheuer, U. Obertacke, C. Waydhas, D. Nast-Kolb**
Epidemiology of the severely injured patient. A prospective assessment of preclinical and clinical management. AG Polytrauma of DGU.
Unfallchirurg 103, 2000:355-363.
- 8 **W. Behringer, H. Kittler, F. Sterz, H. Domanovits, W. Schoerhuber, M. Holzer, M. Mullner, A. N. Laggner**
Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurological outcome.
Ann Intern Med 129, 1998:450-456.
- 9 **W. H. Bickell**
Are victims of injury sometimes victimized by attempts at fluid resuscitation?
Ann Emerg Med 22, 1993:225-226.
- 10 **W. H. Bickell, S. P. Bruttig, G. A. Millnamow, J. O'Benar, C. E. Wade**
The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine.
Surgery 110, 1991:529-536.
- 11 **W. H. Bickell, G. W. Shaftan, K. L. Mattox**
Intravenous fluid administration and uncontrolled hemorrhage.
J Trauma 29, 1989:409.

- 12 **W. H. Bickell, M. J. Wall, Jr., P. E. Pepe, R. R. Martin, V. F. Ginger, M. K. Allen, K. L. Mattox**
Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries.
N Engl J Med 331, 1994:1105-1109.
- 13 **R. A. Billhardt, S. W. Rosenbush**
Cardiogenic and hypovolemic shock.
Med Clin North Am 70, 1986:853-876.
- 14 **S. D. Blair, S. B. Janvrin, C. N. McCollum, R. M. Greenhalgh**
Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage.
Br J Surg 73, 1986:783-785.
- 15 **F. Blaisdell**
Medical Advances during the civil war.
Arch Surg 123, 1988:1045-1050.
- 16 **M. V. Brock, D. E. Cameron**
Hemorrhagic Shock And Hypovolemic Cardiac Arrest.
In: N. A. Paradis, H. R. Halperin and R. M. Nowak, eds. *Cardiac Arrest, The Science and Practice of Resuscitation Medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996:727-744.
- 17 **C. G. Brown, D. R. Martin, P. E. Pepe, H. Stueven, R. O. Cummins, E. Gonzalez, M. Jastremski**
A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. The Multicenter High-Dose Epinephrine Study Group.
N Engl J Med 327, 1992:1051-1055.
- 18 **E. Buddecke**
Hormone des Hypophysenhinterlappens.
In: *Grundriss der Biochemie*. 8 ed. Berlin: de Gruyter; 1989.
- 19 **W. B. Cannon, J. Fraser, E. M. Cowell**
The preventive treatment of wound shock.
JAMA 70, 1918:618-621.
- 20 **N. L. Caroline**
Emergency care in the streets.
In. 2 ed. Boston: Little, Brown; 1983:57-99.
- 21 **D. R. Clark**
Circulatory shock: etiology and pathophysiology.
JAVMA 175, 1979:77-81.
- 22 **E. S. Crawford**
Ruptured abdominal aortic aneurysm.
J Vasc Surg 13, 1991:348-350.

- 23 **E. S. Crawford, K. R. Hess, E. S. Cohen, J. S. Coselli, H. J. Safi**
Ruptured aneurysm of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Analysis according to size and treatment.
Ann Surg 213, 1991:417-425; discussion 425-416.
- 24 **M. S. D'Almeida, S. Cailmail, D. Lebrec**
Validation of transit-time ultrasound flow probes to directly measure portal blood flow in conscious rats.
Am J Physiol 271, 1996:H2701-2709.
- 25 **C. D. Deakin, I. R. Hicks**
AB or ABC: pre-hospital fluid management in major trauma.
J Accid Emerg Med 11, 1994:154-157.
- 26 **J. Dillon, L. J. J. Lynch, R. Myers, H. R. J. Butcher, C. A. Moyer**
A bioassay of treatment of hemorrhagic shock. I. The roles of blood, Ringer's solution with lactate, and macromolecules (dextran and hydroxyethyl starch) in the treatment of hemorrhagic shock in the anesthetized dog.
Arch Surg 93, 1966:537-555.
- 27 **R. V. Ditchey, J. A. Lindenfeld**
Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed chest-resuscitation in dogs.
Circulation 78, 1988:382-389.
- 28 **D. J. Dries**
Hypotensive Resuscitation.
Shock 6, 1996:311-316.
- 29 **M. Dunser, V. Wenzel, A. J. Mayr, W. R. Hasibeder**
Arginine vasopressin in vasodilatory shock: a new therapy approach?
Anaesthetist 51, 2002:650-659; discussion 659-660.
- 30 **R. P. Dutton**
Traumatic and hemorrhagic shock: basic pathophysiology and treatment.
In: E. Soreide and C. M. Grande, eds. *Prehospital Trauma Care*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2001:273-287.
- 31 **B. L. Enderson, K. L. Maull**
Missed injuries: the trauma surgeon's nemesis.
Surg Clin North Am 71, 1991:399-417.
- 32 **B. F. Ericsson**
Effect of vasopressin on the distribution of cardiac output and organ blood flow in the anaesthetized dog.
Acta Chir Scand 137, 1971:729-738.

- 33 **B. F. Ericsson**
Hemodynamic effects of vasopressin. An experimental study in normovolemic and hypovolemic anesthetized dogs.
Acta Chir Scand Suppl. 414, 1971:1-29.
- 34 **M. L. Errington, M. Rocha, E. J. Silva**
The secretion and clearance of vasopressin during the development of irreversible hemorrhagic shock.
Proc Physiol Soc 23, 1971:43P-45.
- 35 **R. Fowler, P. E. Pepe**
Fluid resuscitation of the patient with major trauma.
Curr Opin Anaesthesiol 15, 2002:173-178.
- 36 **R. L. Fowler**
Shock.
In: J. E. Campbell, ed. *Basic trauma life support: advanced prehospital care*. Englewood cliffs, N.J.: Prentice Hall; 1988:107-119.
- 37 **M. J. Gillham, M. J. A. Parr**
Resuscitation for major trauma.
Curr Opin Anaesthesiol 15, 2002:167-172.
- 38 **S. R. Goldsmith**
Vasopressin as vasopressor.
Am J Med 82, 1987:1213-1219.
- 39 **R. Gottlieb**
Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck.
Arch Exp Path Pharm 38, 1897:99-112.
- 40 **D. N. Granger, P. D. Richardson, P. R. Kvietys, N. A. Mortillaro**
Intestinal blood flow.
Gastroenterology 78, 1980:837-863.
- 41 **P. Y. Gueugniaud, P. Mols, P. Goldstein, E. Pham, P. Y. Dubien, C. Deweerdt, M. Vergnion, P. Petit, P. Carli**
A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital.
N Engl J Med 339, 1998:1595-1601.
- 42 **A. C. Guyton**
The pituitary hormones and their control by the hypothalamus.
In: A. C. Guyton, ed. *Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders, WB; 1991:827-830.
- 43 **Hackbarth, Lueckert**
Tierschutzrecht : ein praxisorientierter Leitfaden.
In. 1.Auflage ed. Muenchen; Berlin: Jehle; 2000.

- 44 **J. P. Hannon**
Hemorrhage and Hemorrhagic Shock in Swine: A Review.
In: M. M. Swindle, ed. *Swine as Models in Biomedical Research*. 1 ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press / Ames; 1992:197-245.
- 45 **J. P. Hannon, C. A. Bossone, C. E. Wade**
Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research.
Lab Anim Sci 40, 1990:293-298.
- 46 **S. C. Haskins**
Shock.
In: P. R. Fox, ed. *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone; 1988:229-254.
- 47 **B. B. Howe, P. A. Fehn, R. R. Pensinger**
Comparative anatomical studies of the coronary arteries of canine and porcine hearts.
Acta Anat 71, 1968:13-21.
- 48 **A. H. Idris, L. B. Becker, J. P. Ornato, J. R. Hedges, N. G. Bircher, N. C. Chandra, R. O. Cummins, W. Dick, U. Ebmeyer, H. R. Halperin, M. F. Hazinski, R. E. Kerber, K. B. Kern, P. Safar, P. A. Steen, M. M. Swindle, J. E. Tsitlik, I. von Planta, M. von Planta, R. L. Wears, M. H. Weil**
Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine.
Resuscitation 33, 1996:69-84.
- 49 **M. Jevtic, M. Petrivic, D. Ignjatovic, N. Ilijevski, S. Misovic, G. Kronja, N. Stankovic**
Treatment of wounded in the combat zone.
J Trauma 40, 1996:173-176.
- 50 **R. Kirby, R. Allen**
Emergency medicine and critical care: Evaluation and initial treatment.
In: S. E. Aiello and A. Mays, eds. *The Merck Veterinary Manual*. eighth edition ed. Whitehouse Station, N.J., USA: Merck&Co.,Inc.; 1998:1231-1239.
- 51 **U. Kreimeier**
Volumen - was bringt das neue Millennium?
Anaesthesist 50, 2001:429 - 431.
- 52 **U. Kreimeier, F. Christ, L. Frey, O. Habler, M. Thiel, M. Welte, B. Zwissler, K. Peter**
Small-volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and clinical results.
Anaesthesist 46, 1997:309-328.

- 53 **U. Kreimeier, K. Meßmer**
Prähospitale Flüssigkeitstherapie.
Anaesthetist 45, 1996:884 - 899.
- 54 **U. Kreimeier, K. Peter, K. Meßmer**
Small volume - large benefit?
Anaesthetist 50, 2001:442 - 449.
- 55 **A. C. Krismer, V. Wenzel, V. D. Mayr, W. G. Voelckel, H. U. Strohmenger, K. G. Lurie, K. H. Lindner**
Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock: current experience and future perspectives.
Curr Opin Crit Care 7, 2001:157-169.
- 56 **D. W. Landry, H. R. Levin, E. M. Gallant, R. C. Ashton, S. Seo, D. D'Alessandro, M. C. Oz, J. A. Oliver**
Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock.
Circulation 95, 1997:1122-1125.
- 57 **R. Larsen**
Schock und Anästhesie.
In: *Anästhesie*. 6 ed. München; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg; 1999:1350.
- 58 **J. Latour, C. Leger-Gauthier**
Vasoactive agents and production of thrombosis during intravascular coagulation. 3. Comparative Effects of catecholamines.
Am J Pathol 126, 1987:569-580.
- 59 **K. H. Lindner, B. Dirks, H. U. Strohmenger, A. W. Prengel, I. M. Lindner, K. G. Lurie**
A randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation.
Lancet 349, 1997:535-537.
- 60 **K. H. Lindner, A. W. Prengel, A. Brinkmann, H. U. Strohmenger, I. M. Lindner, K. G. Lurie**
Vasopressin administration in refractory cardiac arrest.
Ann Intern Med 124, 1996:1061-1064.
- 61 **K. H. Lindner, A. W. Prengel, E. G. Pfenninger, I. M. Lindner, H. U. Strohmenger, M. Georgieff, K. G. Lurie**
Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs.
Circulation 91, 1995:215-221.
- 62 **S. J. Lolait, A. M. O'Carroll, M. J. Brownstein**
Molecular biology of vasopressin receptors.
Ann NY Acad Sci 771, 1993:273-292.

- 63 **W. Löscher, H. Marquart**
Sind die Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbar?
Dtsch Med Wschr 118, 1993:1254-1263.
- 64 **L. MacLean**
Shock: causes and management of circulatory collapses.
In: D. Sabiston, ed. *Davis-Christopher's textbook of surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1977:65.
- 65 **I. Marzi**
Der hämorrhagische Schock.
Anaesthesist 45, 1996:976-992.
- 66 **G. Milles, C. J. Koucky, H. G. Zacheis**
Experimental uncontrolled arterial hemorrhage.
Surgery 60, 1966:434-442.
- 67 **D. Morales, J. Madigan, S. Cullinane, J. Chen, M. Heath, M. Oz, J. A. Oliver, D. W. Landry**
Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock.
Circulation 100, 1999:226-229.
- 68 **R. J. Mullins, D. D. Trunkey**
Samuel D. Gross: pioneer academic trauma surgeon of 19th century America.
J Trauma 30, 1990:528-538.
- 69 **C. J. L. Murray, A. D. Lopez**
Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study.
Lancet 349, 1997:1498-1504.
- 70 **D. Nast-Kolb, A. Trupka, S. Ruchholtz, L. Schweiberer**
Abdominaltrauma.
Unfallchirurg 101, 1998:82-91.
- 71 **D. Nast-Kolb, C. Waydhas, S. Kastl, K. H. Duswald, L. Schweiberer**
Stellenwert der Abdominalverletzung für den Verlauf des Polytraumatisierten.
Chirurg 1993.
- 72 **J. T. Nieman, K. S. Haynes, D. Garner, C. J. Renie, G. Jagels, O. Storm**
Postcountershock pulseless rhythms. Response to CPR, artificial cardiac pacing, and adrenergic agonists.
Ann Emerg Med 15, 1986:112-120.
- 73 **N. Paradis, G. Martin, E. Rivers**
Use of open chest cardiopulmonary resuscitation after failure of standard closed chest CPR: illustrative cases.
Resuscitation 24, 1992:61-67.

- 74 **N. A. Paradis, E. M. Koscove**
Epinephrine in cardiac arrest: A critical review.
Ann Emerg Med 19, 1990:1288-1301.
- 75 **J. W. Pearson, J. S. Redding**
The role of epinephrine in cardiac resuscitation.
Anesth Analg 42, 1963:599-606.
- 76 **D. Perkins, B. Condon**
Post-Vietnam U.S. conflicts: Grenada, Panama, and the Persian Gulf.
In: C. Grande, ed. *Textbook of Trauma Anaesthesia and Critical Care*. St. Louis: Mosby
- Year Book; 1993:1322-1324.
- 77 **A. W. Prengel, K. H. Lindner, A. Keller**
Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vaso-
pressin in pigs.
Stroke 27, 1996:1241-1248.
- 78 **J. S. Redding, J. W. Pearson**
Evaluation of drugs for cardiac resuscitation.
Anesthesiology 24, 1963:203-207.
- 79 **I. A. Reid, J. Schwartz**
Role of Vasopressin in the control of blood Pressure.
Front Neuroend 8, 1984:177-197.
- 80 **P. M. Reilly, G. B. Bulkley**
Vasoactive mediators and splanchnic perfusion.
Crit.Care Med. 21 Suppl., 1993:S55-S68.
- 81 **A. S. Rosemurgy, P. A. Norris, S. M. Olson, J. M. Hurst, M. H. Albrink**
Prehospital traumatic cardiac arrest: the cost of futility.
J Trauma 35, 1993:468-473.
- 82 **A. L. Salzman, A. Vromen, A. Denenberg, C. Szabo**
K(ATP)-channel inhibition improves hemodynamics and cellular energetics in hemor-
rhagic shock.
Am J Physiol 272, 1997:688-694.
- 83 **W. Schaper, A. Jageneau, R. Xhonneux**
The development of collateral circulation in the pig and dog heart.
Cardiology 51, 1967:321-335.
- 84 **E. R. Schertel, W. W. Muir**
Shock: Pathophysiology, monitoring, and therapy.
In: R. W. Kirk, ed. *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia: WB Saunders Co;
1989:316-330.

- 85 **C. A. Schmittinger, V. Wenzel, H. Herff, K. H. Stadlbauer, A. C. Krismer, W. G. Voelckel, H. U. Strohmenger, K. H. Lindner**
Medikamentöse Therapie bei der kardiopulmonalen Reanimation.
Anaesth Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003 (eingereicht zur Publikation).
- 86 **C. W. Schwab, D. R. Kauder**
Trauma in the geriatric patient.
Arch Surg 127, 1992:701.
- 87 **M. P. Shelly, R. Greatorex, R. Y. Calne, G. R. Park**
The physiological effects of vasopressin when used to control intra-abdominal bleeding.
Intens Care Med 14, 1988:526-531.
- 88 **S. Shimazu, C. H. Shatney**
Outcomes of trauma patients with no vital signs on hospital admission.
J Trauma 23, 1983:213-216.
- 89 **T. Shires, D. Coln, J. Carrico, S. Lightfoot**
Fluid therapy in hemorrhagic shock.
Arch Surg 88, 1964:688-693.
- 90 **W. C. Shoemaker, A. B. Peitzman, R. Bellamy, R. Bellomo, S. P. Bruttig, A. Capone, M. Dubick, G. C. Kramer, J. E. McKenzie, P. E. Pepe, P. Safar, R. Schlichtig, J. W. Severinghaus, S. A. Tisherman, L. Wiklund**
Resuscitation from severe hemorrhage.
Crit Care Med 24 Suppl., 1996:12-23.
- 91 **S. Silbernagl, F. Lang**
Schock.
In: S. Silbernagl, ed. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Stuttgart, New York: Thieme; 1998:406-407.
- 92 **C. Sirtl, H. Laubenthal**
Therapie der Hypovolämie, Volumenersatztherapie.
In: C. Madler, ed. *Das NAW-Buch: praktische Notfallmedizin*. München; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg; 1994.
- 93 **K. H. Stadlbauer, H. G. Wagner-Berger, C. Raedler, W. G. Voelckel, V. Wenzel, A. C. Krismer, G. Klima, K. Rheinberger, W. Nussbaumer, D. Pressmar, K. H. Lindner, A. Königsrainer**
Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with un-controlled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs.
Anesthesiology 2002 (in press).
- 94 **S. A. Stern, S. C. Dronen, P. Birrer, X. Wang**
Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury.
Ann Emerg Med 22, 1993:155-163.

- 95 **I. G. Stiell, P. C. Hebert, B. N. Weitzman, G. A. Wells, S. Raman, R. M. Stark, L. A. Higginson, J. Ahuja, G. E. Dickinson**
High-dose epinephrine in adult cardiac arrest.
N Engl J Med 327, 1992:1045-1050.
- 96 **L. Stryer**
Biosynthese der Vorstufen von Makromolekülen.
In: L. Stryer, ed. *Biochemie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag GmbH; 1994:627-655.
- 97 **L. Stryer**
Erzeugung und Speicherung von Stoffwechselenergie.
In: L. Stryer, ed. *Biochemie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag GmbH; 1994:325-571.
- 98 **P. Suominen, J. Räsänen, A. Kivioja**
Efficacy of cardiopulmonary resuscitation in pulsless paediatric trauma patients.
Resuscitation 36, 1997:9-13.
- 99 **J. Taboada, J. D. Hoskins, R. V. Morgan**
Shock.
In: *Emergency Medicine in Small Animal Practice*. Trenton, New Jersey: Veterinary Learning Systems; 1997:110-119.
- 100 **W. Tang, M. H. Weil, R. Gazmuri, S. Sun, C. Duggal, J. Bisera**
Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during cardiopulmonary resuscitation.
Circulation 84, 1991:2101-2107.
- 101 **W. Tang, M. H. Weil, S. Sun, M. Noc, L. Yang, R. Gazmuri**
Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction.
Circulation 92, 1995:3089-3093.
- 102 **A. Y. Tetsuka, T. Asano, Y.**
Arginine vasopressin inhibits interleukin 1 beta-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells.
J Hypertens 15, 1997:627-632.
- 103 **O. H. Tovar, J. L. Jones**
Epinephrine facilitates cardiac fibrillation by shortening action potential refractoriness.
J Mol Cell Cardiol 29, 1997:1447-1455.
- 104 **Trunkey**
Trauma.
Scientific American 249, 1983:28-35.

- 105 **W. Ummenhofer, K. Tanigawa**
Prehospital Trauma Care: Scope and Practice.
In: E. Soreide and C. M. Grande, eds. *Prehospital Trauma Care*. New York, Basel: Marcel Dekker; 2001:1-18.
- 106 **W. G. Voelckel, K. H. Lindner, V. Wenzel, J. Bonatti, H. Hangler, C. Frimmel, E. Kunszberg, W. Lingnau**
Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs.
Crit Care Med 28, 2000:1083-1088.
- 107 **W. G. Voelckel, K. G. Lurie, K. H. Lindner, T. Zielinski, S. McKnite, A. C. Krismer, V. Wenzel**
Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock.
Anesth Analg 91, 2000:627-634.
- 108 **S. L. Wangenstein, D. M. Eddy, R. M. Ludewig**
The hydrodynamics of arterial hemorrhage.
Surgery 64, 1968:912-921.
- 109 **W. A. Ware**
Shock.
In: R. J. Murtaugh and P. M. Kaplan, eds. *Veterinary Emergency and Critical Care Medicine*. Chicago: Mosby; 1992:163-175.
- 110 **V. Wenzel, K. H. Lindner, A. C. Krismer, E. A. Miller, W. G. Voelckel, W. Lingnau**
Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs.
Circulation 99, 1999:1379-1384.
- 111 **V. Wenzel, K. H. Lindner, A. W. Prengel, K. G. Lurie, H. U. Strohmenger**
Endobronchial vasopressin improves survival during cardiopulmonary resuscitation in pigs.
Anesthesiology 86, 1997:1375-1381.
- 112 **C. J. Wiggers**
Physiology of shock.
In. New York: Commonwealth Fund; 1950:121-146.
- 113 **S. P. Woodhouse, S. Cox, P. Boyd, C. Case, M. Weber**
High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest.
Resuscitation 30, 1995:243-249.
- 114 **J. Wortsman, S. Frank, P. E. Cryer**
Adrenomedullary response to maximal stress in humans.
Am J Med 77, 1984:779-784.

10 TABELLEN-UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	SEITE:
TABELLE 1: <i>Blutgase Ergebnisse</i>	52
TABELLE 2: <i>Blutlabor Ergebnisse</i>	53
TABELLE 3: <i>Herzfrequenz, Mittelwerte und SEM</i>	77
TABELLE 4: <i>Mittlerer arterieller Blutdruck, Mittelwerte und SEM</i>	77
TABELLE 5: <i>Blutverlust, Mittelwerte und SEM</i>	78
TABELLE 6: <i>Blutfluss V. portae (ml/min), Mittelwerte und SEM</i>	78
TABELLE 7: <i>Blutfluss A. hepatica (ml/min), Mittelwerte und SEM</i>	79
TABELLE 8: <i>Blutfluss A.renalis (ml/min), Mittelwerte und SEM</i>	79
ABBILDUNG 1: <i>Aminosäure-Sequenz von Vasopressin</i>	23
ABBILDUNG 2: <i>Versuchslabor</i>	30
ABBILDUNG 3: <i>Monitoring</i>	32
ABBILDUNG 4: <i>Schleuse für Pulmonalkatheter</i>	32
ABBILDUNG 5: <i>Retroperitoneale Lage der A. hepatica vor Präparartion</i>	33
ABBILDUNG 6: <i>A. hepatica, freipräpariert</i>	33
ABBILDUNG 7: <i>Positionierung des Transonic[®] Ultraschall-Flussmesssonde um die A. hepatica</i>	34
ABBILDUNG 8: <i>Vena portae, retroperitoneale Lage</i>	34
ABBILDUNG 9: <i>Vena portae freipräpariert</i>	35
ABBILDUNG 10: <i>Lage des Ultraschall-Flussmessers an der Arteria renalis</i>	35
ABBILDUNG 11: <i>Peritoneum über Arteria renalis nach Positionierung des Flussmessers vernäht</i>	36
ABBILDUNG 12: a) <i>Lebertrauma Schnitt</i>	37
b) <i>Lebertrauma Blutsee</i>	37
c) <i>Lebertrauma</i>	38
ABBILDUNG 13: <i>Lebertrauma, Schnittlänge</i>	38
ABBILDUNG 14: <i>Experimentelles Protokoll</i>	42
ABBILDUNG 15: <i>Mittlere Herzfrequenz ± SEM</i>	46
ABBILDUNG 16: <i>Mittlerer Arterieller Blutdruck ± SEM</i>	47
ABBILDUNG 17: <i>Mittlerer Blutverlust ± SEM</i>	48

ABBILDUNG 18:	<i>Mittlerer Blutfluss in der V. portae ± SEM</i>	49
ABBILDUNG 19:	<i>Mittlerer Blutfluss in der A. hepatica ± SEM</i>	50
ABBILDUNG 20:	<i>Mittlerer Blutfluss in der A. renalis ± SEM</i>	51

11 TABELLEN-ANHANG

TABELLE 3: HERZFREQUENZ (Mittelwerte und SEM)

Gruppen	BL	Trauma 5	Trauma 10	Trauma 20	Trauma 30	Intervent.	Studie 2,5	Studie 5	Studie 10	Studie 20	Studie 30	OP 5	OP 15	OP 30	OP 60
Adrenalin	95	133,517	148,857	156,143	177	143,429	179,714	155,571	149,333						
Placebo	80,143	104,143	117,714	144	125,714	122,571	95,286	95,286	43	13,286					
Vaso	84,714	112,714	114,571	128,714	157,714	129,143	185,429	165,714	177,286	172,429	160,571	132,571	119	126,286	125,143
Volumen	79,286	102,714	110,286	141,857	148,2	133,429	149,429	142,143	125,429	121					
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
Adrenalin	4,146	8,856	9,277	14,07	11,127	10,321	19,493	23,562	13,74						
Placebo	4,171	11,661	17,784	21,113	10,915	9,084	17,361	19,844	20,103	13,286					
Vaso	8,487	14,1	12,613	11,486	8,228	5,078	13,268	15,735	15,507	13,839	15,401	10,878	7,874	6,951	8,342
Volumen	3,084	7,114	7,12	11,865	12,5	11,358	14,132	17,862	13,529	11					

TABELLE 4: MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK (mm/Hg), (Mittelwerte und SEM)

Gruppen	BL	Trauma 5	Trauma 10	Trauma 20	Trauma 30	Intervent.	Studie 2,5	Studie 5	Studie 10	Studie 20	Studie 30	OP 5	OP 15	OP 30	OP 60
Adrenalin	84	39,714	41	37,286	20,143	13,714	22,571	18,714	9,429						
Placebo	89,343	46,168	41,629	36,6	18,114	14,629	10,671	7,186	5,943	1,714					
Vaso	79,429	46,571	38,571	36,429	22,857	13,286	65,714	57,571	39,429	39	36	72	84	77	59
Volumen	79,329	38,429	36,857	32,286	17,8	12	38	31,714	26,571	10					
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
Adrenalin	3,91	2,168	2,734	3,014	2,586	0,778	4,197	4,97	4,669						
Placebo	2,623	5,53	3,448	3,9	1,815	1,147	2,554	3,235	3,024	1,714					
Vaso	4,775	5,55	3,835	3,644	2,521	0,837	9,144	9,324	4,292	5,749	6,081	5,362	6,178	5,402	5,731
Volumen	3,015	4,396	3,247	3,63	2,538	1,494	6,184	6,117	6,935	6,488					

TABELLE 5: BLUTVERLUST (ml), (Mittelwerte und SEM)

Gruppen	BL	Trauma 5	Trauma 10	Trauma 20	Trauma 30	Intervent.	Studie 2,5	Studie 5	Studie 10	Studie 20	Studie 30	OP 5	OP 15	OP 30	OP 60
Adrenalin	0	521,429	681,429	885,714	1121,429	1185,714	1228,571	1242,857	1383,333						
Placebo	0	588,571	702,857	1028,571	1240	1291,429	1325,714	1325,714	1325,714	1325,714					
Vaso	0	542,857	750	978,571	1221,429	1257,143	1300	1321,429	1342,857	1357,143	1378,571	1378,571	1378,571	1378,571	1378,571
Volumen	0	585,714	721,429	1014,286	1250	1371,429	1678,571	1892,857	2535,714	4075					
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
Adrenalin		34,256	44,85	40,406	46,107	73,771	78,571	74,345	116,667						
Placebo		14,381	21,125	52,889	43,644	47,581	45,714	45,714	45,714	45,714					
Vaso		53,927	50	49,83	52,164	51,673	58,757	58,612	60,187	59,19	56,544	56,544	56,544	56,544	56,544
Volumen		34,007	24,046	53,133	34,503	83,707	95,654	71,903	93,04	675					

TABELLE 6: BLUTFLUSS V. PORTAE (ml/min), (Mittelwerte und SEM)

Gruppen	BL	Trauma 5	Trauma 10	Trauma 20	Trauma 30	Intervent.	Studie 2,5	Studie 5	Studie 10	Studie 20	Studie 30	OP 5	OP 15	OP 30	OP 60
Adrenalin	1040	581,429	607,143	481,429	221,667	78,571	121,429	92,857	31,429						
Placebo	947,143	520	520	412,857	178,333	71,429	50	41,429	28,571	5,714					
Vaso	1000	534,286	451,429	434,286	191,429	74,286	7,143	68,571	147,143	220	270	685,714	974,286	1225,714	1355,714
Volumen	1185,714	665,714	634,286	457,143	138,571	88,571	525,714	478,571	390	82,857					
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
Adrenalin		49,522	53,159	50,413	58	48,814	19,202	31,954	25,139	16,68					
Placebo		102,903	67,718	45,774	46,533	46,577	22,3	24,004	23,647	16,963	5,714				
Vaso		114,226	54,461	86,284	34,905	25,859	15,408	4,206	10,102	20,203	35,657	49,761	89,678	107,301	94,462
Volumen		70,672	88,233	64,802	75,268	37,189	16,099	90,944	113,083	161,038	58,624				

TABELLE 7: BLUTFLUSS A. HEPATICA (ml/min), (Mittelwerte und SEM)

Gruppen	BL	Trauma 5	Trauma 10	Trauma 20	Trauma 30	Intervent.	Studie 2,5	Studie 5	Studie 10	Studie 20	Studie 30	OP 5	OP 15	OP 30	OP 60
Adrenalin	78,429	43,286	49,286	43,429	21,571	7,429	12,857	7,143	4,571						
Placebo	69,143	75,429	59,857	55,429	12,667	5,857	1,714	1,429	0,286						
Vaso	90,429	66,857	56,429	53,571	14,286	7,143	83,571	96,571	98,429	70,143	69	232,857	304,714	291,143	187,286
Volumen	85,714	49,429	44,714	26,571	9,571	4,571	27,571	30,857	25	12,5					
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
Adrenalin	12,438	4,664	10,934	11,305	7,448	3,146	4,733	3,622	3,449						
Placebo	11,275	13,499	12,485	12,649	2,171	1,645	1,128	0,948	0,286						
Vaso	14,851	13,943	12,913	12,055	4,235	3,143	28,32	26,265	28,759	26,175	26,736	53,617	56,352	56,016	49,561
Volumen	20,308	10,364	13,16	9,894	3,272	1,343	6,59	9,334	9,105	2,5					

TABELLE 8: BLUTFLUSS A.RENALIS (ml/min), (Mittelwerte und SEM)

Gruppen	BL	Trauma 5	Trauma 10	Trauma 20	Trauma 30	Intervent.	Studie 2,5	Studie 5	Studie 10	Studie 20	Studie 30	OP 5	OP 15	OP 30	OP 60
Adrenalin	143,286	40,714	44,571	32,714	5,286	4,286	5,571	4,714	4						
Placebo	190,167	111,571	101,143	66,143	6,667	3,143	1,143	0,857	0	0					
Vaso	170,143	81,429	42,857	28,857	7	3,143	50,714	49,429	42,571	21,286	28,143	80,571	97,143	121,143	164,286
Volumen	150	68,714	56,571	37,143	5,571	4,857	29,571	42,714	38,143	41					
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
Adrenalin	22,479	10,989	14,081	15,663	1,948	0,993	1,716	2,112	0,913						
Placebo	45,581	43,231	28,822	29,826	1,626	1,01	0,705	0,705	0	0					
Vaso	36,01	22,749	8,354	5,922	2,777	1,388	22,213	28,943	19,079	13,341	15,913	37,478	37,428	43,267	64,939
Volumen	27,058	23,094	22,887	16,721	2,277	2,241	9,841	17,06	15,996	39					

12 DANKSAGUNG

Größter Dank gebührt meinen Eltern, Erika und Günther Schmittinger, die mich auf allen meinen Wegen und bei all meinen, teils noch so verrückten Plänen unterstützten. Ich bin Euch sehr dankbar!

Herrn Prof. Dr. K. H. Lindner danke ich für dieses notfallmedizinisch hochaktuelle Thema und für die Bereitstellung der Infrastruktur. Außerdem danke ich ihm für sein mir entgegengebrachtes Vertrauen und für die Unterstützung im Kampf gegen die Bürokratie.

Herzlichst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Volker Wenzel für seinen unermüdlichen Einsatz. Ohne seine souveräne Koordination, seine harte Arbeit und seine Liebe zur Wissenschaft wäre ein Gelingen dieser Dissertation nur sehr schwer möglich gewesen. Auch als Freund danke ich ihm, für seinen Beistand und seine Zeit. Volker, es hat Spaß gemacht!

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang G. Voelckel danke ich für seine beruhigende und besonnene Art wenn es mal etwas heißer zugeht und vor allem für seine konstruktiven Beiträge zur Versuchsplanung. Seine klinische und vor allem notfallmedizinische Erfahrung war von enormer Wichtigkeit und ich hoffe noch viel von ihm lernen zu dürfen.

Besonderer Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer, ohne dessen chirurgische Fähigkeiten und fachmännischen Beistand diese Experimente nicht durchführbar gewesen wären. Es hat irrsinnigen Spaß gemacht gemeinsam mit ihm zu operieren und die für unseren Versuch nötigen Gefäße und Strukturen zu präparieren. Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Herrn Dr. med. univ. Claus Rädler schulde ich großen Dank für die Leitung unserer Versuche. Ohne seine beinahe nicht zu bändigende Leistungsbereitschaft wäre in meiner Forschungszeit im Tierlabor weit weniger zustande gekommen. Denk dran Claus: „ned verzögern!“

Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt danke ich für die bereitwillige Annahme meiner Dissertation, das mir entgegengebrachte Vertrauen und die stets motivierende und freundliche Unterstützung. Am meisten Dank gebührt ihm für sein generelles Bemühen und den ständigen Kampf um die Anästhesie in der Tiermedizin. Wir dürfen nie aufgeben!

Großen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. med.vet. Dr.med.habil. Dr.med.h.c. Fred Sinowatz, der mich in der Planung meiner beiden Studien tatkräftig unterstützt hat und mir immer zur Seite stand. Vielen Dank!

Herrn Univ. Prof. Dr. med. vet. Manfred Stangassinger danke ich herzlich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und seine tatkräftige Unterstützung.

Auch meinem Kollegen Herrn Cand. med. Holger Herff möchte ich ganz herzlich danken, für seine Energie und seinen Beistand während der Zeit im Tierlabor. Ohne sein brillantes Verständnis für die Physiologie und die Anästhesie wäre unsere Arbeitsgruppe aus so manchen Experimenten nicht schlau geworden. Ich hoffe wir können noch einige gemeinsame Projekte durchführen.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Günter Klima für die Haltung und Lieferung unserer Versuchstiere. Ich danke ihm für seine liebevolle Fürsorge, die er den Tieren entgegenbringt und für seinen fachmännischen Rat, mit dem er uns als Histologe und Notarzt stets zur Seite stand.

Auch bei Frau Dr. med. univ. Anette Krismer möchte ich mich dafür bedanken, dass sie sowohl für medizinische als auch für nichtmedizinische Probleme immer ein offenes Ohr hatte. Ihr Engagement und ihre lebensfrohe Art halfen mir sehr oft weiter. Ein Tag ohne Kaffee im „Valier“ war nur ein halber Tag.

Herrn Mag. Klaus Rheinberger danke ich für die maßlose Geduld und Zeit, die er mir gegenüber aufbrachte und mir ständig beratend zur Seite stand, um aus den Ruinen meiner Computerkenntnisse tatsächlich ein stattliches Gebäude zu machen. Man kann sich wohl keinen besseren Physiker wünschen.

In dieser Hinsicht möchte ich unbedingt auch Herrn Dr. med. univ. Karl-Heinz Stadlbauer erwähnen, dem großer Dank dafür gebührt, dass diese Dissertation auch ein in Word erstelltes Inhaltsverzeichnis hat. Ein Kollege und Freund, auf den man immer zählen kann.

Mein ganz besonderer Dank gilt den Herren Marc A. Leidig, Dr. med. Roland U. Eberstein, Dr. rer. nat. Peter Soba, Dr. med. vet. Olof Harlin und Danny Strasser dafür, dass sie mich als meine besten Freunde auch in Situationen ertragen haben, in denen ich eigentlich unerträglich war. Danke, dass es euch gibt!

Auch Frau Cand. med. Anna Zirm möchte ich an dieser Stelle erwähnen und ihr für ihre Liebe und ihr Verständnis danken.

Herr Artur Wipp, MD, LNA und Notarztobmann des BRK-Rettungszentrums Zusmarshausen hat mich als Mentor und großes Vorbild immer motiviert und unterstützt. Dafür möchte ich ihm von ganzem Herzen danken. Es gibt wohl wenige, welche die Medizin mit auch nur annähernd so viel Wissen, Erfahrung, Enthusiasmus und Intuition leben. Ich hoffe noch viel von ihm lernen zu dürfen, um eines Tages ein Arzt wie er sein zu können.

Großer Dank gebührt auch Herrn Dr. med. Thomas W. Felbinger, der mich sowohl beruflich, als auch privat unter seine Fittiche genommen hat und mir als Freund ständig beratend zur Seite steht. Ich wünsche ihm weiterhin viel Erfolg auf seiner steilen Karriereleiter.

Herrn DVM Emery R. Legèr möchte ich für die gemeinsame Zeit und den Beistand als Freund und Mentor danken. I am very proud to be your step-vet brother!

Besonderer Dank gebührt den Herren Dr. med. vet. Josef Erben und Dr. med. vet. Jochen Maas, aber auch Herrn Dr. med. vet. Manfred Erben, Frau Dr. med. vet. Eva-Maria Kauth und Herrn Dr. med. vet. Robert Fitz sowie der ganzen Belegschaft der Tierärztlichen Klinik Gessertshausen dafür, dass sie mich bereits als kleinen Jungen auf den Weg der Tiermedizin gebracht haben und mir immer das Gefühl gaben ich sei etwas Besonderes.

Sehr dankbar bin ich auch Frau Stud. med. Stephanie M. Holzer, für ihre konstruktive Kritik und das Korrekturlesen der Arbeit.

Besonders möchte ich Frau Dr. med. vet. Martina D. Knödler hervorheben. Ohne Sie wäre ich heute nicht das was ich bin. Ich verdanke ihr eine wunderbare Zeit, in der sie mich durch dick und dünn begleitet hat und in allen Situationen für mich da war.

„Keiner ist so verrückt, dass er nicht einen noch Verrückteren fände, der ihn versteht.“ (Heinrich Heine)

13 CURRICULUM VITAE

VORNAMEN: CHRISTIAN, ANDREAS
FAMILIENNAME: SCHMITTINGER
GEBURTSTAG: 25.OKTOBER 1973
GEBURTSORT: AUGSBURG, BAYERN
NATIONALITÄT: DEUTSCH

VATER:
GÜNTHER, REINHOLD SCHMITTINGER

MUTTER:
ERIKA, SIEGLINDE SCHMITTINGER
GEB. JAUDT

SCHULISCHE AUSBILDUNG:

1980 – 1984	VOLKSSCHULE GESSERTSHAUSEN
1984 –1993	JUSTUS-VON-LIEBIG GYMNASIUM, NEUSÄß
AUG. 1993	ABITUR

MEDIZINISCHE AUSBILDUNG:

AUG. 1993 – OKT. 1994	ZIVILDIENT BEIM BAYERISCHEN ROTEN KREUZ, RETTUNGS- UND NOTARZTDIENST, AUSBILDUNG ZUM RETTUNGSDIENSTHELPER
OKT. 1994 – MÄRZ 1995	AUSBILDUNG ZUM RETTUNGSSANITÄTER SEITHER REGELMÄßIG EHRENAMTLICH TÄTIG
NOV. 1994 – AUG. 2000	TIERMEDIZINSTUDIUM AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
NOV. 1998 – AUG. 2000	MEDIZINSTUDIUM AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN ALS GASTHÖRER (NICHT IMMATRIKULIERT)
APRIL 1999 – JUNI 1999	TIERMEDIZINSTUDIUM AM COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE TEXAS A&M UNIVERSITY, USA
AUG. 2000	III. STAATSEXAMEN IN DER TIERMEDIZIN UND APPROBATION ZUM TIERARZT
SEIT OKT. 2000	TIERMEDIZINISCHE DISSERTATION AN DER

UNIV.-KLINIK FÜR ANAESTHESIE UND
ALLG. INTENSIVMEDIZIN SOWIE
MEDIZINSTUDIUM AN DER
LEOPOLD-FRANZENS-UNIVERSITÄT
INNSBRUCK , ÖSTERREICH

SEPT. 2001 –
VORAUSS. 2005

WISSENSCHAFTLICHE MITARBEIT AN DER
UNIV.-KLINIK FÜR ANÄSTHESIE UND
ALLG. INTENSIVMEDIZIN, INNSBRUCK, ÖSTERREICH