

Universität Ulm
Abteilung Kardioanästhesiologie
Kommissarischer Leiter: Priv.-Doz. Dr. Uwe Schirmer

in Zusammenarbeit mit der

Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Klinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin
Vorstand: Prof. Dr. Karl-H. Lindner

**Vasopressin zur Therapie
eines penetrierenden Lebertraumas mit
unkontrolliertem hämorrhagischem Schock
im Tiermodell**

Dissertation

zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von

Daniel Pressmar

geboren in Geislingen an der Steige

2003

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD. Dr. med. Uwe Schirmer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Wenzel

Tag der Promotion: 24. November 2005

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
2. EINLEITUNG	6
2.1. LEBERTRAUMA UND HÄMORRHAGISCHER SCHOCK – EIN FALLBEISPIEL	6
2.2. EPIDEMIOLOGIE DES LEBERTRAUMAS	7
2.3. HÄMORRHAGISCHER SCHOCK	8
2.4. VOLUMENTHERAPIE	11
2.5. VASOPRESSOREN	14
2.6. HYPOTHESE UND ZIELSETZUNG	17
3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1. TIERVERSUCHE IN DER FORSCHUNG	18
3.2. DAS SCHWEIN ALS VERSUCHSTIER	19
3.3. PRÄMEDIKATION UND NARKOSE	20
3.4. GEWINNUNG DER VOLLBLUTKONSERVEN	23
3.5. CHIRURGISCHE PRÄPARATION	24
3.6. MESSUNGEN UND DATENAUFZEICHNUNGEN	25
3.7. VERSUCHSPROTOKOLL	26
3.8. STATISTISCHE ANALYSE	30
4. ERGEBNISSE	32
5. DISKUSSION	36
5.1. FLÜSSIGKEITSTHERAPIE	36
5.2. VASOPRESSOREN	43
5.3. LANGZEITÜBERLEBEN	47
5.4. EINSCHRÄNKUNGEN	49
5.5. SCHLUSSFOLGERUNG	49
6. ZUSAMMENFASSUNG	51
7. LITERATURVERZEICHNIS	53
8. DANKSAGUNG	64
9. LEBENS LAUF	66

1. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon/Vasopressin
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BV	Blutverlust
Ca²⁺	Kalzium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Zyklisches Guanidinmonophosphat
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CPR	Cardio-Pulmonalen Reanimation
ETCO₂	Endexpiratorisches Kohlendioxidkonzentration
GPT	Guanosintriphosphat
Hb	Hämoglobinkonzentration
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
I.E.	Internationale Einheiten
IP₃	Inosit-1,4,5-triphosphat
KD	Kilo Dalton
KG	Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
NO	Stickstoffmonoxid
NS	Nicht signifikant
O₂	Sauerstoff
PaCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck arteriell
PaO₂	Sauerstoffpartialdruck arteriell
RR	Blutdruck
vs.	versus
ZVD	Zentraler Venendruck

2. Einleitung

2.1. Lebertrauma und hämorrhagischer Schock – ein Fallbeispiel

Ein Landwirt kommt beim Arbeiten in steilem Gelände mit seinem Traktor ins Rutschen und schlittert gegen einen Baum. Da er nicht angegurtet war, prallt er mit dem Oberbauch gegen das Lenkrad. Über ein Mobiltelefon ruft der Mann um Hilfe. Der Rettungswagen trifft 12 Minuten nach Eingang des Notrufes an der Unfallstelle ein.

Die Besatzung findet den Patienten neben dem Traktor liegend vor. Er ist ansprechbar, klagt über starke Bauchschmerzen, ist blass und kaltschweißig. Initial messen die Rettungsassistenten einen Puls von 116/min und einen Blutdruck von 85/60 mm Hg. Die Rettungsassistenten fordern mit der Verdachtsdiagnose „hypovolämischer Schock“ bei stumpfem Bauchtrauma den Notarzt nach, legen eine großlumige Venenverweilkanüle, infundieren physiologische Kochsalzlösung und verabreichen Sauerstoff. Beim Eintreffen des Notarztes war der Blutdruck weiter gefallen und das Abdomen imponierte bretthart. Der Notarzt legt eine weitere große Venenverweilkanüle und über die beiden Zugänge werden mittels Druckinfusion kristalloide und kolloidale Volumenersatzlösungen verabreicht. Der Patient wird vom Notarzt intubiert und kontrolliert beatmet. Anschließend wird er mit Sonderrechten in die nächste Klinik, eine Klinik der Maximalversorgung, gebracht und dort im Schockraum vorangemeldet, den er 58 Minuten nach Eingang des Notrufs mit einer Herzfrequenz von 136/min und einem peripher nicht mehr messbaren Blutdruck erreicht. Bis zur Übernahme durch das Team im Schockraum hat der Patient bereits 2500 ml kristalloide und 1500 ml kolloidale Infusionslösungen erhalten.

Im Schockraum wird ein Large-Bore-Katheter in die Vena jugularis interna, eine Kanüle in die Arteria radialis gelegt und die Volumentherapie fortgesetzt. Zusätzlich erhält der Patient sofort eine große Anzahl ungekreuzter Erythrozytenkonzentrate und Frischplasma. Sonographisch findet sich viel freie Flüssigkeit im Bauchraum. Auch durch Katecholamine lässt sich der Blutdruck nicht steigern und noch im Schockraum erleidet der Patient einen Herz-Kreislaufstillstand. Unter Reanimation kommt der Patient in den Operationsaal zur Notfallaparotomie, wo sich intraoperativ ein 5 cm langer Parenchymeinriss der Leber zeigt. Nach chirurgischer Versorgung der Leberverletzung lässt sich der Kreislauf unter weiterer massiver Transfusion von Blutprodukten stabilisieren. Der Patient verstirbt zwei Tage später auf der Intensivstation im Multiorganversagen nach hämorrhagischem Schock.

2. Einleitung

Der hier geschilderte Fall ist eine typische Form von Unfallmechanismen, die zu einem stumpfen Bauchtrauma mit Verletzung der Leber führen. Bei Unfällen im Verkehr oder im Freizeitbereich, bei Schuss- und Stichverletzungen nach Gewalttaten oder auch bei Kriegsverletzungen kann die Leber verletzt werden und die Patienten, als Folge des großen Blutverlustes, einen schweren hämorrhagischen Schock erleiden. Obwohl glücklicherweise nicht jede Leberverletzung nach einem Bauchtrauma so tragisch verläuft, sind bei der Durchsicht von Schockraumprotokollen einige Fälle aufgefallen, die im klinischen Verlauf diesem sehr ähnlich waren.

Die Patienten verbluten häufig, bevor eine chirurgische Versorgung der Leber stattfinden kann. Selbst wenn die Patienten rechtzeitig in eine Klinik mit den entsprechenden Möglichkeiten der Maximalversorgung gelangen, ist das Risiko an den Folgen der Leberverletzung zu versterben, hoch. Viele Verletzte versterben an den Spätfolgen des hämorrhagischen Schocks.

Traumatische Verletzungen sind die häufigste Todesursache bei Menschen unter 45 Jahren und es scheint, als würden die Zahlen in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen. Unglücklicherweise haben sich die Überlebenschancen in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant verbessert [10].

2.2. Epidemiologie des Lebertraumas

Das Trauma ist in der westlichen Welt die führende Todesursache in der Altersgruppe bis zu 45 Jahre. Bei einer Studie zum Polytrauma zeigte sich, dass in den ersten Stunden nach dem Trauma gleich viele Patienten an einem Abdominaltrauma wie an einem Schädel-Hirn-Trauma versterben [71].

In der Häufigkeit der Organverletzungen bei Bauchtraumata steht die Leber, nach der Milz, an zweiter Stelle; Leberverletzungen kommen allerdings nur selten isoliert vor [37, 77]. In Deutschland und Mitteleuropa sind 90% der Leberverletzungen durch stumpfe Bauchtraumen bedingt, und nur 10% durch penetrierende Verletzungen; der Verkehrsunfall ist die häufigste Ursache für das Lebertrauma. In den USA ist das Verhältnis nahezu umgekehrt [10, 34, 71, 87]. Bei einer Studie aus Ulm hatten 38% der Patienten bei Verletzungen mit Beteiligung der Leber ein schweres Lebertrauma. Sechzehn Prozent der Patienten sind an den Folgen der Leberverletzung verstorben, wobei 3% infolge des schweren Lebertraumas vor der chirurgischen Versorgung verbluteten. Das Ausmaß der Leberverletzung, und die große Gefahr des hämorrhagischen Schocks zeigen folgende Zahlen:

2. Einleitung

Bei Klinikaufnahme war bei 35% der systolische Blutdruck unter 90 mm Hg, 27% waren kreislaufinstabil und bei 10% war der Blutdruck bereits nicht mehr messbar [87]. Wenn Patienten im Rahmen einer Leberverletzung versterben, dann meist an den Folgen des hämorrhagischen Schocks [19, 34].

Das Lebertrauma ist nach wie vor eine ernstzunehmende Verletzung, die häufig mit erheblichen Blutverlusten und dadurch entstehenden Schockzuständen verbunden ist. Trotz verbesserter Intensivtherapie und vieler neuer Erkenntnisse in der Schockbehandlung stellt die Leberverletzung weiterhin eine lebensgefährliche Situation mit hoher Letalität dar. Die Hauptursachen hierfür sind der erhebliche Blutverlust mit akutem hämorrhagischem Schock und den daraus resultierenden Schockfolgen, sowie die schwierige operative Versorgung komplizierter Leberverletzungen.

2.3. Hämorrhagischer Schock

2.3.1. Pathophysiologie des Schocks

Der Schock ist ein generalisiertes Kreislaufversagen mit Störung der Mikrozirkulation in den terminalen Gefäßen. Es kommt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung. Die Folge ist ein durch die Minderversorgung bedingter Zellschaden bis hin zum Zelluntergang. Jeder Schock ist eine lebensbedrohliche Situation, wobei man verschiedene Formen, so zum Beispiel den hämorrhagischen, den kardiogenen oder den septisch-toxischen Schock, unterscheiden kann. Die Einteilung erfolgt nach der Ätiologie des Schocks. Der hämorrhagische Schock entsteht durch massiven Blutverlust bei traumatischen Verletzungen, Blutungen (zum Beispiel gastrointestinale Blutungen, Gefäßrupturen, Tumorblutungen) oder im Rahmen von Blutverlust durch Operationen. Im Verlauf des Schocks lassen sich zwei Schockstadien abgrenzen: das reversible Schockstadium und das irreversible Schockstadium.

Im reversiblen Schockstadium setzt der Körper zahlreiche, im folgenden aufgeführte, Kompensationsmechanismen in Gang. Wegen der akuten Hypovolämie kommt es zu einem reduzierten venösen Rückstrom des Blutes zum Herzen und dadurch zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens mit Blutdruckabfall. Eine Stimulation von zentralen und peripheren Barorezeptoren führt zur sympathoadrenergen Gegenregulation, was einerseits eine Erhöhung des Sympathikotonus, andererseits eine verstärkte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark bewirkt. Durch eine überwiegend über α -

2. Einleitung

Adrenozeptoren vermittelte, arterielle Vasokonstriktion, hauptsächlich der Haut, der Splanchnikusgebiete und der Nieren, kommt es zur Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens mit einer Zentralisation des Kreislaufes, bei der sich die Durchblutung auf die Vitalorgane Herz und Gehirn beschränkt. Durch die Minderdurchblutung der Nieren wird über den juxtaglomerulären Apparat das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, wodurch auf der einen Seite über Angiotensin II die adrenerge Vasokonstriktion verstärkt wird, auf der anderen Seite aber die Sekretion von Aldosteron zu einer vermehrten Rückresorption von Natrium und Wasser aus dem Tubulussystem der Nieren führt. Aus dem Herzvorhof wird vermindert atriales natriuretisches Peptid freigesetzt und der Hypophysenlappen sezerniert vermehrt Antidiuretisches Hormon mit dem Ziel, das Blutvolumen wieder aufzufüllen. Durch diese Kompensationsreaktionen kann ein akuter Blutverlust bis zu einem Viertel des gesamten Blutvolumens ausgeglichen und der Kreislauf stabil gehalten werden.

Falls die aufgeführten Kompensationsmechanismen nicht ausreichen, um den Kreislauf zu stabilisieren, kommt es bei anhaltendem Schock zur Unterversorgung der Organe mit einer hypoxischen Schädigung; Die Folge ist der irreversible Schock. Auf der einen Seite verursacht die Minderperfusion ein Nachlassen des arteriellen Widerstands, auf der anderen Seite hypoxische Endothelschäden mit einer Steigerung der Gefäßwandpermeabilität. Eine weitere metabolische Störung, die sich aus der Hypoxie ergibt, ist die Azidose. Sie entsteht durch das Abfallprodukt Laktat der anaeroben Glykolyse, welche versucht, den ATP-Mangel auszugleichen. Der Ausfall der ATP-abhängigen Pumpsysteme führt in den hypoxischen Zellen zu einer Verlagerung von Natrium und Wasser in die Zelle (hydropische Schwellung) und Kalium aus der Zelle ins Interstitium und Blut (Hyperkaliämie). Am Ende führt der Sauerstoffmangel zu Zellnekrosen. Durch die hypoxische Schädigung von Endothel und Gewebe werden Thromboplastin und lysosomale Enzyme ins Blut freigesetzt. Über die Aktivierung des Komplement- und Kininsystems wird die Exsudation und Vasodilatation noch verstärkt. Thromboplastin fördert die Plättchenaggregation und dadurch die disseminierte intravasale Gerinnung, wodurch es nach der Aktivierung der Gerinnungskaskade durch Thromboplastin zu zahlreichen Thromben in der Gefäßendstrombahn der Organe kommt. Die Gerinnungsfaktoren werden verbraucht und es kann im Schock zu schweren diffusen Blutungen kommen. Die Gewebeschädigung wird durch eine leukozytäre Entzündung, die durch die Endothelschädigung hervorgerufen wird, noch weiter verstärkt. Durch die oben angeführten Mechanismen kommt es schließlich zu schweren ischämischen Organschädigungen und schließlich zum Tod des Patienten im irreversiblen Schock bei

2. Einleitung

Multiorganversagen. Bei allen Organen ist das Ausmaß der Schädigung von der Dauer und Schwere des Schocks abhängig [16].

2.3.2. Klinisches Bild

Klinisch zeigt sich der Schock durch einen Blutdruckabfall unter 90 mm Hg systolisch, das bedeutet, dass in der Peripherie der Puls nur noch „fadenförmig“ zu tasten ist. Durch Kompensation kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Wegen der, durch die Sympathikusaktivierung hervorgerufenen, verminderten Durchblutung von Haut und Muskulatur, kommt es bei Patienten im Schock zu Hautblässe und Kaltschweißigkeit mit peripherer Zyanose. Durch den vermehrten Anfall von sauren Stoffwechselendprodukten zeigen die Patienten eine Hyperventilation zur Kompensation der metabolischen Azidose. Sinkt der arterielle Mitteldruck unter 60 mm Hg, kommt es in Folge einer renalen Minderperfusion zur Oligurie oder sogar zur Anurie. Durch die zerebrale Mangelversorgung können Agitiertheit bis zur Bewusstseinstörung auftreten. Zur initialen klinischen Beurteilung des hämorrhagischen Schocks dienen das Ausmaß der Tachykardie und des systolischen Blutdrucks, sowie das Verhältnis der beiden Größen zueinander, der sogenannte Schockindex [2] [Abbildung 1]. Bei Werten um 0,5 besteht kein Schock, um 1 liegt ein mäßiger Schock vor, über 1,5 ein schwerer Schock. Es ist allerdings lediglich eine grobe Einschätzung über das Ausmaß des Schocks möglich. Wichtig für den Verlauf und zur Beurteilung des Blutverlustes sind die Hämoglobinkonzentration (Hb) und der Hämatokrit (Hk). Aufschluss über die Volumensituation des Körpers kann der zentrale Venendruck (ZVD) geben.

Beim hämorrhagischen Schock können schon erhebliche Blutverluste vorliegen, bevor das klinische Bild des Schocks deutlich in Erscheinung tritt. Die Ursache dafür liegt darin, dass der Körper einen Blutverlust so lange wie möglich durch Erhöhung des Gefäßtonus und Anstieg der Herzfrequenz zu kompensieren versucht [50].

$$\text{Schockindex} = \frac{\text{Herzfrequenz}}{\text{systolischer Blutdruck}}$$

zum Beispiel $\frac{60}{120} = 0,5$

→ kein Schock

Abbildung 1: Schockindex

2.4. Volumentherapie

Die Anfänge der intravasalen Volumentherapie gehen bis ins Jahr 1831 zurück. Seither ist die Punktionstechnik und die Zusammensetzung der Infusionslösungen immer weiter verbessert worden und heute sind eine Vielzahl von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen im klinischen Einsatz, und die Entwicklung ist bis heute noch nicht abgeschlossen [38].

2.4.1. Pharmakologie der Infusionslösungen

Kristalloide Lösungen

Kristalloide Infusionslösungen wie Ringer-Laktat oder Vollelektrolyt-Lösung enthalten keine Makromoleküle und werden deshalb nicht in den Gefäßen fixiert, sondern verteilen sich in kürzester Zeit auf den gesamten Extrazellulärraum. Um den gleichen Volumeneffekt wie bei kolloidalen Lösungen zu erzielen, wird deshalb ungefähr die vierfache Menge an kristalloiden Lösungen benötigt [44]. Glucoselösungen sind als Volumenersatz ungeeignet, da sie sich gleichmäßig im gesamten Körper, also auch dem Intrazellulärraum, verteilen.

Hyperosmolar-hyperonkotische Lösungen, z.B. 7,5 % -iges NaCl mit Dextran oder Hydroxyethylstärke (HES), zielen durch den Aufbau eines hohen osmotisch-onkotischen Gradienten auf die rasche Mobilisierung von Flüssigkeit aus dem Interstitium. Sie dienen deshalb zur Initialtherapie eines schweren Volumenmangels. Voraussetzung ist allerdings ein vorher guter Hydrationszustand des Patienten. Eine anschließende konventionelle Volumentherapie ist unverzichtbar.

Kolloidale Lösungen

Künstliche Kolloid-Lösungen gibt es auf der Basis von Gelatine, Dextran oder Hydroxyethylstärke. Das Kolloid muss einerseits biologisch indifferent sein und wieder aus dem Organismus eliminiert werden können. Andererseits aber auch so lange in der Blutbahn bleiben, um eine genügend lange Kreislauffüllung zu gewährleisten. Bisher gibt es noch keine kolloidalen Lösungen, die völlig frei von Nebenwirkungen sind; Die häufigste unerwünschte Wirkung bei der Applikation von kolloidalen Lösungen ist die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion [61].

HES ist ein aus natürlicher Stärke abgeleitetes Polysaccharid und ist das derzeit in Europa klinisch bevorzugte künstliche Kolloid. Durch Variationen in Molekülgröße, Konzentration und der Konfiguration der Hydroxyethylgruppen gibt es eine große Anzahl

2. Einleitung

klinisch verfügbarer Lösungen [Abbildung 2]. In der Therapie des akuten Volumenmangels kommen zwei zur Anwendung: Einmal 6% -iges HES 200/0,5, das einen maximalen Volumeneffekt von 100% hat. Es kommt dadurch zur kurzfristigen initialen Volumenexpansion weshalb es zum mittelfristigen normovolämen Volumenersatz bei allen Formen der Hypovolämie geeignet ist. Zehnprozentiges HES 200/0,5 ist eine deutlich hyperonkotische Lösung mit einem maximalen Volumeneffekt von 150%. Wegen des ausgeprägten Effekts als Plasmaexpander ist diese Lösung zur mittelfristigen Therapie einer schweren Hypovolämie, z.B. im Rettungsdienst bei Polytraumatisierten, geeignet. Allerdings muss anschließend das interstitielle Flüssigkeitsdefizit wieder ausgeglichen werden. HES wird durch die α -Amylase im Serum aufgespalten und ab einem Molekulargewicht kleiner 60 Kilo Dalton (KD) renal ausgeschieden. Bei HES kommt es zu Störungen der plasmatischen und zellulären Gerinnung, allerdings fast ausschließlich bei Präparaten mit einem Molekulargewicht größer als 200 KD [1].

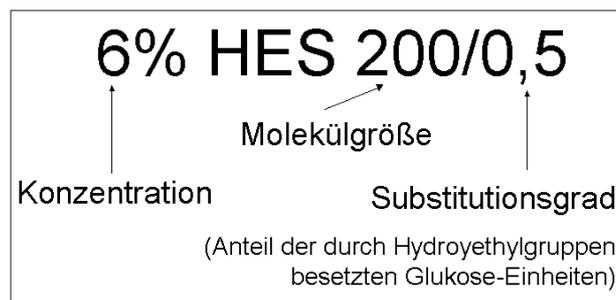


Abbildung 2: Bezeichnung Hydroxyethylstärke

2.4.2. Therapie und Volumentherapie des hämorrhagischen Schocks

Zu den Basismaßnahmen gehört die Ursachenbekämpfung, die Verhinderung weiterer Blutverluste durch Maßnahmen zur Blutstillung, wobei dies leider nur bei sichtbaren, äußeren Blutungen möglich ist. Durch die entsprechende Lagerung, Hochstellen der Beine oder Kopf-Tief-Lage, kann die kardiale Vorlast erhöht werden. Durch die Gabe von Sauerstoff soll die Sauerstoffsättigung der Erythrozyten angehoben werden.

Entscheidend in der Therapie des hämorrhagischen Schocks ist die frühzeitige Volumengabe. Bei jungen, gesunden Patienten können laut Richtlinien der American Society of Anesthesiologists [6] Volumenverluste bis 30% adäquat mit kristalloiden Volumenersatzlösungen behandelt werden. Daher verwendet man im amerikanischen Raum fast ausschließlich kristalloide Infusionslösungen zur Therapie, während im europäischen

2. Einleitung

Raum die Verwendung von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen kombiniert empfohlen wird.

Kristalloide Infusionslösungen sollten nur zusammen mit kolloidalen Infusionslösungen im Verhältnis 1:1 angewandt werden, da bei alleiniger Anwendung von Kristalloiden zur Volumentherapie die Gefahr von Ödemen gegeben ist [1, 44].

Als primäres Volumenersatzmittel ist 10% -iges HES 200/0,5 wegen seines hypervolämischen Effektes besonders gut geeignet. Präklinisch erfolgt die Dosierung nach Wirkung. Eine weitere konventionelle Volumentherapie ist anschließend unverzichtbar, um das interstitielle Defizit wieder auszugleichen. Nach initialer Stabilisierung ist anschließend ein Übergang zu Gelatine-Lösungen sinnvoll, um die durch den Schock induzierte Störung der Hämostase nicht noch zu verstärken. Nach Klinikaufnahme ist zusätzlich der Einsatz von Blutkomponenten sinnvoll. Bei der Therapie kann der Einsatz von verschiedenen Volumenersatzlösungen nach einem Stufenkonzept [Abbildung 3] erfolgen [1].

Außer der Gabe von Volumen können bei schwerem Schock Vasopressoren zur Therapie eingesetzt werden.

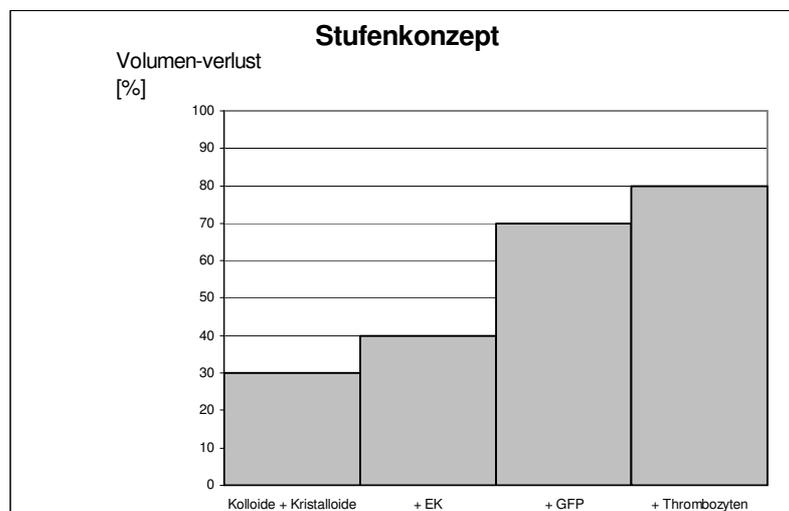


Abbildung 3: Stufenkonzept zur Volumentherapie [1]

(EK: Erythrozytenkonzentrat; GFP: gefrorenes Frischplasma)

2.5. Vasopressoren

2.5.1. Vasopressoren bei der Schocktherapie

Wenn die Gabe von Volumen nicht ausreicht, und der systolische Blutdruck trotz einer adäquaten Volumentherapie nur unzureichend ansteigt, sollten zur weiteren präklinischen Schocktherapie Katecholamine eingesetzt werden. Verwendet werden Substanzen mit einer überwiegend α -adrenergen Wirkung. Unter Reanimationsbedingungen soll Adrenalin als Mittel der Wahl angewendet werden [7, 8, 63]. Auf der Suche nach Alternativen zur Pharmakotherapie des Herz-Kreislauf-Stillstands stieß man auf das körpereigene Hormon Vasopressin (ADH), als ebenfalls sehr effektiven Vasopressor, was im Folgenden vorgestellt werden soll.

2.5.2. Vasopressin

Grundlagen

Vasopressin (= antidiuretisches Hormon, ADH, Adiuretin) [Abbildung 4] ist ein Peptid, das aus neun Aminosäuren aufgebaut ist. ADH besitzt einen Ring, der aus sechs Aminosäuren besteht und durch Cysteinreste an den Positionen 1 und 6 geschlossen wird. Diese Disulfidbrücke ist notwendig für die biologische Aktivität des Hormons. Gebildet wird das Vasopressin hauptsächlich im Nucleus supraopticus aber auch in den paraventriculären Kerngebieten des Hypothalamus. Nach Bindung an ein Transportprotein, das Neurophysin, wird das Hormon über den Traktus supraopticus paraventricularis zu den Nervenendigungen im Hypophysenhinterlappen, der Neurohypophyse, transportiert. Das Überwinden dieser Strecke nimmt mehrere Tage in Anspruch. Durch eine Stimulation des Hypothalamus kann das noch an Neurophysin gebundene Vasopressin unmittelbar aus den sekretorischen Nervenendigungen der Neurohypophyse in das umliegende Kapillarsystem mittels Exozytose freigesetzt werden [41]. 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. Hyperosmolarität der extrazellulären Flüssigkeit, hypovolämische Zustände oder aber ein Absinken des arteriellen Blutdrucks führen folglich zur Ausschüttung von Vasopressin in den systemischen Kreislauf [20].

Vasopressin liegt beim Menschen und beim Nagetier als Arginin-Vasopressin, beim Schwein sowie beim Känguru als Lysin-Vasopressin vor. Es unterscheidet sich jeweils durch

2. Einleitung

den Austausch einer einzigen Aminosäure an Position 8 [20]. Typischerweise besitzt Vasopressin 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 [59].

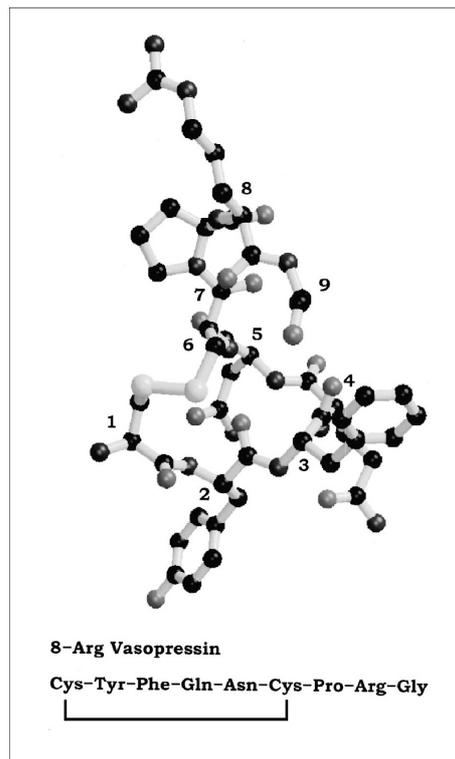


Abbildung 4: Strukturformel von 8-Arginin Vasopressin [102]

Aufbau aus 9 Aminosäuren (Cys: Cystein (1+6); Tyr: Tyrosin (2);

Phe: Phenylalanin (3); Gln: Glutamin (4); Asn: Asparagin (5);

Pro: Prolin (7); Arg: Arginin (8); Gly:Glycin (9))

Wirkungsmechanismus

Es sind für unterschiedliche physiologische Effekte, bei unterschiedlichen Zielorganen, und Dosisbereichen Vasopressin-Rezeptoren identifiziert worden. Vasopressin-Rezeptoren einer Unterklasse (V_1 -Rezeptoren) finden sich an der glatten Gefäßmuskulatur, an Hepatocyten, Thrombocyten, im Gehirn, im Testis und in den Mesangiumzellen. V_{1a} -Rezeptor-Subtypen sind lokalisiert an Blutgefäßen und Hepatocyten [51, 62]. V_{1b} -Rezeptoren befinden sich im Hypophysenvorderlappen (ACTH-Freisetzung). Beide Rezeptor-Subtypen

2. Einleitung

agieren über Phosphoinositol, beziehungsweise über den Guanidintriphosphat (GTP)-Weg [101]. V_2 -Rezeptoren findet man in den Nieren-Tubuli und den Sammelrohren. Sie agieren über Adenylatcyclase und G-Protein und dienen der Steuerung der Antidiurese.

Der aktivierte V_1 -Rezeptor stimuliert die Phospholipase C, welche Phosphatidylinosit-4,5-diphosphat in diacyliertes Glycerin und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) spaltet. So entstehen zwei second messenger. Diacylglycerin verbleibt in der Membran und stimuliert die Proteinkinase C. IP_3 setzt aus dem endoplasmatischen Retikulum Ca^{2+} frei. Proteinkinase C, die spezifische Zielproteine phosphoryliert, und Ca^{2+} tragen die Reaktionsketten weiter. V_2 -Rezeptoren findet man in der Niere. Der aktivierte Rezeptor stimuliert die Adenylatcyclase. Dadurch wird mehr zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet [92, 100]. Es kommt unter anderem zu einer Erhöhung der Durchlässigkeit der Sammelrohre für Wasser. Darüber hinaus wird eine V_1 -Rezeptor vermittelte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) als ursächlich für eine selektive Vasodilatation zerebraler und auch pulmodaler Gefäße diskutiert [32]. Auch vasokonstriktorische Effekte im Bereich der Koronararterien sind nachgewiesen [110]. Vasopressin hat unterschiedliche Einflüsse auf das sympathische Nervensystem. Es führt direkt zu einer erhöhten vasopressorischen Wirkung der Katecholamine [11] und bewirkt eine Inhibition des Baroreflexzentrums [27].

Das Prinzip der Erhöhung des koronaren Perfusionsdrucks während der CPR entspricht dem der adrenergen Vasopressoren. Allerdings unterscheidet es sich hinsichtlich des Angriffspunktes auf Rezeptorebene. Durch Bindung an die V_1 -Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur kommt es zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes. Der arterielle Druck steigt an, bei unverändertem rechtsatrialen Druck kommt es zu einem Anstieg des koronaren Perfusionsdrucks und damit zu einer Verbesserung des myokardialen und zerebralen Blutflusses.

Der physiologische Vasopressin-Plasma-Spiegel liegt etwa bei 3 pg/ml [39]. Ein Abfall des Vasopressin-Spiegels im Plasma bis auf unter 1 pg/ml führt zu einer maximalen Ausscheidung von Wasser im Urin, wohingegen schon bei Injektion von 2 Nanogramm bei Vasopressin eine ausgeprägte Antidiurese zu beobachten ist [41]. Allerdings wird auch bei Plasmaspiegeln, die um das Vier- bis Fünffache über der Norm liegen, nur die antidiuretische, nicht aber die vasopressorische Wirkung beobachtet. Als Schwellenwert für einen eindeutigen Kreislaufeffekt wird ein Schwellenwert von 16 pg/ml postuliert [67]. Dennoch ist auch bei physiologischen Plasmakonzentrationen ein gewisser Vasopressor-Effekt vorhanden, der vermutlich für die Orthostaseregulation eine wesentliche Rolle spielt [59]. Für die Stabilisierung des Kreislaufs gewinnt Vasopressin also hauptsächlich dann an Bedeutung,

wenn der Blutdruck in kritische Bereiche abgefallen ist, beispielsweise bei Hypovolämie. Dabei können Vasopressin-Konzentrationen im Plasma erreicht werden, die um das bis zu Tausendfache über der Norm liegen [33].

2.6. Hypothese und Zielsetzung

Obwohl eine forcierte Flüssigkeitsgabe in vielen Fällen lebensrettend sein kann, gibt es in der Literatur viele Hinweise, dass bei nicht stillbaren Blutungen eine zurückhaltende Flüssigkeitstherapie bis zur chirurgischen Versorgung von Vorteil sein kann. So hatten Patienten mit stumpfen Bauchtraumen bessere Überlebenschancen, wenn der Blutdruck zunächst nicht gesteigert wurde [15]. Falls der Blutdruck nicht mehr messbar ist, und die pulslose elektrische Aktivität unmittelbar bevorsteht, werden Vasopressoren angewendet, um den Herzstillstand abzuwenden. Entsprechend den Richtlinien des European Resuscitation Council und der American Heart Association [7, 8] soll in diesem Fall Adrenalin angewendet werden. Die Effektivität der Gabe von Adrenalin wurde aber in Frage gestellt [29, 48, 72]. Im Gegensatz dazu konnten gute vasokonstriktorische Effekte von Vasopressin in der irreversiblen Phase des volumen- und catecholaminresistenten hämorrhagischen Schocks gezeigt werden, so dass vermutet werden kann, dass Vasopressin eine alternative zur Therapie des hypovolämen Herz-Kreislaufstillstandes sein könnte [108].

In dieser Arbeit soll der Effekt von Vasopressin gegenüber der Gabe von Volumen als Therapie beim schweren, dekompenzierten, hämorrhagischen Schock nach einem Lebertrauma am Schweinmodell untersucht werden. Das Ziel des Versuches war das Langzeitüberleben der Versuchstiere ohne neurologische Defizite über die Dauer von einer Woche. Verglichen wurde die Gabe von Vasopressin mit der kombinierten Gabe aus kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen und der Gabe eines Placebos aus Kochsalzlösung. Die Kochsalzplacebogabe erfolgte in gleicher Darreichung und Menge wie die Vasopressingabe. Die Nullhypothese war, dass zwischen der Gabe von Vasopressin, Volumen und Placebo kein Unterschied im Bezug auf die Zielgröße besteht.

3. Material und Methoden

3.1. Tierversuche in der 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. Im 17. Jahrhundert wurden Tierversuchen nur ein geringer Stellenwert beigemessen. Aber nicht etwa aufgrund des ethischen Aspektes des Tierleidens, sondern vielmehr durch die Ansicht, Tierversuche seien eines Gelehrten nicht würdig und der ablehnenden Haltung gegenüber Neuerungen in der Wissenschaft. Im 18. Jahrhundert wurden Tierversuche unter dem Gesichtspunkt der Grausamkeit völlig abgelehnt.

Erst Mitte des 19. Jahrhunderts standen Anästhetika zur Verfügung. Dies führte zusammen mit dem Durchbruch der wissenschaftlichen Medizin im 19. Jahrhundert dazu, dass die Anzahl der Tierversuche sprunghaft angestiegen ist. Vor der Anwendung eines Medikaments wurden schon damals aus ethischen und medizinischen Gründen Tierversuche durchgeführt und später sogar gesetzlich vorgeschrieben. Verschärfte Vorschriften zur Prüfung von Arzneimitteln und der Verträglichkeit von Kosmetika und Haushaltsprodukten wurden im 20. Jahrhundert durchgesetzt. Dies führte dazu, dass sich das Thema Tierversuche in den 80er Jahren in Deutschland zu einem Reizthema entwickelte. Mehr als jeder zweite Bundesbürger lehnte 1987 jegliche Art von Tierversuchen ab [78]. Es wurde der Ruf nach Alternativmethoden und der Abschaffung bzw. Reduzierung von Tierversuchen laut. Dies hatte eine genauere Prüfung der Antragsstellung und der Tierversuchsgenehmigung durch Ethikkommissionen und Tierschutzbeauftragte vor dem Hintergrund des 1986 geänderten Tierschutzgesetzes zur Folge [103]. In Deutschland dürfen in Übereinstimmung mit dem geänderten Tierschutzgesetz Versuche an lebenden Tieren nur in wissenschaftlichen Institutionen vorgenommen werden, denen von der zuständigen Landesbehörde dafür die Erlaubnis erteilt worden ist. Voraussetzungen für die Genehmigung sind die Fachausbildung und Zuverlässigkeit des wissenschaftlichen Leiters, eine geeignete Einrichtung für die Durchführung und die Gewähr für gute Unterbringung und Pflege der Versuchstiere. Die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften wird durch die jeweilige Landesbehörde überwacht.

Aufgrund neuer Entwicklungen im Bereich der Computersimulation, durch In-vitro-Techniken wie Messungen an isolierten Organen, Organteilen oder Gewebe- und Zellkulturen sowie molekular- und mikrobiologische Methoden zur Erstellung von Datenbanken über bereits durchgeführte Experimente ist die Zahl der Tierversuche bis heute stark rückläufig.

Trotz zahlreicher Alternativen hat der Tierversuch seine Daseinsberechtigung noch nicht völlig 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. Löscher und Marquart konnten durch ihre Untersuchungen zeigen, 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 [60].

In der Herz-Kreislauf-Forschung hängt die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den tierexperimentellen Untersuchungen stark vom verwendeten Versuchstier ab. Das Ziel im allgemeinen, wie auch im hier beschriebenen Versuch, ist daher, ein Kreislaufmodell zu entwickeln, das dem Menschen so ähnlich wie möglich ist.

3.2. Das Schwein als Versuchstier

Für dieses Modell wurde das Schwein als Versuchstier gewählt. Schweine werden in zunehmendem Maße als Modell humaner Krankheiten, physiologischer Vorgänge und pathophysiologischer Verhältnisse eingesetzt. Zahlreiche Forschungsprojekte, bei denen Schweine als Tiermodell eingesetzt werden, vor allem bei kardiovaskulären Fragestellungen und in der Reanimationsforschung, zeigen zum Teil eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Humanmedizin und sind sowohl in der biomedizinischen als auch in der angewandten Forschung eine wertvolle Ressource [3]. Das Hausschwein im Tierversuch zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass das Herz-Kreislauf-System des Schweins dem Herz-Kreislauf-System und Kreislaufverhalten des Menschen am ähnlichsten ist. Insbesondere weisen Schweine mit einem Körpergewicht von ca. 30 – 40 kg ein vergleichbares Verhältnis von Herzgröße zu Körpergewicht wie der Mensch auf [42]. Somit können Versuchsergebnisse leichter auf klinische Studien übertragen werden. Anhand einer tierexperimentellen Untersuchung an Hunden konnte gezeigt werden, dass diese Tiere in Relation zu ihrem Körpergewicht wesentlich schwerere Herzen als Schweine haben [45]. Insbesondere für eine Übertragung der Hämodynamik auf den Menschen sind daher Hunde

als Versuchstierart nur eingeschränkt geeignet. Auch unter elektrophysiologischen Gesichtspunkten erscheinen Schweine dem menschlichen Organismus sehr ähnlich [17].

Kleintiere wie Ratten, Katzen oder Kaninchen scheiden aus verschiedenen Gründen als Versuchstiere für diese Fragestellung aus. Zum einen sind diese Tiere wegen ihrer kleinen Gefäße schwerer zu instrumentieren als größere Versuchstiere, zum anderen sind mehrfache Blutentnahmen, wie sie in diesem Modell notwendig sind, bei diesen kleinen Tieren unvereinbar mit einer normalen Homöostase. Für eine Überlebensstudie stehen Nagetiere wie Ratten, Kaninchen oder Mäuse auf einer phylogenetisch zu niedrigen Entwicklungsstufe [86].

Natürlich können die in einem Tierversuch erhobenen Daten und Erfahrungen nicht kritiklos in vollem Umfang auf den Menschen übertragen werden. Es ist trotzdem die beste Alternative zur Untersuchung der Fragestellung in diesem Modell. Untersuchungen zur Therapie eines unkontrollierten hämorrhagischen Schocks sind an Patienten in der Klinik und insbesondere im Rettungsdienst nicht möglich. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur unter Betrachtung des gesamten Kreislaufsystems aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

Daher stellen tierexperimentell ermittelte Ergebnisse fraglos eine wichtige und noch unabdingbare Basis für die Überprüfbarkeit der Wirksamkeit von Therapien am Patienten dar. Nur im Tierexperiment lassen sich die notwendigen Variablen für die Untersuchung des hämorrhagischen Schocks entsprechend standardisieren. Das schafft die Grundlage für nachfolgende klinische Untersuchungen. Da Schweine relativ günstig zu erwerben sind, sind sie auch wegen des Kaufpreises interessant für dieses Versuchsmodell.

3.3. Prämedikation und Narkose

Das hier beschriebene Projekt wurde von der Kommission für Tierversuchsangelegenheiten des Österreichischen Bundesministeriums für Wissenschaft und Verkehr in Wien genehmigt. Die Tierversuche wurden in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin der Universität Innsbruck im Tierversuchslabor der Abteilung durchgeführt. In Übereinstimmung mit der Amerikanischen Physiologischen Gesellschaft wurden die Tiere gemäß institutseigenen Richtlinien und den Richtlinien der American Heart Association für Tierexperimentelle Forschung vom 11. November 1984 behandelt. Das verwendete Tierversuchslabor entspricht dem Standard der American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care. Die Pflege der Tiere wurde von qualifizierten Personen ausgeführt und von Tierärzten überwacht. Alle

3. Material und Methoden

Einrichtungen und Transporte erfüllen die aktuellen gesetzlichen Anforderungen und Richtlinien. Die Interventionen am Versuchstier wurden unter Anästhesie durchgeführt, um unnötige Schmerzen und Ängste zu vermeiden. Sobald das der Fall gewesen wäre, wäre der Versuch abgebrochen worden. Die standardisierte Durchführung der Experimente erfolgte in Übereinstimmung mit den Utstein-Style-Richtlinien für tierexperimentelle kardiopulmonale Reanimations-Studien [46].

Die Versuche wurden in unserem institutseigenen Forschungslabor an 23 gesunden, 12 bis 16 Wochen alten Schweinen (Tiroler Hausschwein) beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 35 bis 45 kg durchgeführt. Die Tiere wurden in 3 Gruppen randomisiert und abgesehen von der zu untersuchenden Medikation identisch therapiert. In der Nacht unmittelbar vor dem Versuch unterlagen die Tiere einer absoluten Nahrungskarenz, hatten jedoch freien Zugang zu Trinkwasser. Noch auf dem Versuchstierbauernhof wurden die Schweine, eine Stunde vor dem Einleiten der Narkose, mit einem Neuroleptikum für Schweine, Azaperon (Stresnil, Janssen-Cilag Pharma, Wien, Österreich) in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht i.m. und mit dem Parasympatholytikum Atropin (Atropium sulfuricum, Nycomed, Lienz, Österreich) in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht i.m. prämediziert. Die Tiere wurden mittels schonendem Transport in speziellen fahrbaren Einzelkäfigen direkt vom Versuchstierbauernhof in das Labor gebracht. Die Fahrtdauer betrug ungefähr 15 Minuten. Das Fahrzeug für den Transport war geschlossen, jedoch ausreichend belüftet und wurde bereits vor dem Transport geheizt. Den Tieren wurde nach der Ankunft im Forschungslabor noch im Käfig Ketamin (Ketasol für Tiere, Dr. E Gräub AG, Bern, Schweiz) in der Dosierung 20 mg/kg Körpergewicht i.m. injiziert. Danach konnte die Punktion einer Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle der Größe 20G problemlos erfolgen. Nach Fixation des Zugangs wurden die Versuchstiere für die Intubation vorsichtig aus dem Käfig genommen. In einem speziell der Körperform angepassten, U-förmigen Holzgestell in Rückenlage auf einer Vakuummatratze liegend, konnten die Versuchstiere auf dem Operationstisch gelagert werden. Die Vorder- und Hinterläufe der Schweine wurden mittels gepolsterten Riemen an dafür vorgesehen Stellen am Operationstisch festgebunden.

Die Einleitung der Narkose erfolgte über den peripheren Zugang mit 1-2 mg/kg Körpergewicht Propofol (Propofol "Abbott"; Abbott Ges.m.b.H., Wien, Oesterreich) und einer Einzeldosis von 30 mg Piritramid (Dipidolor, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien). Mit Hilfe eines Laryngoskopes nach Miller erfolgte bei bestehender Spontanatmung die endotracheale Intubation mit einem Magill-Tubus mit Cuff, Innendurchmesser 6,5 mm (Mallinckrodt, Hazelwood, MO, USA). Nach erfolgter Intubation und Blockung des Cuffes

3. Material und Methoden

wurden alle Tiere mit einem volumenkontrollierten Beatmungsgerät (Modell Dräger EV-A, Lübeck, Deutschland) mit zunächst 100% Sauerstoff bei einer Atemfrequenz von 15 Atemzügen pro Minute und einem Tidalvolumen von 400 ml beatmet. Einige Minuten nach der Intubation haben wir den inspiratorischen Sauerstoffanteil auf 30% eingestellt. Nach erfolgreicher Intubation wurden die Tiere mit einer Bolusdosis Pancuronium (Pavulon, Organon Teknika B.V., Boxtel, Holland) relaxiert. Die Anästhesie wurde mit einer Propofol-Dauerinfusion (6-8 mg/kg KG/Stunde) und die Muskelrelaxation durch kontinuierliche Infusion von Pancuronium (0,2 mg/kg KG/Stunde) aufrecht erhalten. Um den Flüssigkeits- und Blutverlust zu kompensieren, haben wir den Tieren während der Präparations- und Versuchsphase über eine Infusionspumpe (Infusomat, Braun, Melsungen, Deutschland) Ringerlösung (6 ml/kg KG/Stunde) und 3%ige Gelatinelösung (4ml/kg KG/Stunde) verabreicht. Während der ganzen Vorbereitungs-, Präparations- und Versuchsphase waren die Tiere durch kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter überwacht. Ein bipolares Standard-EKG mit der Ableitung II nach Einthoven wurde abgeleitet, und so auf einem Monitor (Sirecust 960, Siemens, Erlangen; sowie Servomed, Hellige GmbH, Freiburg) dargestellt. Die endexpiratorische Kohlenstoffdioxid-Konzentration (ETCO₂) und inspiratorische Sauerstoff-Konzentration wurden ständig mit einem Kapnometer durch Infrarotabsorption im Seitstromverfahren gemessen und angezeigt (Multicap, Datex, Helsinki, Finnland). Mit Hilfe der endexpiratorischen Kohlenstoffdioxid-Konzentration wurde die Einstellung der Beatmungsparameter bei Bedarf modifiziert. Sie sollte im Bereich der Normokapnie zwischen 35 und 45 mm Hg liegen. Die Messung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration diente aus Sicherheitsgründen zur Überprüfung der eingestellten Sauerstoffkonzentration am Beatmungsgerät. Die Narkosetiefe haben wir durch eine kontinuierliche EEG-Ableitung (Neurotrac, Engström, München, Deutschland) über Goldelektroden, die wir vorsichtig in die Schädelkalotte eingeführt haben, sowie durch Prüfen der hämodynamischen Parameter über verschiedene Katheter überwacht. Traten Anzeichen für ein Abflachen der Narkosetiefe auf, zum Beispiel der Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz oder EEG-Veränderungen, so wurde die Präparation umgehend unterbrochen, die Propofoldosis erhöht und zusätzlich ein Bolus Piritramid verabreicht. Zur Messung der Körpertemperatur vor und während der Präparation wurde eine Temperatursonde (Yellow Springs Instruments, Dayton, OH, USA) in das Rektum des Tieres eingeführt. Mit Hilfe eines Heizgebläses (Bair Hugger, Augustine Medical, Eden Prairie, MN, USA) konnte die Körpertemperatur konstant auf physiologischen Werten zwischen 38°C und 39°C gehalten werden. Temperaturabfälle, wie sie bei anästhesierten Tieren durch narkose-bedingte

periphere Vasodilatation sehr schnell auftreten, führen zu einer unterschiedlichen Metabolisierung angewandter Medikamente. Durch Potenzierung oder Abschwächung dieser Medikamentenwirkungen entstehen Störgrößen, welche nicht kalkulierbar sind [81]. Deswegen erfolgte laufend eine genaue Kontrolle der Temperatur.



Abbildung 5: Arbeitsplatz und Monitoring

3.4. Gewinnung der Vollblutkonserven

Zur Gewinnung der Vollblutkonserven wurden Schweine nach dem gleichen Protokoll anästhesiert, eine Mittellinienlaparotomie durchgeführt und die Aorta abdominalis hinter dem Peritoneum dargestellt. Dann erfolgte die sterile Punktion der Aorta mit einer Kanüle und die anschließende Blutentnahme in die üblichen Abnahmebeutel. Wenn der Blutdruck stark abgefallen und eine ausreichende Perfusion nicht mehr vorhanden war, wurden die Tiere durch eine Überdosis Propofol, Piritramid und Kaliumchlorid (Fresenius Pharma Austria GmbH, Graz, Österreich) schmerzfrei getötet.

Im Zentralinstitut für Transfusionsmedizin an der Universität Innsbruck sind die Leukozyten herausgefiltert und die Konserven bis zur Verwendung gekühlt worden. Schweinen kann Vollblut bei der ersten Transfusion ohne Unverträglichkeitsreaktion verabreicht werden, weil bei der erstmaligen Transfusion noch keine Antikörper gegen das Blut anderer Schweine vorhanden sind. Da die Blutkonserven leukozytendepletiert sind, lässt sich das Risiko einer Unverträglichkeitsreaktion sogar noch weiter reduzieren. Durch die Gabe von Vollblut statt Erythrozytenkonzentraten kann man ebenfalls die Thrombozyten und

die enthaltenen Gerinnungsfaktoren substituieren. Aus diesem Grund haben wir uns zu dieser Strategie entschieden

3.5. Chirurgische Präparation

Die Vorbereitungs- und Präparationsphase dauerte circa zwei Stunden.

Die Schweine wurden in Bauchlage gebracht, damit am Ohr die Arteria auricularis posterior mit einer arteriellen Punktionskanüle zur direkten Blutdruckmessung und Blutentnahme punktiert werden konnte. Nach erfolgreicher Punktion haben wir sie für die weitere chirurgische Präparation wieder in Rückenlage gebracht. Die chirurgische Präparation erfolgte mit sterilen Instrumenten. Das Operationsfeld wurde abgewaschen und steril abgedeckt.

Zu Beginn der chirurgischen Präparation erhielten die Tiere eine Einmalgabe des Antibiotikums Cefotiam 2 g i.v. (Spizef, Grünethal GmbH, Stolberg, Deutschland). Über einen kleinen Hautschnitt im Leistenbereich haben wir die Arteria und Vena femoralis chirurgisch dargestellt. Der Hautschnitt wurde bewusst klein gehalten, um eine Belastung der Versuchstiere möglichst gering zu halten. Ein über Punktion der Arteria femoralis [Abbildung 6] in Seldinger Technik eingeführter Katheter (Leader Cath 115, Vygon, Écouen, Frankreich) wurde in der Aorta positioniert, um eine kontinuierliche direkte Messung des arteriellen Blutdruckes durchführen und arterielles Blut zur Blutgasanalyse entnehmen zu können.

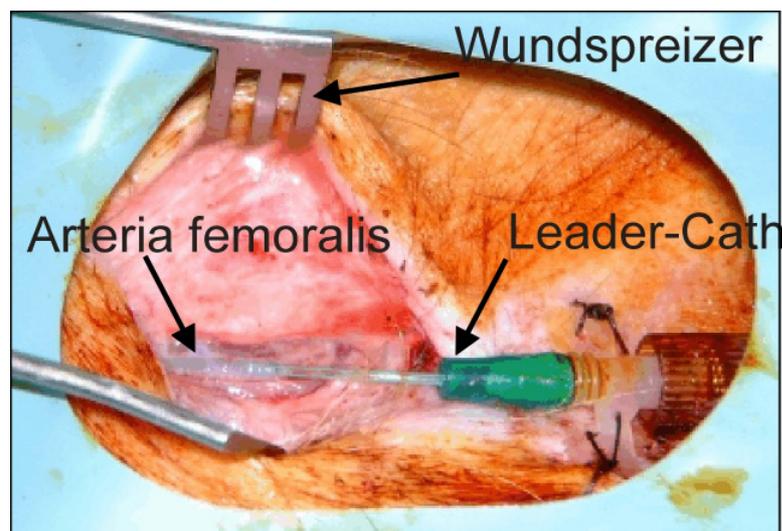


Abbildung 6: Präparation und Punktion der Arteria femoralis

Damit ein zentralvenöser Zugang zur forcierten Flüssigkeitstherapie und für die Medikamenteninjektionen zur Verfügung stand wurde eine 5Fr-Schleuße (CL-08505, Arrow international, Reading, PA, USA) in die Vena femoralis, ebenfalls in Seldinger Technik, eingeführt [Abbildung 7]. Die Präparationsstelle haben wir nach Einlage der Katheter und Blutstillung durch eine chirurgische Naht verschlossen. Wir haben bewusst Katheter und Schleusen mit geringem Durchmesser gewählt, da sie im Fall des Überlebens der Versuchstiere vor der Verlegung der Tiere auf den Versuchstierbauernhof wieder ohne größere Komplikationen und Blutungen entfernt werden müssen. Auf eine weitere Katheterisierung und chirurgische Präparationen wurde verzichtet, um die Zahl der möglichen Keimeintrittspforten, Schmerzreize und Einschränkungen der Bewegungsfreiheit, im Falle des Überlebens, möglichst gering zu halten.

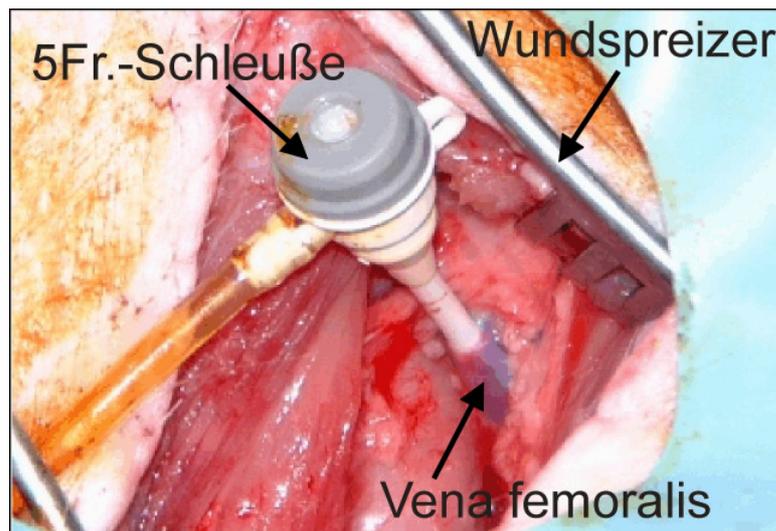


Abbildung 7: Präparation und Punktion der Vena femoralis

3.6. Messungen und Datenaufzeichnungen

Die Blutdruck wurde über Katheter gemessen, die mit Kochsalzlösung gefüllt und an Druckaufnehmer (Modell 1290A, Hewlett Packard, Böblingen) angeschlossen waren. Alle Katheter sind mit konstantem Fluss Heparin (Heparin Immuno, Immuno AG, Wien, Österreich, 5 I.E./ml) bei einer Fließgeschwindigkeit von 3 ml/h über eine dazwischengeschaltete Spüleinrichtung (Intraflow II, Abbot Laboratories, North Chicago, IL, USA) gespült worden, um eine Okklusion zu vermeiden. Die Drucksensoren wurden in Höhe des rechten Vorhofes

auf den atmosphärischen Luftdruck geeicht. Mit einem Datenerfassungssystem (Dewetron Port 2000, Graz, Österreich) wurden die arterielle Druckkurve und die Standard-II-Ableitung nach Einthoven des EKG permanent aufgezeichnet. Zudem wurden die Messwerte zu den Messzeitpunkten abgelesen und manuell notiert. Die arteriellen Blutgase wurden mit einem Blutgasanalysegerät (Chiron Diagnostics, East Walpol, MA, USA) gemessen. Bestimmt wurden der Sauerstoffpartialdruck (PO_2) und der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO_2) in mm Hg. Weiterhin wurde der pH-Wert des Blutes, das Laktat, das Hämoglobin sowie die Elektrolyte Natrium und Kalium gemessen.

Der Blutverlust haben wir während der Blutungszeit des Versuchsprotokolls durch Abwiegen der im Sauger enthaltenen Blutmenge gemessen, und das Blutvolumen durch Umrechnung des Gewichts mit der Dichte von Blut ($\rho = 1,055 \text{ g/ml}$) bestimmt.

3.7. Versuchsprotokoll

Nach der chirurgischen Präparation und der optimalen Positionierung des Schweins auf der Vakuummatratze erfolgte eine Ruhepause von mindestens zwanzig Minuten, in denen sich alle hämodynamischen Parameter stabilisieren konnten. Fünfzehn Minuten vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere 15 mg Piritramid und 8 mg Pancuronium als Bolus, um eine ausreichende Narkosetiefe und Muskelrelaxation während des Versuches sicherzustellen. Fünf Minuten vor Versuchsbeginn haben wir die hämodynamischen Variablen erfasst und die Entnahme einer arteriellen Blutgasanalyse als Baseline-Wert durchgeführt. Zu Beginn des Versuchs haben wir die Propofolgabe auf 2 mg/kg KG/h reduziert und die Gabe von Ringerlösung und Muskelrelaxans eingestellt.

Wir haben eine Mittellinienlaparotomie durchgeführt und die Leber dargestellt. Durch einen Schnitt (Länge 10 cm, Tiefe 3 cm) in den rechten Leberlappen haben wir die Blutung induziert [Abbildung 9].

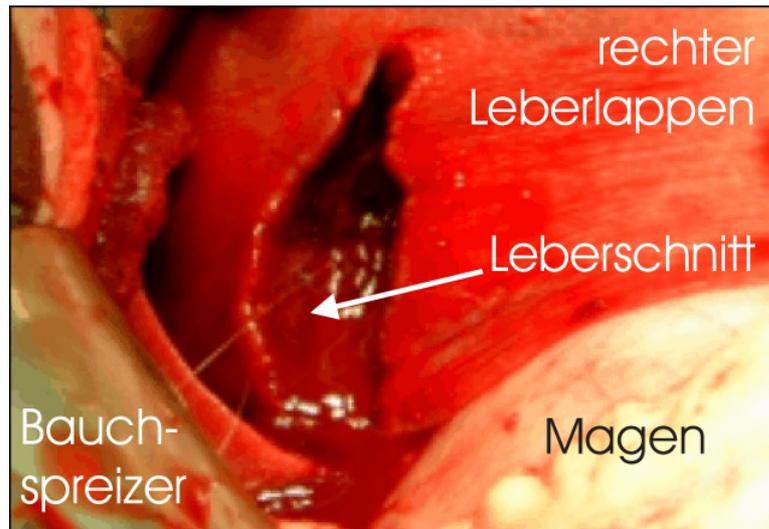


Abbildung 9: Verletzung der Leber

Anschließend hat der Operateur im Schnittkanal stumpf mit den Fingern manipuliert (Finger fraction), um die Verletzung realistisch darzustellen und die Blutung zu forcieren. Während dieser ersten Phase (Traumaphase) des Versuchsprotokolls wurde das Blut kontinuierlich aus der Bauchhöhle abgesaugt. Zehn, zwanzig und dreißig Minuten nach dem Leberschnitt haben wir arterielles Blut zur Blutgasanalyse entnommen. Die hämodynamischen Variablen, Temperatur, endexpiratorisches Kohlenstoffdioxid und der Blutverlust haben wir zu Beginn jede Minute und ab der fünften Minute alle 2,5 Minuten abgelesen.

Der Interventionszeitpunkt für die pharmakologische Intervention war erreicht, wenn der arterielle Mitteldruck kleiner als 20 mm Hg, die endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration kleiner als 14 % war und die Herzfrequenz um mehr als 30 % ihres Spitzenwertes abgefallen ist.

Zum Interventionszeitpunkt (präklinische Phase) wurde die pharmakologische Therapie eingeleitet. Dreiundzwanzig Tiere beiderlei Geschlechts wurden in Bezug auf das Studienmedikament in drei Gruppen randomisiert und wie folgt therapiert:

Gruppe 1: Vasopressin (n=9)

Bolusgabe von 0,4 I.E./kg KG Vasopressin (Argipressin, Pitressin, Parke-Davis GmbH, Berlin) verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml, i.v. und anschließend 0,04 I.E./kg KG/min Vasopressin, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung auf 50 ml, i.v. über einen Zeitraum von insgesamt 30 Minuten. Bei Bedarf bis zu zweimalige Repetition der Bolusgabe in der gleichen Dosierung [108].

Gruppe 2: Volumen (n=7)

Forcierte Flüssigkeitstherapie mittels Druckinfusionstechnik, 25 ml/kg KG Ringer-Laktat-Lösung und 25 ml/kg KG 3 % Gelatine-Lösung (Gelofusin, B. Braun Medical AG, Crissier, Schweiz) über einen Zeitraum von insgesamt 30 Minuten.

Gruppe 3: Placebo (n=7)

Bolusgabe der gleichen Menge 0,9 % -iger Kochsalzlösung wie bei Gruppe 1, und anschließend die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung über einen Zeitraum von insgesamt 30 Minuten. Bei Bedarf bis zu zweimalige Repetition der Bolusgabe in der gleichen Menge.

Alle Studienmedikamente haben wir über den Zugang in der Vena femoralis appliziert. Eine Injektion 20 ml 0,9 % -ige Natrium-Chlorid-Lösung folgte der Vasopressin- und Placebogabe, um die Medikamente aus den Zuleitungskathetern in den Kreislauf zu spülen. Sollte die erste Bolusgabe des Medikamentes nicht ausreichen, um den arteriellen Mitteldruck zu steigern und die Herzfrequenz weiter abfallen, wurde bis zu zwei Mal ein weiterer Bolus des gleichen Medikaments injiziert. Alle Studienteilnehmer waren bezüglich des Medikamententyps geblindet. Die Beatmung wurde mit einem FiO_2 von 1,0 weitergeführt. Das Blut haben wir weiterhin aus der Bauchhöhle abgesaugt und den Blutverlust aufgezeichnet, die Leberverletzung haben wir aber in dieser Phase nicht mehr manipuliert. Alle fünf Minuten haben wir arterielles Blut zur Blutgasanalyse entnommen, alle andere Parameter haben wir in dieser Phase alle 2,5 Minuten abgelesen.

Der Versuch wurde beendet, falls sich bei den Tieren in dieser Phase nach wiederholter Medikamentengabe nicht wieder ein suffizienter Kreislauf mit Anstieg von Blutdruck (MAP > 30 mm Hg) und endexpiratorischem Kohlenstoffdioxid einstellte und die Herzfrequenz weiter abfällt. Die Tiere wurden durch eine Überdosis Propofol, Piritramid und Kaliumchlorid schmerzfrei getötet.

3. Material und Methoden

Nach dreißig Minuten medikamentöser Therapie begann die nächste Phase des Versuchs (klinische Phase). Die Medikamentenzufuhr wurde gestoppt und die Leberverletzung chirurgisch versorgt. Größere rupturierte Gefäße hat der Operateur mit einer Naht versorgt, den Leberschnitt mit Fibrinkleber (Tissucol Duo Quick, Baxter-Hyland Immuno, Deerfield, IL, USA) verschlossen und die Leber manuell komprimiert. Gleichzeitig haben wir mit forcierter Flüssigkeitszufuhr begonnen, indem wir über den zentralvenösen Zugang in der Vena femoralis und den venösen Zugang am Ohr kristalloide und kolloidale Infusionslösungen mittels Druckinfusionstechnik verabreicht haben. Nach erfolgreicher Blutstillung des Leberschnittes haben die Tiere leukozytendepletierte Vollblutkonserven erhalten. Der Bauchschnitt wurde mit mehreren Nähten verschlossen und ein Wundschnellverband wurde aufgebracht. Nach Ende der chirurgischen Versorgung haben wir die Tiere, um eine bessere Kompression der Leber zu erzielen, vorsichtig in Linksseitenlage gebracht.

Ab dem Zeitpunkt der Wundversorgung haben wir die Tiere, falls indiziert, mit Dopamin (Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, Deutschland), Phenylephrin (Neo-Synephrine, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA), Cafedrin und Theodrenalin (Akrinor, ASTA Medica GmbH, Wien, Österreich), Lidocain (Lidocorit, Gebro Broschek GmbH, Fieberbrunn, Österreich) und Amiodaron (Sedacoron, Ebewe Arzneimittel GmbH., Unterach, Österreich) behandelt. Viertelstündlich haben wir arterielles Blut zur Blutgasanalyse entnommen, alle andere Parameter sind in den nächsten 60 Minuten alle 2,5 Minuten abgelesen worden. Ab einer Stunde nach Blutstillung erfolgte die Ablesung der Parameter halbstündlich. Jede Stunde haben wir eine Blutgasanalyse zur Kontrolle von den oben genannten Parametern durchgeführt. Den Volumenverlust haben wir ausgeglichen bis das Basendefizit gegen Null ging [109]. Zum Ausgleich einer durch die Bluttransfusion ausgelösten Hypokalziämie, haben wir Kalzium substituiert. Bei beginnender Hypoglykämie wurde Glukose substituiert. Nach Erreichen der Normalwerte für Blutdruck, Säure-Basen-Haushalt der metabolischen Funktionen und der physiologischen Körpertemperatur konnten wir die Tiere langsam vom Beatmungsgerät entwöhnen und extubieren. Nach erfolgreicher Extubation haben wir die Tiere vorsichtig in einen mit Stroh ausgelegten fahrbaren Käfig gelegt, damit sie in einer natürlicheren Umgebung wach werden konnten. Zur Analgesie verabreichten wir bei Bedarf anschließend Metamizol (Novalgin, Hoechst, Frankfurt, Deutschland). Sobald die Tiere atem- und kreislaufstabil waren, wurden sie in ihren Stall zurückgebracht. Dort wurden sie weiterhin überwacht und erhielten bei Bedarf Glukoseinfusionen und eine Fortsetzung der Analgesie.

Eine Woche nach dem Versuch haben wir die Tiere nach dem selben Protokoll narkotisiert, intubiert und mechanisch beatmet. Anschließend haben wir die Tiere durch eine Überdosis Propofol, Piritramid und Kaliumchlorid schmerzfrei eingeschláfert. Durch eine Obduktion überprüften wir dann die korrekte Lage der Katheter, und untersuchten die inneren Organe makroskopisch auf ischämische Läsionen.

3.8. Statistische Analyse

Die Vergleichbarkeit der Ausgangswerte (Baseline) habe ich mittels des Student's t-Tests überprüft. Um eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen zu bestimmen, verwendete ich einseitige Varianzanalysen, gefolgt vom Student-Newman-Keuls post hoc test. Um eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen zu bestimmen, habe ich einseitige Varianzanalysen angewandt und mit der Bonferroni-Methode für Mehrfachvergleiche korrigiert. Die Überlebensraten analysierte ich mit Hilfe des Fisher's Exact Test. Ein zweiseitiger P-Wert $<0,05$ habe ich als statistisch signifikant angesehen.

Die Berechnungen führte ich mit dem Computerprogramm Statview (Abacus Concepts, Berkley, USA) durch.

Die Werte im Kapitel „Ergebnisse“, in den Tabellen und Graphiken sind alle als Mittelwerte \pm SEM angegeben

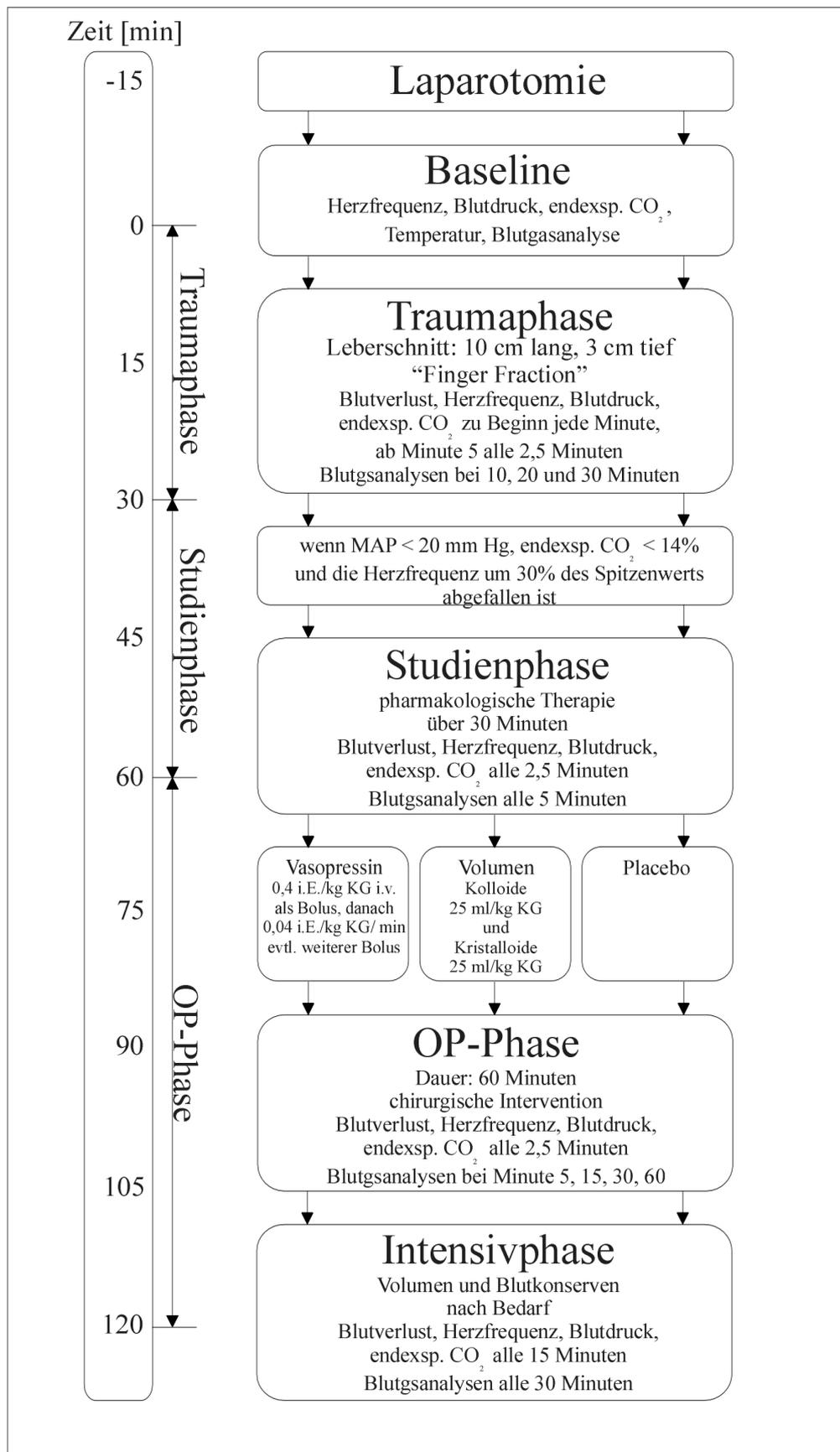


Abbildung 8: Ablauf des Versuchsprotokolls

4. Ergebnisse

Unmittelbar vor Versuchsbeginn wiesen die einzelnen Versuchs-Gruppen keine Unterschiede bezüglich Gewicht, Temperatur und den hämodynamischen Werten auf [Tabelle 1, Abbildung 10].

Nach dreißig Minuten unkontrollierter Blutung betrug der absolute Blutverlust bei den mit Vasopressin gegen Volumen und gegen Kochsalzplacebo behandelten Tieren 42 ± 5 vs. 37 ± 5 vs. 41 ± 4 ml/kg [Abbildung 10]. Es gab bezüglich des Blutverlustes keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Kriterien für die pharmakologische Intervention waren in der Vasopressingruppe nach 31 ± 7 min vs. 32 ± 6 und 32 ± 7 in der Volumen- und Placebogruppe erreicht (NS). Auch in der Dauer des unkontrollierten hämorrhagischen Schocks gab es keine signifikanten Unterschiede. Schweine, die mit Vasopressin oder Volumen therapiert wurden, hatten im Vergleich zur Placebogruppe, nach 2,5 Minuten der pharmakologischen Intervention einen signifikant höheren mittleren arteriellen Blutdruck. (72 ± 3 vs. 38 ± 2 vs. 11 ± 7 mm Hg, $p < 0,05$) [Abbildung 10]. Der Blutverlust hat während der pharmakologischen Intervention in der Vasopressin- und Placebogruppe nicht mehr weiter zugenommen, er ist jedoch bei allen Tieren, die mit Volumen behandelt wurden, nach 5 Minuten steil angestiegen [Abbildung 10]. Infolge dessen ist der mittlere arterielle Druck bei diesen Tieren stark abgefallen und war 20 Minuten nach Beginn der pharmakologischen Therapie im Vergleich zur Vasopressingruppe signifikant niedriger. (42 ± 3 vs. 10 ± 6 vs. 2 ± 2 mm Hg, $p < 0,01$) [Abbildung 10]. Nachdem wieder ein suffizienter Kreislauf vorhanden war, war der Serum-Kaliumspiegel bei den Tieren, die mit Vasopressin therapiert wurden im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen in der ersten Phase signifikant höher. Bei den Tieren aus der Volumengruppe war der Hämoglobinspiegel im Vergleich zu den anderen Schweinen niedriger, was auf die Hämodilution durch die forcierte Flüssigkeitsgabe zurückzuführen ist [Tabelle 1].

Alle neun Schweine aus der Vasopressingruppe waren während und nach der Phase der pharmakologischen Intervention kreislaufstabil, wogegen alle mit Placebo und alle mit Volumen behandelten Tiere keinen suffizienten Kreislauf aufrecht erhalten konnten. Bei diesen Tieren kam es zu einer pulslosen elektrischen Aktivität, bevor die chirurgische Wundversorgung und weitere Flüssigkeitsgabe begonnen werden konnte ($p < 0,05$). Alle Vasopressin-Tiere konnten nach $7 \pm 0,5$ Stunden erfolgreich extubiert und anschließend in den Stall zurückgebracht werden. Acht der neun Tiere erholten sich in den nächsten Tagen

4. Ergebnisse

vollständig. Ein Tier verstarb am zweiten Tag an den Folgen einer Nachblutung der Leberverletzung. Bei der anschließenden Autopsie gab es bei allen Tieren makroskopisch keine Hinweise auf eine Organschädigung.

4. Ergebnisse

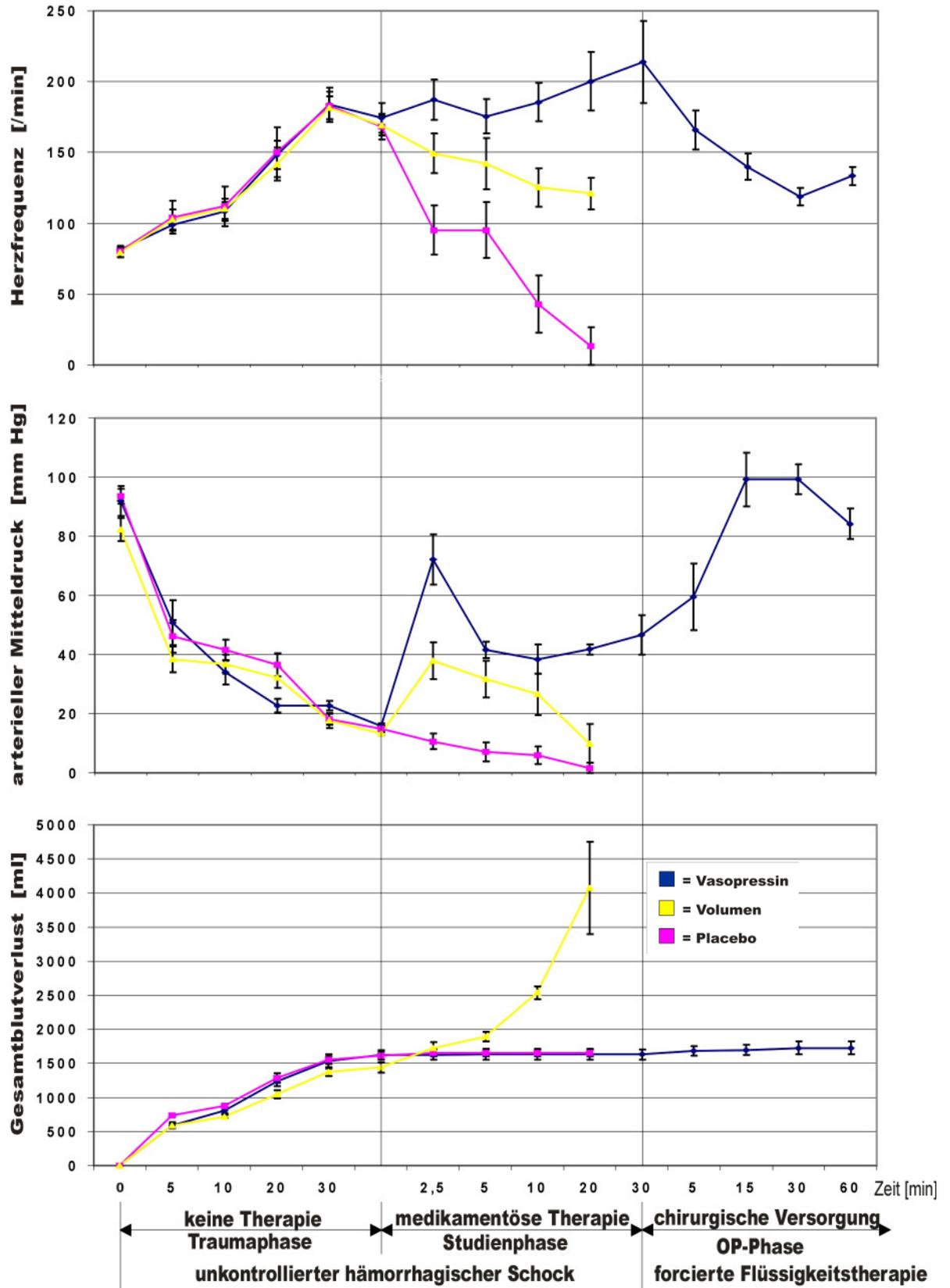


Abbildung 10: Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck und Blutverlust
(alle Werte sind Mittelwerte \pm SEM)

4. Ergebnisse

Tabelle 1: Arterielle Blutgas-, Hämoglobin- und Laktat-Werte während des penetrierenden Lebertraumas

		Baseline	Hypovolämischer Shock	Medikamentöse Therapie		forcierte Flüssigkeitstherapie	
				5 min	30 min	15 min	60 min
pH	Vasopressin	7,52 ± ,01	7,48 ± ,03	7,44 ± ,04	7,15 ± ,04	7,18 ± ,03	7,36 ± ,02
	Volumen	7,49 ± ,01	7,51 ± ,03	7,27 ± ,02 *
	Placebo	7,52 ± ,01	7,56 ± ,02	7,57 ± ,04
paCO ₂ [mm Hg]	Vasopressin	37 ± 1	28 ± 1	26 ± 3	35 ± 2	39 ± 1	37 ± 1
	Volumen	38 ± 1	27 ± 2	36 ± 2 *
	Placebo	37 ± 1	23 ± 2	15 ± 2 §
paO ₂ [mm Hg]	Vasopressin	128 ± 4	157 ± 32	199 ± 54	310 ± 62	256 ± 58	191 ± 39
	Volumen	140 ± 9	169 ± 8	179 ± 14
	Placebo	140 ± 6	108 ± 18	124 ± 16
etCO ₂ [mm Hg]	Vasopressin	39 ± 1	13 ± 1	16 ± 1	24 ± 2	38 ± 1	36 ± 1
	Volumen	38 ± 1	12 ± 1	20 ± 4
	Placebo	39 ± 0	13 ± 1	9 ± 3 ‡
Hämoglobin [g/dL]	Vasopressin	9,1 ± ,2	8,3 ± ,2	7,8 ± ,2	7,1 ± ,6	6,4 ± ,4	5,3 ± ,2
	Volumen	8,5 ± ,4	7,8 ± ,4	3,4 ± ,4 *
	Placebo	8,4 ± ,3	7,9 ± ,2	7,4 ± ,3
Laktat [mmol/L]	Vasopressin	1,3 ± ,2	7,3 ± 1,0	9,5 ± 1,1	12,7 ± 1	10,8 ± 1	7,5 ± 1
	Volumen	1,6 ± ,3	5,3 ± ,8	9,0 ± ,3
	Placebo	1,5 ± ,1	6,0 ± 1,1	9,2 ± ,6

(Alle Werte sind als Mittelwerte ± SEM angegeben. * $P < 0,01$ für Volumen vs. Vasopressin und Placebo; § $P < 0,01$ für Placebo vs. Vasopressin und Volumen; ‡ $P < 0,05$ für Placebo vs. Vasopressin und Volumen; ..., konnte nicht angegeben werden, Tiere bereits verstorben.)

5. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Vasopressin bei unkontrolliertem hämorrhagischen Schock erfolgreich den Blutdruck steigern konnte, dadurch aber nicht zu einem weiteren Blutverlust führte. Sowohl das Kurzzeitüberleben bis zur chirurgischen Versorgung der Leberverletzung als auch das Langzeitüberleben ohne ein Multiorganversagen, wie es nach schwerem Schock häufig auftritt, konnte gesichert werden. Dagegen sind alle Tiere, welche durch Volumengabe oder mit Kochsalzlösung als Placebo therapiert wurden, vor der chirurgischen Versorgung verstorben.

Die Versorgung und Therapie von Patienten im hämorrhagischen Schock ist nach wie vor eine der größten und schwierigsten Herausforderungen in der Therapie von Traumapatienten. Wenn ein Patient ein schweres Bauchtrauma erleidet, besonders wenn die Verletzung mit einer Perforation des Peritoneums einhergeht, ist nach den neuen Reanimationsrichtlinien eine sofortige chirurgische Untersuchung und Intervention indiziert [8]. Die Therapie bis zur chirurgischen Versorgung hat sich jedoch in den letzten Jahren wesentlich verändert

5.1. Flüssigkeitstherapie

5.1.1. Volumenersatz beim hämorrhagischen Schock

Der derzeitige entscheidende Ansatz in der Therapie des hämorrhagischen Schocks ist die Sicherung der Normovolämie durch rasche Zufuhr von Volumenersatzmitteln. Der adäquate, aggressive Volumenersatz hat höchste Priorität [44]. Durch Volumengabe wird die Minderdurchblutung der Gewebe durchbrochen und Kreislaufverhältnisse erzielt, die denen einer Hämodilution ähnlich sind. Folgen sind verbesserte Makro- und Mikrozirkulation. Damit lassen sich die exzessive Freisetzung von Entzündungsmediatoren abschwächen, und präventiv Reperfusionsschäden verhindern. Beide pathophysiologischen Phänomene tragen wahrscheinlich zur Entstehung von Sepsis und Multiorganversagen bei.

5.1.2. Sofortige oder verzögerte Flüssigkeitstherapie

Die traditionelle Vorgehensweise für das präklinische und präoperative Management von schwerverletzten, traumatisierten Patienten im hämorrhagischem Schock oder mit niedrigem Blutdruck war, den systemischen arteriellen Blutdruck zu normalisieren [5, 105].

Insbesondere die Flüssigkeitsgabe wurde zum Therapiestandard [5]. In den letzten drei Jahrzehnten war die rasche, intravenöse Infusion von kristalloiden oder kolloidalen Infusionslösungen das am häufigsten angewendete Verfahren, um dieses Ziel zu erreichen.

Der Grund für dieses Vorgehen war, die Durchblutung der lebenswichtigen Organe zu sichern und bis zur definitiven chirurgischen Blutstillung zu erhalten. Durch die Sicherung der Organperfusion können sekundäre Organschäden, die zu einer verzögerten Morbidität und Mortalität führen, reduziert oder verhindert werden [25, 69]. Ein weiterer Grund für eine sofortige Flüssigkeitsgabe zur Sicherung des Kreislaufs ist die Feststellung, dass die Sauerstofftransportkapazität im Blut zum einen von der aktuellen Konzentration des Hämoglobins und dem daran chemisch gebundenen Sauerstoff, und zum anderen von dem im Blut physikalisch gelösten Sauerstoff abhängt. So könnte bei streng eingehaltener Normovolämie die Versorgung des Gewebes teilweise auch über den physikalisch gelösten Sauerstoff ohne die Zufuhr von Sauerstoffträgern in Form von Hämoglobin möglich sein. Dem liegt die Erkenntnis zu Grunde, dass die Sauerstoffversorgung bei einem physiologischen Hämatokrit von 45 % nicht optimal ist. Die Sauerstofftransportkapazität nimmt unter normovolämen Bedingungen bei einem sinkenden Hämatokrit durch Erhöhung des Herzzeitvolumens und einer verbesserten Mikrozirkulation bis zu einem Hämatokrit von 30 % zunächst sogar zu [44]. Ein Abfall der Hämoglobinkonzentration auf 8 bis 6 g/dl ist beim Gesunden auf jeden Fall zu tolerieren. Eine multizentrische Studie von Hébert et al. aus Kanada hat gezeigt, dass selbst bei Intensivpatienten eine frühzeitige Anhebung der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zu einem tolerierten Abfall der Hämoglobinkonzentration auf bis zu 7 g/dl keinen Vorteil für die schwerkranken Patienten bringt, sondern durch die Transfusion und die damit verbundenen Komplikationen, zum Beispiel die Infektionsgefahr oder Unverträglichkeitsreaktionen, das Risiko für den Patienten sogar steigt [43].

Die Ursprünge für das Konzept der sofortigen Flüssigkeitsgabe zur Aufrechterhaltung der Organperfusion kommen aus experimentellen Studien der fünfziger und sechziger Jahre [28]. So wurde das Konzept, durch die intravenöse Flüssigkeitszufuhr den systemischen arteriellen Blutdruck bei Schwerverletzten zu normalisieren, schnell zur Rettung von Kriegsverletzten und anderer Schwerverletzter angewendet [4]. Letztendlich wurde dieses Vorgehen auch bei Notfällen und Unfällen im zivilen Bereich umgesetzt. Mit der Entwicklung des modernen Rettungssystems in den 70-er Jahren war die Flüssigkeitsgabe die Standardtherapie. Es war normal für das Rettungsdienstpersonal, dass sie einem hypotensiven Patienten einen intravenösen Zugang legten und am Notfallort oder auf dem Weg in die

Klinik Flüssigkeit infundierten. Dass dieser Therapieansatz nicht unbedingt von Vorteil sein könnte, wurde zu Beginn der achtziger Jahre ernsthaft diskutiert. Durch die Veröffentlichung von Bickells Erkenntnissen 1994 [15] intensivierte sich die Debatte.

Im Nachhinein muss man anmerken, dass die meisten Experimente, welche die Volumetherapie etabliert haben, auf dem Modell eines kontrollierten hämorrhagischen Schocks basiert waren [35]. Trotz der langandauernden Tradition dieser Vorgehensweise haben experimentelle und klinische Daten in letzter Zeit die Notwendigkeit einer Veränderung in der Therapie von Traumapatienten gezeigt [13, 14, 22, 94, 95, 96]. So wurden in neueren Tiermodellen die Effekte des Blutdruckabfalls beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock untersucht [13, 14, 22, 47, 64, 93-96]. Der positive Effekt der Volumengabe zur Steigerung des Blutdrucks und der Organperfusion nach der chirurgischen Versorgung ist bekannt. Jedoch hat die wachsende Erfahrung der letzten Jahre gezeigt, dass es vor der Blutstillung schädlich sein kann [13, 14, 15, 22, 47, 64, 93-96]. Auf der Grundlage der neueren Studien haben in den vergangenen Jahren verschiedene Organisationen und Wissenschaftler begonnen, ihre Empfehlungen zur präklinischen und präoperativen Therapie von Traumapatienten zu verändern. So wird nun die Ursache, der Ort der Verletzung, sowie die Tatsache berücksichtigt, ob eine Blutung zu kontrollieren ist oder nicht [76].

5.1.3. Risiko des präoperativen Blutdrucksteigerung

Das Risiko der Steigerung des systemischen Blutdrucks während einer unkontrollierten Blutung ist weder neu noch ist es nur auf das Trauma begrenzt. Das Problem tritt genauso während Operationen, gastrointestinalen Blutungen oder beim Aortenaneurysma auf. Da es bis heute aber noch an mehr experimentellen und klinischen Ergebnissen für eine neue Therapiestrategie fehlt, ist die präoperative Flüssigkeitstherapie noch das anerkannteste Mittel zur Behandlung Traumatisierter [5].

In den letzten Jahren haben verschiedene Tiermodelle gezeigt, dass eine Volumengabe vor der Kontrolle der Blutung die Mortalität steigert, besonders, wenn dabei der Blutdruck stark gesteigert wird [13, 14, 22, 94, 95, 96]. Jedoch sind daran sicherlich mehrere Faktoren beteiligt. Die andauernde oder wiedereintretende Blutung durch den gesteigerten Blutdruck selbst, das Lösen eines schon entstandenen Thrombus und das Ausschwemmen der Blutplättchen durch große Mengen an infundiertem Volumen können dafür verantwortlich sein. Weiter wird durch die Flüssigkeitsgabe die plasmatische Gerinnung verdünnt und Gerinnungsfaktoren werden ausgeschwemmt [15, 35].

Capone et al. haben ein Überlebensmodell mit Ratten im hämorrhagischen Schock nach Amputation des Schwanzes entwickelt. Das Protokoll dieses Modells enthält drei Phasen: eine Prähospitalphase bei einer unkontrollierten Blutung über 90 Minuten mit verschiedenen Strategien zur Flüssigkeitstherapie, eine anschließende Hospitalphase über 60 Minuten mit chirurgischer Versorgung, forcierter Flüssigkeitstherapie und intravenöser Blutgabe und schließlich eine 72 Stunden dauernde Intensivphase. Es gab eine Kontrollgruppe, welche keine Therapie erhalten hat und eine Gruppe ohne Flüssigkeitsgabe in der Prähospitalphase; Zwei Gruppen haben bereits in der präklinischen Phase Flüssigkeit erhalten. In der einen Gruppe sollte der arterielle Mitteldruck bei 40 mm Hg (hypotensive Flüssigkeitstherapie), in der anderen der arterielle Mitteldruck bei 80 mm Hg gehalten werden. Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass nur die Tiere aus der Gruppe, die mit der hypotensiven Flüssigkeitstherapie behandelt wurden, ein signifikant besseres Überleben hatten und die meisten Tiere aus dieser Gruppe die Intensivphase überlebten, während die anderen Tiere in den ersten Stunden verstarben. Das frühe Versterben wird auf eine Anämie in folge des gesteigerten Blutverlusts mit einem Hämatokrit von nur noch 5 % zurückgeführt. Tiere, die später verstorben sind, hatten Nekrosen am Darm [22, 23]. Dieses Modell ist unserem Lebertraumamodell dem Ablauf nach sehr ähnlich.

Auch Solomonov et al. haben im Tiermodell eines unkontrollierten hämorrhagischen Schocks nach Milzruptur gezeigt, dass Tiere ohne Therapie im Vergleich zur normalen kristalloiden Infusionstherapie oder zur hypertonen Infusionstherapie signifikant länger überlebt haben. Zwar ist in beiden Gruppen mit Flüssigkeitstherapie der Blutdruck zunächst angestiegen, was dann aber zu einer gesteigerten Blutung mit Abfall von Blutdruck und Hämatokrit und schließlich zum Tod führte [93]. Andere, neuere Studien, die versuchen, ein stumpfes Trauma nachzuahmen, unterstützen ebenfalls die These, dass forcierte Flüssigkeitsgabe auch bei Patienten mit stumpfem Trauma schädlich sein könnte. Krausz et al. zeigten zum Beispiel in einem Modell an Ratten mit mittelschwerem Milztrauma, dass die Ratten nach verzögerter Flüssigkeitsgabe weniger Blut verloren hatten und sich schneller wieder erholten [47]. Jedoch gab es in diesem Modell keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Zur gleichen Zeit haben Matsuoka et al. im Tierversuch an Ratten mit schwerem Lebertrauma gezeigt, dass Tiere, welche eine hypotensive Flüssigkeitstherapie erhielten, vier Stunden später ein signifikant besseres Überleben hatten [64]. Ähnliche Ergebnisse gibt es auch aus einigen anderen Studien mit Verletzungen der Aorta und verzögerter Flüssigkeitstherapie [21, 95, 96].

Jedes der Modelle, in welchen jeweils unterschiedliche Arten von Flüssigkeitstherapie angewendet wurden, unterstützen die Annahme, dass größere Anstiege von Blutfluss und Blutdruck besser toleriert werden, wenn die Flüssigkeit allmählich und über einen längeren Zeitraum nach dem Blutverlust gegeben wird. In anderen Worten, verzögerte und langsamere Volumengabe könnte die Gefahr der Blutungsverstärkung, beziehungsweise das Wiedereintreten der Blutung vermindern [97]. Dies hängt damit zusammen, dass die Thromben höherem Druck erst standhalten, wenn sich das Fibrin verfestigt hat. Ein Prozess, der ungefähr eine halbe Stunde dauert [35].

Allerdings müssen auch hier Einschränkungen zu den Studien gemacht werden. Eine all zu schnelle Übertragung der Ergebnisse aus den Studien mit Ratten auf den Menschen ist nicht angebracht. Nichtsdestotrotz scheinen in allen diesen Modellen die Folgen der aggressiven Flüssigkeitsgabe die Ergebnisse anderer Studien zu bestätigen. In jedem dieser Modelle ist der Blutdruck nach Flüssigkeitsgabe schnell angestiegen, und dann abrupt wieder auf Werte abfielen, die gleich oder niedriger als die der Kontrollgruppe waren. Es sind weitere klinische und experimentelle Studien nötig, um die Funktion der Flüssigkeitsgabe bei schwierigen Patienten, zum Beispiel Patienten im hämorrhagischen Schock, besser schildern zu können. Die Art, die anatomische Lage, und die Schwere der Verletzung müssen bedacht werden, wenn solch ein Versuchsprotokoll gestaltet wird [76].

Die vorhandenen, wenn auch begrenzten Ergebnisse aus der Forschung am Menschen haben die in Tiermodellen gewonnenen Ergebnisse unterstützt. Anfang der neunziger Jahre gab es in Houston die oben schon erwähnte große, prospektive kontrollierte klinische Studie von Bickell et al., in der die sofortige präoperative Volumentherapie mit einer verzögerten, erst nach Eintreffen im Operationssaal begonnenen Volumentherapie verglichen wurde [15]. In dieser bahnbrechenden Studie wurden hypotensive Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 90 mm Hg bei penetrierenden Traumen an Thorax und Abdomen eingeschlossen. Patienten, welche eine sofortige Volumentherapie erhielten, hatten eine signifikant erhöhte Mortalität und postoperativ signifikant mehr Komplikationen verglichen mit denen, welche Volumen erst im Operationssaal erhielten. Sie haben beobachtet, dass bei den Patienten, welche vor der chirurgischen Versorgung Flüssigkeit erhielten, die Hämoglobinkonzentration und die Thrombozytenzahl signifikant erniedrigt, sowie die Thromboplastinzeit und die partielle Thromboplastinzeit verlängert waren. So kamen Bickell et al. zu der Schlussfolgerung, dass eine forcierte, intravenöse Flüssigkeitsgabe bei diesen Patienten mit penetrierenden Verletzungen zu schlechteren Ergebnissen führt, wenn sie angewendet wird, bevor eine innere Blutung zu kontrollieren ist. Im Gegensatz zur weitläufigen Meinung

vertraten sie die Meinung, dass bei verzögerter Flüssigkeitsgabe weniger Komplikationen auftreten [15].

Es hat sich die Meinung verbreitet, dass die intravenöse Flüssigkeitstherapie wahrscheinlich bis zur chirurgischen Blutstillung ausgesetzt werden sollte. In anderen Worten, wenn es einen vermuteten anatomischen Bezug, wie ein großes Gefäß im Brust- oder Bauchraum, zur Blutung gibt, sollte die Flüssigkeitsgabe vor der Operation verzögert oder limitiert stattfinden. Obwohl eine rasche Flüssigkeitszufuhr so schnell wie Möglich nach der Stillung der Blutung stattfinden sollte, könnte eine vorzeitige, präklinische Flüssigkeitsgabe bei solchen Patienten den Zustand verschlechtern. Gleichzeitig könnte aber ein Patient im hämorrhagischen Schock, der von einer schweren, isolierten Verletzung der Extremitäten kommt, von einer sofortigen Flüssigkeitszufuhr profitieren, wenn die Blutung vor Ort kontrolliert werden kann [76].

5.1.4. Länger dauernde Minderperfusion

Eine Herausforderung der Forschung ist es, einen Herzstillstand während einer schweren, unkontrollierten Blutung zu verhindern bis die Blutungsquelle versorgt werden kann. Des weiteren ist die kritischen Grenzen und die optimale Behandlung für eine länger dauernde hämorrhagische Hypotension zu untersuchen, bei der sich ein anschließendes Multiorganversagen vermeiden lässt. In der Forschung mit Tiermodellen geht die Entwicklung von unrealistischen druckabhängigen Schockmodellen, über teilweise realistische volumenabhängige Schockmodelle bis hin zu realistischen Überlebensmodellen mit unkontrolliertem hämorrhagischem Schock. Deshalb bin ich der Meinung, dass Modelle mit kombiniertem Trauma und Schock notwendig sind [91].

Die kritische, maximal tolerierte Grenze beim normothermen hämorrhagischem Schock in einem Überlebensversuch an Hunden scheint bei einem mittleren arteriellen Druck von 40 mm Hg über eine Zeit von 60 Minuten zu liegen [24]. Ein niedrigerer Druck oder eine längere Dauer des Schocks könnte primär erfolgreich therapiert werden, könnte dann aber später zu einem Multiorganversagen und sekundärem, irreversiblen, septischem Schock mit Darmnekrosen führen. Die kritische Schwelle ist aber abhängig von Alter, Vorerkrankungen und weiteren Faktoren. Mortalität und Entzündungsraten nach schwerem Trauma sind eng mit einer andauernden Minderperfusion in den ersten 24 Stunden nach dem Trauma verbunden. Es wird angenommen, dass die Hypovolämie zu einer Unterversorgung der Organe des Splanchnikusgebietes führt. Hinzu kommt noch, dass es zu einem Verlust der

Barrierefunktion des Darms kommt. Dadurch können dann Endotoxine und Bakterien in den systemischen Kreislauf kommen und zu einer Sepsis führen [26].

5.1.5. „Stay and play“ oder „load and go“

Bei Patienten mit schwerer unkontrollierter Blutung kann eine forcierte Flüssigkeitstherapie vor Ort das Eintreffen in der Klinik und damit die chirurgische Versorgung verzögern. In Deutschland werden Patienten meistens vor Ort stabilisiert und die Vitalfunktionen gesichert (stay and play), wogegen im amerikanischen Raum meistens der sofortige Transport zur Klinik favorisiert wird (load and go). In einer Studie aus Großbritannien konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche vom Rettungsdienstpersonal Flüssigkeitstherapie erhielten, länger bis zur Ankunft an der Klinik brauchten [73]. Nach Meinung der Autoren dieser Studie bringt das Legen eines venösen Zugangs und der Beginn der Volumentherapie erst während des Transports keine Zeitverzögerung mit sich und ist genauso erfolgsversprechend. Die Wahl der richtigen Strategie, sofortiger Transport oder Stabilisierung vor Ort sollte von der Art der Verletzung abhängig gemacht, und von Fall zu Fall individuell entschieden werden. Bei penetrierenden Verletzungen mit Schock sollte der Transport ohne Zeitverzögerung erfolgen, da die definitive Therapie nur in einer chirurgischen Versorgung im Krankenhaus besteht [71].

In letzter Zeit, und im speziellen in den letzten zwei Jahren, hat sich eine differenziertere Sichtweise zur intravenösen Flüssigkeitstherapie bei Traumapatienten entwickelt. Im Speziellen wird die Anwendung von forcierter Flüssigkeitsgabe bei Patienten mit unkontrollierbaren inneren Blutungen im Brust- und Bauchraum nicht mehr empfohlen. In der Tat ist diese Entwicklung nicht neu, sondern hat sich, wenn man die Beobachtungen bei Kriegsverletzten mit einbezieht, lange entwickelt. Das Ziel muss sein, solche Patienten möglichst schnell in die Klinik zur chirurgischen Blutstillung zu bringen. Deswegen sollten weitere Diskussionen über die Forschung und das Vorgehen bei Traumata den Mechanismus, die Lage und den Kreislaufzustand des Patienten berücksichtigen. In Zukunft sollte die Entwicklung von Sauerstoffträgern genauso wie die Alternative einer langsamen Infusion im Vergleich zur raschen forcierten Flüssigkeitsgabe in betracht gezogen werden [35].

5.1.6. Verzögerte Flüssigkeitstherapie im Lebertraumamodell

In unserem Lebertraumamodell konnten wir zeigen, dass eine verzögerte Volumengabe für das Überleben von Vorteil ist. Die sofortige forcierter Volumengabe hat zu einem Anstieg des Blutdrucks geführt, und ein suffizienter Kreislauf konnte für kurze Zeit

aufrecht erhalten werden. Vermutlich aus den oben erklärten Gründen (Blutdrucksteigerung, Verdünnung der Gerinnungsfaktoren) begann es, aus der Leber wieder stärker zu bluten, der Blutverlust stieg stark an und der Kreislauf brach nach wenigen Minuten wieder ein. Raedler et al. haben gezeigt, dass nach forcierter Flüssigkeitsgabe der Blutfluss in der Pfortader wieder stark zunahm und es deswegen zu einem erneuten Blutverlust kam [82]. Durch die Flüssigkeitsgabe kam es außerdem noch zu einem starken Abfall des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration. Zwar kann ein Abfall der Hämoglobinkonzentration in gewissen Bereichen noch toleriert werden, aber bei einem Abfall auf bis zu unter 3 g/dl, wie wir es in der Studienphase bei den mit Volumen therapierten Tieren in der Studienphase beobachten konnten, ist ein ausreichender Sauerstofftransport fast nicht mehr möglich, so dass eine zügige Substitution von Blutprodukten indiziert ist. Dagegen ist in der Vasopressingruppe die Hämoglobinkonzentration während der Studienphase nicht abgefallen und es konnte deshalb ein suffizienter Kreislauf erzielt werden.

5.2. Vasopressoren

5.2.1. Vasopressin als Alternative zum Adrenalin?

In einer prospektiven klinischen Studie an 34 Patienten mit außerklinischem Kreislaufstillstand stellten Lindner et al. [54] fest, dass bei diesen Patienten der Plasma-Vasopressin-Spiegel gegenüber jenen Patienten mit normalen Herz-Kreislauf-Verhältnissen um bis zu 100-fach erhöht waren. Interessant war vor allem die Beobachtung, dass bei allen erfolgreich reanimierten Patienten die Plasma-Vasopressin-Konzentration signifikant höher war als bei denjenigen Patienten, die nicht überlebt hatten. In einer anderen klinischen Studie, die 60 Patienten mit außerklinischem Kreislaufstillstand umfasste, wurden bei erfolgreich reanimierten Patienten sowohl erhöhte Vasopressin- als auch erhöhte Endothelinspiegel im Plasma gemessen. Bei denjenigen Patienten, bei denen die CPR erfolglos geblieben war, konnten keine erhöhten Plasma-Vasopressin-Spiegel festgestellt werden. Interessanterweise waren die gemessenen Plasma-Adrenalin-Spiegel bei den Patienten, welche die CPR nicht überlebt hatten, gegenüber Patienten, die erfolgreich reanimiert werden konnten, signifikant höher [58].

In einem Experiment, bei dem die Wirkung von drei verschiedenen Vasopressin-Dosen (0,2; 0,4; 0,8 I.E./kg KG) im Vergleich zur maximal wirksamen Dosis von 200 µg/kg Adrenalin untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass bei der Applikation von 0,8 I.E./kg

KG Vasopressin der Anstieg der myokardialen und zerebralen Durchblutung am höchsten war [56]. Die Minimaldosis, bei der ein hämodynamischer Effekt zu sehen war, lag bei 0,4 I.E./kg KG. Wenzel et al. konnten in einer tierexperimentelle Untersuchung zeigen, dass bei einer Dosis von 0,8 I.E./kg KG der koronare Perfusionsdruck und die zerebrale Durchblutung länger anhielt als nach Adrenalin-Gabe (~ 4min vs. ~ 1,5 min) [111]. Somit konnten deutlich mehr Vasopressin-Tiere erfolgreich reanimiert werden. Hinzukommt, dass es bei keinem der Schweine, die mit Vasopressin behandelt worden waren, zu einer β_1 -vermittelten Tachykardie kam, wie es nach der Gabe von Adrenalin häufig beobachtet werden kann [111]. Des Weiteren konnte durch Vasopressin die zerebrale Sauerstoffabgabe verbessert werden [80].

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass sich der durch Vasopressin verbesserte zerebrale Blutfluss während der kardiopulmonalen Reanimation positiv auf den Erhalt der neurologischen Funktion auswirkt. Mit Vasopressin war ein Langzeitüberleben mit vollständiger Wiederherstellung der neurologischen Funktion und fehlender zerebraler Pathologie möglich, was mit Adrenalin nicht gelungen war [112]. Zur Zeit läuft eine große europäische, multizentrische Studie unter der Schirmherrschaft des European Resuscitation Council, die untersuchen soll, ob die Anwendung von Vasopressin zur Reanimation dem bisher verwendeten Adrenalin überlegen ist. Die Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus [48]. Vasopressin wird aber bereits in den neuesten Richtlinien vom European Resuscitation Council und der American Heart Association für die Therapie des Kreislaufstillstandes bei Kammerflimmern als gleichwertig empfohlen. So kann alternativ zur Gabe von 1 mg Adrenalin die einmalige Gabe von 40 Einheiten Vasopressin erfolgen. Für eine Erweiterung der Indikation auf Patienten mit Asystolie, pulsloser elektrischer Aktivität sowie auf Kinder fehlen derzeit noch weitere klinische Daten [7].

5.2.2. Vasopressin zur Blutdrucksteigerung

Wenn der Blutverlust weiter steigt, kommt es zum dekompenzierten Schock, die Herzfrequenz beginnt zu fallen und es kommt sehr schnell zu einer pulslosen elektrischen Aktivität oder Bradykardie. Der Herzstillstand steht unmittelbar bevor. In diesem Fall sind Strategien zur pharmakologischen Intervention nötig [91]. Obwohl Adrenalin immer noch häufig zur Therapie von Bradyarrhythmien bei bevorstehendem Herzstillstand beim hämorrhagischen Schock angewandt wird, wurde diese Therapiestrategie von der American Heart Association und dem European Resuscitation Council in Frage gestellt. In den neuen Richtlinien vom European Resuscitation Council und der American Heart Association wird

für die Therapie des Kreislaufstillstandes bei Kammerflimmern Vasopressin als Alternative empfohlen [7].

In dieser Hinsicht könnte Vasopressin auch im Fall des hämorrhagischen Schocks, wenn der Kreislauf elementar bedroht ist, ein nützlicher Vasopressor sein. Vasopressin ist eine vielversprechende Alternative zu Adrenalin [56] bei der Therapie von Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand [57] und zur Stabilisierung von Patienten im septischen Schock [49]. Da von Vasopressin bekannt ist, dass es zu einer Drucksenkung in der Pfortader führt, ist es deshalb zur Reduktion der Blutung bei einer Leberverletzung geeignet und wurde bisher auch schon zur Therapie bei Ösophagusvarizenblutungen angewendet [65, 89]. Shelly et al. haben Vasopressin schon zur Therapie bei Patienten mit schweren nichttraumatischen, unkontrollierbaren Intraabdominalblutungen eingesetzt, wobei dadurch die Blutung gestoppt oder bis zur chirurgischen Versorgung kontrolliert werden konnte [90]. Bei hypovolämien, anästhesierten Schweinen konnte Vasopressin das Herzzeitvolumen und den mittleren arteriellen Druck und, als Folge daraus, die Durchblutung von Herz und weiteren lebenswichtigen Organen steigern [31]. Darüber hinaus scheint Vasopressin ein sehr guter Vasopressor im katecholamin- und volumenresistenten hämorrhagischen Schock zu sein [68]. Bei einem Modell mit Herzstillstand im hämorrhagischen Schock und anschließender Reanimation konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu Adrenalin mehr Tiere erfolgreich wiederbelebt werden konnten, die mit Vasopressin behandelt wurden. Außerdem wurde die Durchblutung der Nieren durch Vasopressin verbessert, so dass sich dadurch Nierenversagen vermeiden läßt, und die Azidose geringer war. Es scheint, dass Vasopressin bei schwerer Azidose, wie sie im schweren hämorrhagischen Schock vorliegt, im Vergleich zu Adrenalin der wesentlich potentere Vasopressor ist [111]. Im Vergleich zu Adrenalin konnte in anderen Studien schon die gute Wirkung von 0,4 I.E./kg KG Vasopressin gezeigt, und in vielen Modellen etabliert werden [56, 112].

Vasopressin bewirkt über V_1 -Rezeptoren eine Steigerung des totalen peripheren Widerstandes [31]. V_1 -Rezeptoren finden sich hauptsächlich im Bett der Gefäße der Haut, im Muskel und, am stärksten ausgeprägt, im Magen-Darm-Trakt [31, 40, 84]. Die Verlagerung des Blutvolumens ist sicher ein Vorteil, da dadurch der Kreislauf aufrechterhalten werden kann. Die Frage ist aber, ob die Verlagerung des Blutflusses zu Gunsten von Herz und Gehirn in folge der starken Vasokonstriktion so schädlich für die Oberbauchorgane ist, dass es nach dem Wiederherstellen des Kreislaufes zu einem verzögerten Multiorganversagen kommt.

Voelckel et al. haben festgestellt, dass sich auch nach schwerem hämorrhagischen Schock beim Lebertrauma der Blutfluss in den Arterien der Nieren und der Leber nach

Vasopressingabe bei den Tieren schnell wieder normalisierte und im Vergleich zu den mit Placebo oder Adrenalin behandelten Tieren signifikant erhöht war [108]. Weder bei der Nierenfunktion, der Urinausscheidung noch bei der errechneten glomerulären Filtrationsrate gab es Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der anschließenden Autopsie fanden sich, gleich wie in unserem Experiment, keine Anzeichen auf eine makroskopische Schädigung des Darms. Die Autoren kamen deswegen zu dem Schluss, dass die Effekte von Vasopressin und die daraus folgende Minderperfusion begrenzt und von nicht so großer Bedeutung sind [106]. Die Gefahr einer Oligurie nach der Gabe von Vasopressin ist reduziert, da gezeigt wurde, dass in Dosen, die um das zehnfache oder mehr über der physiologischen antidiuretischen Wirkung von Vasopressin liegen, der antidiuretische Effekt wesentlich geringer ist [24]. Auch führt Vasopressin zu einer Verbesserung der Urinausscheidung. Einerseits wahrscheinlich über den gesteigerten Blutdruck, andererseits über eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate durch die Konstriktion der efferenten Arteriolen. Im Gegensatz dazu kommt es bei Adrenalin zu einer Konstriktion der afferenten Arteriolen und dabei zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate [49]. Die gesteigerte Durchblutung der Nieren bei Vasopressin hilft, ein eventuell auf den Schock folgendes Nierenversagen zu vermeiden.

Vasopressin konnte also auf der einen Seite den mittleren arteriellen Druck effektiv steigern, so dass für die Organe ein ausreichender Perfusionsdruck vorhanden war, auf der anderen Seite führte aber die Steigerung des Mitteldrucks nicht zu einem weiteren Blutverlust, was eigentlich zu erwarten wäre. Dies lässt sich durch die Wirkung von Vasopressin auf die Gefäße im Splanchnikusgebiet erklären. Wie bei Flussmessungen im Tiermodell gezeigt, führt Vasopressin zu einer Verminderung des Blutflusses in den Oberbauchorganen [108]. Trotz der vorübergehenden Minderdurchblutung der Bauchorgane, auf Grund des Schocks und der Vasokonstriktion während der Vasopressingabe, kam es weder zu einem Nierenversagen noch zur Ausbildung von ischämischen Darmnekrosen.

5.2.3. Vasopressin im Lebertraumamodell

Vasopressin konnte in diesem Fall den Blutdruck bei dem schweren hämorrhagischen Schock dauerhaft steigern und einen ausreichenden Kreislauf wieder herstellen. Trotz des gesteigerten Blutdrucks kam es im Vergleich zu den mit Volumen therapierten Schweinen, überraschenderweise zu keinem weiteren Blutverlust. Bereits oben wurde erwähnt, dass es zunächst unter Vasopressin wegen der, verminderten Pfortaderdurchblutung als Folge des verminderten Blutflusses in den Arteriae mesentericae, zur Ausbildung eines stabilen

Thrombus in der Leber kommen kann, der nicht sofort wieder ausgeschwemmt wird. So konnte einerseits durch Vasopressin der mittlere arterielle Druck gesteigert und der Kreislauf wiederhergestellt werden, andererseits ist die Umverteilung des Blutvolumens durch Vasopressin im speziellen Fall des Lebertraumas von Vorteil. Hier wird zusätzlich der Blutfluss im Bereich der Verletzung reduziert. Es ist auch überraschend, dass Vasopressin trotz der bereits vorhandenen starken Zentralisation durch den Schock noch in der Lage ist, mehr Blut aus der Peripherie zu mobilisieren. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Zentralisation während des Schocks über α -Rezeptoren des sympathischen Systems vermittelt wird. Vasopressin wirkt aber über V_1 -Rezeptoren am Gefäßbett. Außerdem ist von Vasopressin bekannt, dass es zusätzlich noch die Wirkung des Sympathikus potenzieren kann [39].

5.3. Langzeitüberleben

Die mit Vasopressin therapierten Tiere haben sich alle wieder sehr gut erholt. So ist der Laktatspiegel [Tabelle 1, Seite 40], der wegen der länger dauernden Minderperfusion und daraus resultierenden Unterversorgung zu Beginn der Intensivphase stark erhöht war, nach wenigen Stunden wieder auf die Ausgangswerte zurückgegangen. Der Rückgang des Laktats, das in der Leber abgebaut wird, ist ebenfalls ein Hinweis darauf, dass die Leber auch nach dem schweren Trauma noch in der Lage ist, anfallende Stoffwechselprodukte zu metabolisieren. Außerdem scheint die Leber keine ischämische Schädigung durch die Minderperfusion erlitten zu haben.

Der Abfall der Hämoglobinkonzentration bedingt durch den großen Blutverlust und die anschließende forcierte Flüssigkeitsgabe musste bei den überlebenden Schweinen durch die Gabe von Blutkonserven ausgeglichen werden. Wie Hébert et al. zeigen konnten, ist ein Abfall des Hämoglobinspiegels auf 7 g/dl auch bei Intensivpatienten zu tolerieren [43]. In diesem Versuch ist die Hämoglobinkonzentration in der Volumengruppe durch die Flüssigkeitsgabe jedoch sogar bis auf 2,5 g/dl abgefallen. Einem so starken Abfall des Hämoglobinspiegels konnten wir bei den überlebenden Tieren durch gleichzeitig zur forcierten Volumentherapie verabreichte Blutkonserven entgegenwirken. Die Tiere haben ca. 1500 ml Vollblut erhalten. So ist der Hämoglobinspiegel bei den überlebenden Tieren zwar bis auf $5,3 \pm 0,2$ g/dl abgefallen, durch die weitere Gabe von Blutkonserven konnte der Hämoglobinspiegel jedoch bis zur Entlassung der Tiere auf den Bauernhof bei $7,0 \pm 0,7$ g/dl stabil gehalten werden. Allerdings ist die physiologische Hämoglobinkonzentration bei

Schweinen mit durchschnittlich 8,5 g/dl [42] im Vergleich zu den physiologischen Hämoglobinwerten bei Menschen mit 12 bis 16 g/dl deutlich niedriger. Bei Patienten können sehr speziell, je nach Bedarf, Erythrozyten, Thrombozyten, gefrorenes Frischplasma oder einzelne Gerinnungsfaktoren verabreicht werden. Da uns in unserem Versuch diese Möglichkeit nicht zur Verfügung stand, erschien uns die Gabe von Vollblutkonserven für die geeignetste Lösung. Dadurch konnten neben Erythrozyten gleichzeitig auch Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren substituiert werden. Obwohl wir kein Blut mit ähnlichen Antigenmerkmalen transfundiert haben, ist es bei keinem der überlebenden Tieren zu Unverträglichkeitsreaktionen gekommen.

Die Tiere konnten alle nach ungefähr sieben Stunden leicht, ohne Hinweise auf eine Schädigung der Lunge, von der Beatmung entwöhnt und anschließend extubiert werden. Stunden nach dem Trauma imponierte bei allen Tieren der Vasopressingruppe ein sehr dünnflüssiger, wässriger Stuhlgang, der auch während der ersten beiden Tage nach dem Trauma noch vorhanden war. Erst anschließend hat sich der Stuhlgang wieder normalisiert. Der dünnflüssige Stuhlgang kann eine Folge der Vasopressingabe sein, da die Darmfunktion durch die Minderperfusion gestört wurde und deswegen aus dem Gleichgewicht geraten ist. Zwar haben Shelly et al. über Ischämien am Gastrointestinaltrakt und an der Leber berichtet, bei den Patienten aus dieser Studie wurde aber das Vasopressin über mehrere Stunden bis Tage infundiert [91]. Da in unserem Modell Vasopressin nur über die Dauer einer halben Stunde appliziert wurde, sind hier ischämische Schädigungen unwahrscheinlicher. Die Funktion der Niere war ebenfalls völlig ungestört, auch hier gab es keine Hinweise auf eine, durch den niedrigen Blutdruck bedingte, Niereninsuffizienz. So haben alle Tiere bereits kurze Zeit nach der Extubation spontan Harn lassen können, und auch in der darauffolgenden Zeit keine Schwierigkeiten bei der Urinausscheidung gehabt. Zurück im Stall waren die Tiere während den ersten beiden Tagen etwas träge, bei der Nahrungsaufnahme zurückhaltend und bewegten sich wenig. Nach kurzer Zeit aber gab es, sowohl im Verhalten wie auch beim Fressen und beim Bewegen keine Auffälligkeiten mehr. Ein Tier ist an den Folgen einer Nachblutung der Leber am zweiten Tag verstorben. Das kann aber bei so schweren Leberverletzungen vorkommen, zumal sich die Tiere sich im Stall wieder normal bewegt haben und auch die Gerinnung nach der Extubation nicht weiter korrigiert wurde.

5.4. Einschränkungen

Die Ergebnisse dieser Studie können nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen werden. Es sind daher einige Einschränkungen dieser Studie zu erörtern.

Die Vasopressin-Rezeptoren des Schweins (Lysin-Vasopressin) unterscheiden sich von denen des Menschen (Arginin-Vasopressin). Schweine bilden Lysin-Vasopressin, wohingegen der Mensch Arginin-Vasopressin bildet. Bei dem vorliegenden Versuch wurde den Tieren Arginin-Vasopressin exogen zugeführt. Dies kann einen anderen Effekt auf die Hämodynamik auslösen, als das für Schweine physiologische Vasopressin. Auf den menschlichen Kreislauf könnte das verwendete Vasopressin eventuell sogar stärkere Auswirkungen haben, als beim Schwein beobachtet worden war. Um das Risiko von Infektionen und/oder einer Sepsis möglichst gering zu halten und den Tieren nach erfolgreicher Therapie und Beendigung der Narkose eine normale Bewegungsfreiheit zu ermöglichen, wurden diese lediglich mit einem arteriellen Katheter zur Blutdruckbestimmung monitiert. Der Blutfluss in den Vitalorganen oder der zerebrale Perfusionsdruck konnte deshalb in diesem Versuch nicht bestimmt werden.

Weiterhin wäre es möglich, dass die kardiovaskulären Funktionen durch die Anästhesie eingeschränkt und damit eine nachfolgende Antwort des autonomen Nervensystems abgeschwächt wird. Bisher gab es nur eine Gruppe von Tieren, welche mit Volumen therapiert wurden. Dabei wurden nur kristalloide Infusionslösungen verwendet. Eingesetzt zur Therapie von Traumapatienten im hämorrhagischem Schock werden zur Zeit hyperonkotisch-hyperosmolare Infusionslösungen. Die Ergebnisse einer solchen Therapie im Vergleich mit Vasopressin stehen noch aus. Es kann auch nicht gesagt werden, ob zusätzlich zu den Vasopressoren frühzeitig verabreichte Flüssigkeit den Effekt der Vasopressoren beeinflusst oder vielleicht sogar verbessert hätte.

5.5. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass Vasopressin in diesem Modell in der Lage ist, das Langzeitüberleben nach unkontrolliertem, hämorrhagischem Schock mit schwerem Kreislaufversagen beim Lebertrauma zu sichern. Es hat sich gezeigt, dass die Tiere auch bei verzögerter chirurgischer Versorgung und erst anschließender Flüssigkeitsgabe, mit Vasopressin erfolgreich therapiert werden konnten. Die Gabe von Volumen oder Kochsalzlösung als Placebo waren dazu nicht in der Lage.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus Studien, die eine verzögerte Flüssigkeitsgabe empfehlen. Darüber hinaus zeigt sich, dass in diesem Fall bei unmittelbar bevorstehendem Kreislaufversagen bei traumatischen Verletzungen der Leber Vasopressin ein effektiver Vasopressor ist, der den Kreislauf wieder stabilisieren kann. Trotz des schweren hämorrhagischen Schocks traten bei den Tieren, die mit Vasopressin therapiert worden waren nicht die sonst mit einem schweren Schock verbundenen Komplikationen auf. Wenn diese Erfahrungen mit Vasopressin und verzögerter Flüssigkeitstherapie auf den hämorrhagischen Schock übertragen werden können, kann sich daraus ein neuer Therapieansatz für Patienten mit schweren Blutungen, zumindest im Bauchraum, entwickeln. Eine Übertragung der Ergebnisse dieser Untersuchung in die klinische Praxis bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

6. Zusammenfassung

Die Standardtherapie bei traumatisierten Patienten im hämorrhagischen Schock ist die rasche Infusion von kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten. Experimentelle und klinische Studien haben jedoch gezeigt, dass dieser Therapieansatz möglicherweise nachteilig sein kann, wenn die Flüssigkeitsgabe erfolgt, bevor die Blutung gestillt werden kann. Dies trifft besonders auf nicht zu kontrollierende Blutungen im Brust- oder Bauchraum zu, wenn eine aggressive Infusionstherapie die Blutung möglicherweise sogar noch verstärkt.

Im Tiermodell wurde die Gabe von Vasopressin mit der Gabe von Volumen oder Placebo beim schweren hämorrhagischen Schock als Folge eines Lebertraumas untersucht. Das Ziel des Versuches war das Langzeitüberleben der Versuchstiere ohne neurologische Defizite über die Dauer von einer Woche. Als Versuchstiere wurden 23 Hauschweine mit einem Gewicht zwischen 35 und 40 kg verwendet. Nach einer Mittellinienlaparotomie und Darstellung der Leber wurde ein Trauma durch einen Leberschnitt mit 10 cm Länge und 3 cm Tiefe simuliert. Wenn der Blutdruck unter 20 mm Hg, und die Herzfrequenz um 30 % ihres Spitzenwertes abgefallen war, wurde die pharmakologische Intervention für 30 Minuten begonnen. Die Tiere wurden in drei Gruppen randomisiert. Mit Vasopressin therapierte Tiere erhielten einen Bolus von 0,4 I.E./kg Körpergewicht (KG) Vasopressin und anschließend 0,04 I.E./kg KG Vasopressin über eine halbe Stunde. Tiere in der Placebogruppe erhielten die gleiche Menge und Darreichung einer Kochsalzlösung. Zur Volumentherapie erhielten die Tiere 25 ml/kg KG Ringer-Laktat-Lösung und 25 ml/kg KG Gelatine-Lösung. Anschließend wurden alle Tiere gleich therapiert. Die Leberverletzung wurde chirurgisch durch Gefäßnähte und mit Fibrinkleber versorgt. Die Tiere erhielten kristalloide und kolloidale Infusionslösungen sowie Vollblutkonserven. Wenn sich der Kreislauf und die Atmung der Tiere stabilisiert hatte, wurden die Tiere vom Beatmungsgerät entwöhnt, extubiert und in den Stall zurück gebracht.

Zu Beginn des Versuches und vor der pharmakologischen Intervention gab es zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Mit Vasopressin oder Volumen therapierte Schweine hatten im Vergleich zur Placebogruppe nach 2,5 Minuten der pharmakologischen Intervention einen signifikant höheren mittleren arteriellen Blutdruck. (72 ± 9 vs. 38 ± 6 vs. 11 ± 3 mm Hg, $p < 0,01$). Während der pharmakologischen Intervention ist nur in der Volumengruppe der Blutverlust weiter angestiegen, nach zwanzig Minuten war dann der mittlere arterielle Druck im Vergleich zur Vasopressingruppe signifikant erniedrigt (42 ± 3 vs. 10 ± 6 vs. 2 ± 2 mm Hg, $p < 0,01$). Bei den Tieren aus der Volumengruppe war der Hämoglobinspiegel im Vergleich zur Vasopressin- und Placebogruppe stark erniedrigt ($2,5 \pm$

6. Zusammenfassung

0,2 vs. $7,8 \pm 0,3$ vs. $6,9 \pm 0,6$ g/dl, $p < 0,05$). Die Schweine aus der Vasopressingruppe waren während und nach der chirurgischen Versorgung kreislaufstabil, während die Tiere aus den beiden anderen Gruppen vor der chirurgischen Versorgung verstarben. Acht der neun Schweine erholten sich in den nächsten Tagen vollständig. Bei der anschließenden Autopsie gab es makroskopisch keine Hinweise auf eine Organschädigung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass nur die Gabe von Vasopressin das Langzeitüberleben in diesem Modell sichern konnte. Das Ziel konnte durch die Volumentherapie oder die Gabe von Kochsalzlösung als Placebo nicht erreicht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G: Volumenersatzmittel – Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33: 2-17 (1998)
2. Allgöwer M, Burri C: Schockindex. *Dtsch Med Wochenschr* 92: 1947-1950 (1967)
3. Almond GW: Research applications using pigs. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 12: 707-716 (1996)
4. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support (ATLS). Student Course Manual 6. Auflage: 31-32 (1997)
5. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support (ATLS). Student Course Manual 6. Auflage: 97-100 (1997)
6. American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84: 732-747 (1996)
7. Anonymous: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. International consensus on science. *Resuscitation* 46: 155-162 (2000)
8. Anonymous: Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. International consensus on science. *Resuscitation* 46: 289-292 (2000)
9. Arnoldo BD, Minei JP: Potential of hemoglobin-based oxygen carriers in trauma patients. *Curr Opin Crit Care* 7: 431-436 (2001)
10. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D: Epidemiologie des Schwerverletzten. *Unfallchirurg* 103: 355-363 (2000)
11. Bartlestone HJ: Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat and rat aortic strip. *Am J Physiol* 208: 754-762 (1965)

12. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Sanders AB, Hilwig RW, Hansen KK, Ewy GA: High-dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation from prolonged cardiac arrest: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 22: 282-290 (1994)
13. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar J, Wade CE: The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 110: 529-536 (1991)
14. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar J, Wade CE: Use of hypertonic saline/Dextran versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anaesthetized swine. *Ann Emerg Med* 21: 1077-1085 (1992)
15. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 331: 1105-1109 (1994)
16. Böcker W, Denk H, Heitz PU: Pathologie. Lehrbuch, Urban & Schwarzenberg München, 1. Auflage: 221-225 (1997)
17. Bowman TA, Hughes HC: Swine as an in vivo model for electrophysiologic evaluation of cardiac pacing parameters. *Pacing Clin Electrophysiol* 7: 187-194 (1987)
18. Brett AS: Fluid resuscitation in the initial management of post-traumatic shock: the concept of permissive hypotension. *Clin Intensive Care* 11: 121-126 (2000)
19. Brotman S, Oliver G, Oster-Granite ML, Cowley RA: The treatment of 179 blunt trauma-induced liver injuries in a statewide trauma center. *Am Surg* 50: 603-608 (1984)
20. Buddecke E: Hormone des Hypophysenhinterlappens. *Grundriss der Biochemie*, de Gruyter Berlin, 9. Auflage: 361-362 (1994)
21. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis M, Austin B, Eror A, DeBrau S, Guzzi L, Leppaniemi A: Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 46: 216-223 (1999)

7. Literaturverzeichnis

22. Capone A, Safar P, Stezoski W, Tisherman S Peitzman AB: Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 180: 49-56 (1995)
23. Capone A, Safar P, Stezoski W, Peitzman A, Tisherman S: Uncontrolled hemorrhagic shock outcome model in rats. *Resuscitation* 29: 143-152 (1995)
24. Capone A, Safar P, Radovsky A, Wang Y, Peitzman A, Tisherman SA: Complete Recovery after Normothermic Hemorrhagic Shock and Profound Hypothermic Circulatory Arrest of 60 Minutes in Dogs. *Journal of Trauma* 40: 388-395 (1996)
25. Carrico DJ, Canizaro PC, Shires GT: Fluid resuscitation following injury: Rationale for the use of balanced salt solutions. *Critical Care Medicine* 4: 46-54 (1976)
26. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS: Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *Journal of Trauma-Injury and Infection Critical Care* 48: 8-15 (2000)
27. Cowley AW, Merrill D, Osborn J, Barber BJ: Influence of vasopressin and angiotensin on baroreflexes in the dog. *Circ Res* 54: 163-172 (1984)
28. Dillon J, Lynch Jr LJ, Myers R, Butcher HR Jr, Moyer CA: A bioassay of treatment of hemorrhagic shock. The roles of blood, Ringer's solution with lactate, and macromolecules (dextran and hydroxyethyl starch) in the treatment of hemorrhagic shock in anaesthetized dog. *Arch Surg* 93: 537-555 (1966)
29. Ditchey RV, Lindenfeld J: Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation* 78: 382-389 (1988)
30. Ditchey RV, Rubio-Perez A, Slinker BK: Beta-adrenergic blockade reduces myocardial injury during experimental cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol* 24: 804-812 (1994)
31. Ericsson BF: Hemodynamic effect of vasopressin: an experimental study in normovolemic and hypovolemic anesthetized dogs. *Acta Chir Scand* 414: 1-29 (1971)

32. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV: Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 103: 1241-1245 (1993)
33. Faraci FM, Mayhan WG, Schmid PG, Heistad DD: Effects of arginine vasopressin on cerebral microvascular pressure. *Am J Physiol* 255: H 70-76 (1988)
34. Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL, Burch JM, Bitondo CG, Cruse PA: Management of 1000 consecutive cases of hepatic trauma. *Ann Surg* 204: 438-445 (1986)
35. Fowler R, Pepe PE: Fluid resuscitation of the patient with major trauma. *Current Opinion in Anesthesiology* 15: 173-178 (2002)
36. Gillham MJ, Parr MJA: Resuscitation for major trauma. *Current Opinion in Anesthesiology* 15: 167-172 (2002)
37. Glinz W, Stoffel D, Zellweger G, Largiadèr J: Leberverletzungen. *Schweiz Med Wochenschr* 116: 555-559 (1986)
38. Goerig M : Die Anfänge der Volumentherapie. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36: S71-S75 (2001)
39. Goldsmith SR: Vasopressin as vasopressor. *Am J Med* 82: 1213-1219 (1987)
40. Granger DN, Richardson PDI, Kvietys PR: Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 78: 837-863 (1980)
41. Guyton AC: The pituitary hormones and their control by the hypothalamus. *Medical Physiology*. Edited by Guyton AC. Philadelphia, Saunders, WB: 827-830 (1991)
42. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Animal Sci*, 40: 293-298 (1990)
43. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir I: A multicenter, randomised controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340: 409-417 (1999)

44. Hempelmann G, Adams HA, Sefrin P: Notfallmedizin. AINS Band 3, Urban & Schwarzenberg München, 1. Auflage: 83-89 (1999)
45. Howe BB, Fehn PA, Pensinger RR: Comparative anatomical studies of the coronary arteries of canine and porcine hearts. *Acta Anat* 71: 13-21 (1968)
46. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, Cummins RO, Dick W, Ebmeyer U, Halperin HR, Hazinski MF, Kerber RE, Kern KB, Safar P, Steen PA, Swindle MM, Tsitlik JE, von Planta I, von Planta M, Wears RL, Weil MH: Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR. *Ann Emerg Med* 28: 527-541 (1996)
47. Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M: Crystalloid or colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock after moderate splenic injury. *Shock* 13: 230-235 (2000)
48. Krismer AC, Wenzel V, Heller G, Lindner KH, Sitter H, Bossaert LL, Dick WF, Chamberlain DA: Vasopressin oder Adrenalin bei der Therapie des präklinischen Kreislaufstillstandes; Studienprotokoll einer vergleichenden, multizentrischen, europäischen, blockrandomisierten Doppelblind-Studie unter der Schirmherrschaft des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 2: 478-485 (1999)
49. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA : Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory shock. *Critical Care Medicine* 25: 1279-1282 (1997)
50. Larsen R: Anästhesie. Lehrbuch, Urban & Schwarzenberg München, 6.Auflage: 820-823 (1999)
51. Liard JF. Vasopressin in cardiovascular control: role of circulating vasopressin. *Clin Sci* 67: 473-481 (1984)
52. Lindner KH, Ahnefeld FW: Comparison of epinephrine and norepinephrine in the treatment of asphyxial or fibrillatory cardiac arrest in a porcine model. *Crit Care Med* 17: 437-441 (1989)

53. Lindner KH, Koster R: Vasopressor drugs during cardiopulmonary resuscitation. A statement for the Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 24: 147-153 (1992)
54. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M: Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 77: 662-668 (1992)
55. Lindner KH, Brinkmann A, Pfenninger EG, Lurie KG, Goertz A, Lindner IM: Effect of Vasopressin on Hemodynamic Variables, Organ Blood Flow, and Acid-Base Status in a Pig Model of Cardiopulmonary Resuscitation. *Anesth Analg* 77: 427-435 (1993)
56. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, Lurie KG: Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 91: 215-221 (1995)
57. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG: Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 349: 535-537 (1997)
58. Lindner KH, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG: Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 75: 145-150 (1996)
59. Lolait SJ, O'Carroll AM, Brownstein MJ: Molecular biology of vasopressin receptors. *Ann NY Acad Sci* 771: 273-292 (1993)
60. Löscher W, Marquart H: Sind Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbar? *Dtsch Med Wochenschr* 118: 1254-1263 (1993)
61. Lüllmann H, Mohr K: *Blut, Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme Stuttgart, 14. Auflage: 187-188 (1999)
62. Manning M, Stoev S, Chan WY, Sawyer WH: Receptor-specific antagonists of vasopressin and oxytocin. A current perspective. *Ann NY Acad Sci* 689: 219-232 (1993)
63. Marzi I: Der hämorrhagische Schock. *Anaesthesist* 45: 976-992 (1996)

64. Matsuoka T, Hildreth J, Wisner DH: Uncontrolled hemorrhage from parenchymal injury: Is resuscitation helpful? *J Trauma* 40: 915-921 (1996)
65. Melson GL, Geisse G, Stanley RJ: Selective intraarterial infusion of vasopressin for control of gastrointestinal bleeding: experience with 35 cases. *Gastrointestinal Radiology* 1: 59-65 (1976)
66. Michael JR, Guerci AD, Koehler RC, Shi AY, Tsitlik J, Chandra N, Niedermeyer E, Rogers MC, Traystman RJ, Weisfeldt ML: Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circulation* 69: 822-835 (1984)
67. Montani JP, Liard JF, Schoun J, Möhring J: Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. *Circ Res* 47: 346-355 (1990)
68. Morales D, Madigan J, Cullinane S, Chen J, Heath M, Oz M, Oliver JA, Landry DW: Reversal by Vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 100: 226-229 (1999)
69. Moss GS, Lowe RJ, Jilek JM, Levine HD: Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: A controlled clinical trial. *Surgery* 89: 434-438 (1981)
70. Nakamura T, Sakamaki T, Kurashina T, Sato K, Ono Z, Murata K: Effect of renal perfusion pressure on renal interstitial hydrostatic pressure and sodium excretion. Role of vasopressin V1 and V2 receptors. *Hypertension* 25: 866-871 (1995)
71. Nast-Kolb D, Trupka A, Ruchholtz S, Schweiberer L: Abdominaltrauma. *Unfallchirurg* 101: 82-91 (1998)
72. Niemann JT, Haynes KS, Garner D, Rennie CJ 3rd, Jagels G, Stormo O: Postcountershock pulseless rhythms: response to CPR, artificial cardiac pacing, and adrenergic agonists. *Ann Emerg Med* 15: 112-120 (1986)
73. Nolan J: Fluid replacement. *British Medical Bulletin* 55: 821-843 (1999)
74. Otto CW, Yakaitis RW, Blitt CD: Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. *Crit Care Med* 9: 321-324 (1981)

75. Pearson JW, Redding JS: The role of epinephrine in cardiac resuscitation. *Anesth Analg* 42: 599-606 (1963)
76. Pepe PE, Mosesso VN, Falk JL: Prehospital fluid resuscitation of the patient with major trauma. *Prehospital Emergency Care* 6: 81-91 (2002)
77. Pichlmayr R: Lebertrauma. *Acta chirurgica Austriaca* 20: 61-62 (1988)
78. Piehl E: Die Einstellung der Bevölkerung wird differenzierter. *Therapiewoche* 43: 497-498 (1993)
79. Prengel AW, Lindner KH: Vasoactive drugs during cardiopulmonary resuscitation. *Anaesth Pharmacol Rev* 2: 319-323 (1994)
80. Prengel AW, Lindner KH, Keller A: Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 27: 1241-1248 (1996)
81. Radde GR, Hinson A, Crenshaw D, Toth LA: Evaluation of anaesthetic regimens in guineapigs. *Lab Anim* 30: 220-227 (1996)
82. Raedler C, Voelckel WG, Schmittinger C, Herff H, Wenzel V, Lindner KH, Königsrainer A: (Publikation in Vorbereitung)
83. Redding JS, Pearson JW: Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. *Anesthesiology* 24: 203-207 (1963)
84. Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 21: S55-S68 (1993)
85. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM: The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. *Chest* 106: 1499-1507 (1994)
86. Safar P: Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med* 22: 324-349 (1993)
87. Safi F, Weiner S, Schwarz A, Beger HG: Chirurgische Versorgung von Leberrupturen. *Der Chirurg* 70: 253-258 (1999)

7. Literaturverzeichnis

88. Schleien CL, Koehler RC, Gervais H, Berkowitz ID, Dean JM, Michael JR, Rogers MC: Organ blood flow and somatosensory-evoked potentials during and after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine or phenylepinephrine. *Circulation* 79: 1332-1342 (1989)
89. Shaldon S, Sherlock S: The Use of Vasopressin (Pitressin) in the control of bleeding from oesophageal varices. *Lancet* 11: 222 (1960)
90. Shelly MP, Greatorex R, Calne RY, Park GR: The physiological effects of vasopressin when used to control intra-abdominal bleeding. *Intensive Care Med* 14: 526-531 (1988)
91. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, Bellomo R, Bruttig SP, Capone A, Dubick M, Kramer GC, McKenzie JE, Pepe PE, Safar P, Schlichtig R, Severinghaus JW, Tisherman SA, Wiklund L: Resuscitation from severe hemorrhage. *Crit Care Med* 24: S12-S23 (1996)
92. Skorecki KL, Verkman AS, Jung CY, Ausiello DA: Evidence for vasopressin activation of adenylate cyclase by subunit dissociation. *Am J Physiol* 250: C115-123 (1986)
93. Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, Krausz MM: The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* 28: 749-754 (2000)
94. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X: Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med* 22: 155-163 (1993)
95. Stern SA, Zink BJ, Mertz M, Wang X, Dronen SC: Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock. *Journal of Neurosurgery* 93: 305-314 (2000)
96. Stern SA, Wang X, Mertz M, Chowanski ZP, Remick DG, Kim HM, Dronen SC: Under-resuscitation of near-lethal uncontrolled hemorrhage: effects on mortality and end-organ function at 72 hours. *Shock* 15: 16-23 (2001)

97. Stern SA: Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Curr Opin Crit Care* 7: 422-430 (2001)
98. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ: Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 92: 3089-3093 (1995)
99. Tetsuka T, Ando Y: Arginine Vasopressin inhibits interleukin 1b-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphat production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Journal of Hypertension* 15: 627-632 (1997)
100. Thibonnier M, Hinko A, Pearlmutter AF: The human platelet vasopressin receptor and its intracellular messengers: key role of divalent cations. *J Cardiovasc Pharmacol* 10: 24-29 (1987)
101. Thibonnier M, Bayer AL, Leng Z: Cytoplasmic and nuclear signaling pathways of V1-vascular vasopressin receptors. *Regul Pept* 45: 79-84 (1993)
102. Thibonnier M, Coles P, Conarty DM, Plesnicher CL, Shoham M: A molecular model of agonist and nonpeptid antagonist binding the human V1 vascular Vasopressin receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 294: 195-203 (2000)
103. Tierschutzgesetz. *Bundesgesetzblatt Teil 1, Nr. 30*: 1105-1122 (1998)
104. Tovar OH, Jones JL: Epinephrine facilitates cardiac fibrillation by shortening action potential refractoriness. *J Mol Cell Cardiol* 29: 1447-1455 (1997)
105. Trunkey DD, Lewis FR: *Current therapy of trauma*. BC Decker, Philadelphia. 1. Auflage : 47-49 (1984)
106. Voelckel WG, Lindner KH, Wenzel V, Bonatti J, Hangler H, Frimmel C, Künszberg E, Lingnau W: Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Critical Care Medicine* 28: 1083-1088 (2000)
107. Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH, Zielinski T, McKnite S, Krismer AC, Wenzel V: Vasopressin Improves Survival After Cardiac Arrest in Hypovolemic Shock. *Anesthesia and Analgesia* 91: 627-634 (2000)

108. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Schmittinger CA, Herff H, Rheinberger K, Königsrainer A: Arginine Vasopressin, but not Epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after penetrating liver trauma. *Crit Care Med* 29: suppl A 13-38 (2001)
109. Waisman Y, Eichacker PQ, Banks SM, Hoffman WD, MacVittie TJ, Natanson C: Acute hemorrhage in dogs: construction and validation of models to quantify blood loss. *J Appl Physiol* 74: 510-519 (1993)
110. Wenzel V, Lindner KH, Mayer H, Lurie KG, Prengel AW: Vasopressin combined with nitroglycerin increases endocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 38: 13-17 (1998)
111. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, Maier C, Voelckel W, Lurie KG, Strohmenger HU: Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. *Crit Care Med* 27: 486-492 (1999)
112. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Voelckel WG, Schocke MF, Hund W, Witkiewicz M, Miller EA, Klima G, Wissel J, Lingnau W, Aichner FT: Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *Journal of the American College of Cardiology* 35, 527-533 (2000)
113. Wortsman J, Frank S, Cryer PE: Adrenomedullary response to maximal stress in humans. *Am J Med* 77: 779-784 (1984)
114. Yakaitis RW, Otto CW, Blitt CD: Relative importance of alpha and beta adrenergic receptors during resuscitation. *Crit Care Med* 7: 293-296 (1979)

8. Danksagung

Das Zustandekommen dieser Studie und damit auch dieser Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Dr. med. Karl H. Lindner, der die Gesamtleitung innehatte und mir das Thema der Doktorarbeit so wie die Möglichkeit in der Arbeitsgruppe mitzuarbeiten zur Verfügung stellte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Uwe Schirmer, der mich bei meiner Doktorarbeit unterstützt und gut betreut hat.

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Volker Wenzel für die tolle Betreuung meiner Arbeit. Er nahm sich immer viel Zeit für meine Fragen und Probleme egal welcher Art und vor allem durch ihn konnte ich in dieser Zeit sowohl fachlich als auch persönlich viel lernen. Er verstand es immer wieder mich zu motivieren und das tolle Arbeitsklima in der Arbeitsgruppe war ihm stets ein großes Anliegen.

Genauso herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Karl-Heinz Stadlbauer und Herrn Dr. med. Horst Wagner-Berger. Sie brachten mir die Präparation und Anästhesie der Tiere bei und halfen mir bei allen auftretenden Schwierigkeiten, sowohl im Tier-OP als auch bei der Doktorarbeit. Sie nahmen sich immer Zeit für mich und standen mir in allen Situationen als Freunde zur Seite. Ich möchte mich für die vielen schönen Stunden, in denen ich sie als Freunde kennen und lieben gelernt habe, bei ihnen bedanken.

Herrn cand. med. Sebastian Girg gebührt ebenfalls ein großer Dank. Wir haben uns die Arbeit geteilt und uns mit unseren Fähigkeiten bestens ergänzt, so dass auch er mir in vielen Situationen eine große Hilfe war. Genauso habe ich mit ihm die Zeit im Tier-OP genossen.

Herrn Mag. Klaus Rheinberger danke ich für die Unterstützung und Hilfe bei vielen Fragen rund um den Computer, für die computergestützte Datenaufnahme und Datenauswertung, sowie für die Freundschaft und den Spaß den wir auch während der Arbeit häufig hatten.

Bedanken möchte ich mich auch herzlich bei Frau Dr. med. Anette Krismer, die sich viel Zeit für Motivation sowie für gute Ratschläge zu meiner Doktorarbeit und der Arbeit im Tier-OP nahm.

Bei Frau Ulrike Häderle bedanke ich mich herzlich für das Korrekturlesen und die Durchsicht meiner Arbeit.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, Frau Eva-Maria Pressmar und Herrn Reinhold Pressmar, die mich bei allem, was ich bisher tat, unterstützten, bekräftigten und mir

8. Danksagung

vertrauten. Vielen Dank für die Möglichkeit des Studiums, der Doktorarbeit und für all die Unterstützung die ich bisher erfahren habe.

Zum Schluß möchte ich mich bei allen Freunden, welche mich in meiner Entscheidung bei der Auswahl der Arbeit gestärkt und während der Zeit der Doktorarbeit unterstützt haben, herzlich bedanken. Danken möchte ich auch allen, die durch ihre Arbeit und Mithilfe zu einem reibungslosen Ablauf im Tier-OP beigetragen haben.

9. Lebenslauf

Daniel Pressmar
Richard-Wagner-Strasse 14
73329 Kuchen
email: daniel.pressmar@gmx.de

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 28. September 1977
Geburtsort: Geislingen an der Steige
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch

Schulbildung

1984 – 1988 Grundschole Kuchen
1988 – 1994 Schubart – Realschole Geislingen
1994 – 1997 Technisches Gymnasium Göppingen
Juni 1997 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

Oktober 1997 – Oktober 1998 Deutsches Rotes Kreuz, Wangen i. A., Rettungsdienst

Hochschulausbildung

seit Oktober 1998 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
September 2000 Ärztliche Vorprüfung
September 2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
September 2001 – April 2002 Wissenschaftliche Tätigkeit, Klinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Universität Innsbruck
April 2004 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
26. Oktober 2005 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Approbation

Famulaturen

Anästhesie	Helfensteinklinik Geislingen (2001) Universitätsklinik Innsbruck (2002)
Innere Medizin	Helfensteinklinik Geislingen (2001)
Unfallchirurgie	Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg (2002)
Accident- & Emergencymedicine	Royal United Hospital Bath, England (2003)

Praktisches Jahr

Oktober 2004 – Januar 2005	Chirurgie, Kantonales Spital Wolhusen, Schweiz
Februar – März 2005	Innere Medizin, fmi Spital Meiringen, Schweiz
April – Mai 2005	Innere Medizin, Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg
Juni – September 2005	Anästhesie, Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg

Publikationen

Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, et. al.: Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology* 98: 699–704 (2003)

Kuchen, den 02. November 2005