

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

**Organspezifische Gewebstoffwechselveränderungen durch  
Therapieansätze des hypovolämen Schockes**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
**-Aus der Medizinischen Fakultät-**

vorgelegt von  
**Alexander Keck**  
aus Salzgitter

Lübeck 2006



1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Klaus
2. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Müller-Steinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2006  
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.10.2006

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. <u>Vorwort</u></b>	7
<b>2. <u>Einleitung</u></b>	9
2.1. <i>Fragestellung</i>	9
2.2. <i>Schock und Mikrodialyse</i>	9
2.3. <i>Organe und Gewebe</i>	13
<b>3. <u>Material und Methode</u></b>	16
3.1. <i>Präparation</i>	16
3.2. <i>Versuchsablauf</i>	19
3.3. <i>Das Prinzip der Mikrodialyse</i>	22
3.3.1. <i>Das Prinzip</i>	22
3.3.2. <i>Die Mikrodialyse-Sonde</i>	22
3.3.3. <i>Wiederfindungsrate</i>	23
3.4. <i>Statistik</i>	23
<b>4. <u>Ergebnisse</u></b>	25
4.1. <i>Hämodynamische Parameter</i>	25
4.1.1. <i>MAD</i>	25
4.1.2. <i>ZVD</i>	27
4.1.3. <i>PAD</i>	28
4.1.4. <i>HZV</i>	29
4.1.5. <i>SvO<sub>2</sub></i>	30
4.1.6. <i>TPR</i>	31
4.2. <i>Arterielle Serumanalysen</i>	33
4.2.1. <i>pH</i>	33
4.2.2. <i>Hämatokrit</i>	34
4.2.3. <i>Laktatkonzentration</i>	35
4.2.4. <i>Kaliumkonzentration</i>	37
4.3. <i>Mikrodialyse</i>	38
4.3.1. <i>Glyzerol</i>	38

4.3.1.1. Glyzerol im Skelettmuskel	38
4.3.1.2. Glyzerol in der Niere	39
4.3.1.3. Glyzerol in der Subkutis	40
4.3.2. Laktat-Pyruvatkonzentrations-Ratio (LPR)	41
4.3.2.1. LPR im Skelettmuskel	41
4.3.2.2. LPR in der Niere	42
4.3.2.3. LPR in der Subkutis	43
4.3.3. Laktat-Glukosekonzentrations-Ratio (LGR)	44
4.3.3.1. LGR im Skelettmuskel	44
4.3.3.2. LGR in der Niere	45
4.3.3.3. LGR in der Subkutis	46
<b>5. <u>Diskussion</u></b>	47
5.1. <i>Hämodynamische Parameter</i>	48
5.1.1. MAD	48
5.1.2. ZVD	49
5.1.3. PAD	49
5.1.4. HZV	49
5.1.5. SvO <sub>2</sub>	50
5.1.6. TPR	51
5.2. <i>Arterielle Serumanalysen</i>	52
5.2.1. pH	52
5.2.2. Hämatokrit	52
5.2.3. Laktatkonzentration	53
5.2.4. Kaliumkonzentration	54
5.3. <i>Mikrodialyse</i>	56
5.3.1. Glyzerol	56
5.3.2. Laktat-Pyruvatkonzentrations-Ratio	59
5.3.3. Laktat-Glukosekonzentrations-Ratio	61
5.4. <i>Schlussfolgerung</i>	63
<b>6. <u>Zusammenfassung</u></b>	68

<b>7. <u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b>70</b>
<b>8. <u>Danksagung</u></b>	<b>79</b>
<b>9. <u>Lebenslauf</u></b>	<b>80</b>
<b>10. <u>Publikationen</u></b>	<b>82</b>

## 1. Vorwort

Die Erfassung des organbezogenen Stoffwechsels kritisch kranker Patienten während schwerer Erkrankungen, großer Operationen und Schockzuständen unterschiedlicher Genese steht zunehmend im Zentrum wissenschaftlichen und insbesondere klinischen Interesses. Die Bestimmung des Blutlaktatwertes dieser Patienten im Zusammenhang mit dem Säure-Basen-Haushalt galt bislang als ein Maß zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung sowie als prognostischer Faktor [11, 46, 60, 69, 81]. Aus der Notwendigkeit, die Veränderungen während dieser kritischen Zustände frühzeitig detektieren zu können, wurden Techniken für den klinischen Einsatz entwickelt. Neben der hämodynamischen Überwachung als Instrument zur Detektion von Schockzuständen anhand von Blutdruck und Pulsverhalten finden Verfahren wie die Tonometrie ihre Anwendung. Dabei wird der Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes ( $p\text{CO}_2$ ) als Zeichen der Ansäuerung im Rahmen der Hypoxie gewertet [37, 88]. Zusätzlich kann über den globalen Sauerstoffverbrauch im Zusammenhang mit der Messung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ( $\text{SvO}_2$ ) auf Situationen erhöhten Sauerstoffumsatzes geschlossen werden [19, 77, 89]. Limitierend für diese Verfahren ist die Tatsache, dass die Messungen Vorgänge auf zellulärer Ebene nicht direkt im Gewebe, sondern durch globale, indirekte Parameter darstellen.

In zahlreichen Publikationen, überwiegend aus dem tierexperimentellen Sektor, wird der Stellenwert der Technik der Mikrodialyse für die Beurteilung des Stoffwechsels unterstrichen [5, 44, 73, 98, 101].

Im neurochirurgischen Sektor wird das Verfahren der Mikrodialyse in zunehmendem Maße praktiziert, mit dem Ziel, den zerebralen Metabolismus bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata, intrazerebraler Blutung oder Infektionen zu überwachen. Das Verfahren der Mikrodialyse lässt sich für die Messung verschiedener Substanzen in nahezu allen Organen und Geweben des Körpers einsetzen. Das Prinzip besteht darin, eine „künstliche Blutkapillare“ im Gewebe

zu platzieren, sie mit physiologischer Lösung zu perfundieren und die über die Membran diffundierten niedermolekularen Substanzen anschließend zu analysieren.

Es eröffnet sich somit die Möglichkeit, die Auswirkungen verschiedener Krankheitszustände und der anschließenden Effekte der therapeutischen Intervention auf die zelluläre Homöostase zu objektivieren. Allerdings gibt es derzeit kaum Aussagen zur Wertigkeit der Mikrodialyse im Vergleich mit bereits etablierten Überwachungsmaßnahmen. Gegenstand der Diskussion ist derzeit, ob die erhobenen systemischen Parameter in adäquatem Maße den organspezifischen Zellstoffwechsel reflektieren. Dadurch ließen sich Aussagen über die optimale Therapie dieser Pathologien ableiten.

## **2. Einleitung**

### **2.1. *Fragestellung***

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein schwerer hämorrhagischer Schock induziert, um das Ausmaß der Gewebshypoxie und die Unterschiede bezüglich der Stoffwechseleränderungen im Schockorgan Niere mit leicht zugänglichen Referenzgeweben, wie Haut und Skelettmuskulatur, zu vergleichen. Besondere Aufmerksamkeit wurde den Veränderungen der Gewebe unter den Therapiekonzepten der Katecholamingabe und des kolloidalen Volumenersatzes gewidmet. Dies diente dem Zweck, Auswirkungen dieser etablierten Therapiesäulen auf den Zellstoffwechsel zu bestimmen und Diskrepanzen zwischen dem systemischen und dem lokalen Zustand zu erkennen. Um die dabei auftretenden Abläufe deutlich zu machen, wurde die Reaktion der verschiedenen Gewebe auf den schweren hypovolämen Schock in vivo anhand der Mikrodialysetechnik untersucht.

### **2.2. *Schock und Metabolite***

Die Ischämie und Hypoxie des Gewebes als Konsequenz des hämorrhagischen Schocks sind schwere klinische Komplikationen. Sie tragen maßgeblich zur Pathogenese der Multiorgan dysfunktion und des Multiorganversagens bei [40]. Charakteristisch für das Multiorganversagen ist zum einen die Fehlfunktion von Organsystemen, die primär keinen Schaden erlitten haben, und zum anderen sein Auftreten Tage bis Wochen nach dem eigentlichen Primäreignis. Klassischerweise folgt dem pulmonalen das hepatische, weiter das intestinale und renale Versagen, während sich das myokardiale Versagen oft erst in der Spätphase manifestiert [84]. Die Veränderungen in den einzelnen Organsystemen verstärken sich gegenseitig und führen sequentiell zum Organversagen, obwohl die traumabedingten Veränderungen einzelner Organe oft nicht als lebensbedrohlich einzustufen

sind. Diese fatale Entwicklung gilt es zu verhindern, weshalb hier frühzeitige therapeutische Maßnahmen ansetzen.

Ziel dieser therapeutischen Maßnahmen ist eine Stabilisierung, beziehungsweise Wiederherstellung eines suffizienten Blutdruckes und damit die Beseitigung oder Verminderung einer Sauerstoffschuld, um die hypoxie- und ischämiebedingten Schäden einschließlich der Folgeschäden während einer Reperfusionphase zu begrenzen.

Im hämorrhagischen Schock kommt Adrenalin als starker Vasokonstriktor zum Einsatz. Alternativ dazu wird in neuerer Zeit der Einsatz von Vasopressin nach dem Ausschöpfen der Effekte sympathoadrenerger Vasokonstriktoren diskutiert [12, 18, 27, 51, 72, 106, 107].

Die entscheidende Säule der Therapie des hämorrhagischen Schockes ist der Einsatz der Volumensubstitution. Die Wahl zwischen kolloidalen und kristallinen Mitteln in diesem Einsatzbereich wird kontrovers diskutiert. Die hämodynamischen Einflüsse jeder dieser Therapien auf den hämorrhagischen Schock sind durch zahlreiche experimentelle Studien, zum Teil im Tiermodell, festgestellt worden [39, 53, 64]. Vor allem im septischen Schock scheint der frühe, zielgerichtete Volumenersatz signifikante Vorteile zu haben [63, 79].

Aktuelle Therapiekonzepte setzen Zwischenmetabolite der Glykolyse wie zum Beispiel die Substitution einer Pyruvat-Ethanol-Lösung im hämorrhagischen Schock [22, 97, 104] ein. Dieser Interventionsansatz beruht unter anderem auf der Erkenntnis, dass die Gabe von Pyruvat (Brenztraubensäure) im Vorfeld eines solchen Schocks die kardiovaskuläre und die zerebrovaskuläre Stoffwechsellage sowie die Überlebenszeit verbessert [67, 68].

Es stellt sich die Frage, ob Aussagen zum zellulären Status der hypoxischen Gewebe anhand globaler, systemischer hämodynamischer Parameter sinnvoll sind. Auch der Versuch, anhand der Metabolite, die sich im Blut ansammeln, auf den vitalen Zustand eines Zellverbandes zu schließen, ist aufgrund der geringen Empfindlichkeit sehr fehlerbehaftet. Sicherlich kann durch die Auswertung dieser Stoffwechselprodukte teilweise und näherungsweise auf

die Zustände im Organ rückgeschlossen werden, dennoch erscheint theoretisch die Messung des zellulären Stoffwechsels als aussagekräftiger. Die Notwendigkeit, zelluläre Parameter in die Beurteilung einfließen zu lassen, zeigt sich in früheren Verfahren wie der postmortalen Analyse verschiedener Gewebe im Schock [41]. Die Technik der Mikrodialyse birgt im Gegensatz dazu den Vorteil, die Gewebe in vivo und damit deren Stoffwechsellage am Krankenbett dynamisch und im zeitlichen Verlauf zu beobachten und diesen konsekutiv therapeutisch zu beeinflussen.

Der hämorrhagische und der septische Schock sind zwei Formen kritischer Zustände, die unter anderem auf mikrozirkulatorischer Ebene zelluläre Dysfunktionen bedingen. Diese lassen sich anhand der klinischen Routine-Überwachung häufig nur unzureichend detektieren. Seit zwei Jahrzehnten findet allerdings die Technik der Mikrodialyse in der Neurochirurgie und neurologischen Forschung ihre Anwendung [47, 48, 71, 108]. Wenn man nun die Vorzüge einer experimentell etablierten Metabolitemessung mit Hilfe der Mikrodialyse während der bislang nur schwierig zu objektivierenden Gewebszustände in Folge einer Gewebedysoxie nutzt, lassen sich klarere Schlüsse zum unmittelbaren organbezogenen Stoffwechsel bei verschiedenen Therapieansätzen des hämorrhagischen Schocks ziehen und direkt vergleichen.

Schock ist (periphere) Mangel durchblutung. Konsekutiv müssen zur Beurteilung eines Schockes Parameter gewählt werden, die die Veränderungen des Stoffwechsels der peripheren und zentralen Gewebe, auch im Vergleich miteinander, widerspiegeln. Dabei werden Metabolite fokussiert, die durch die Veränderung der Stoffwechsellage unter aeroben beziehungsweise anaeroben Bedingungen anfallen. Diese Veränderung wird durch die grundlegende Gewebshypoxie im Schock hervorgerufen.

Anhand der Mikrodialysetechnik lassen sich sowohl Pyruvat und Laktat, Glycerol und Glutamat als auch Glukose, Purinmetabolite und andere Stoffwechselfparameter direkt im Gewebe darstellen. Eine Veränderung der

Stoffwechsellage ist daher unmittelbar zu beobachten und zusätzlich ist kaum eine Durchmischung mit den Metaboliten peripherer oder gar organfremder Gewebsabschnitte durch Messung im venösen Blut zu befürchten.

Die Bestimmung des Laktates (Milchsäure) hat in einschlägigen Untersuchungen seit Jahren eine große Bedeutung. So wurde in vielen Abhandlungen Laktat als wichtigster Metabolit des anaeroben Stoffwechsels gewertet, und es wird in vielen Studien als aussagefähiger Faktor der Gewebshypoxie angesehen [81]. Während eines Sauerstoffdefizites des Gewebes kommt es zur Umstellung der Glykolyse mit vermehrter Bildung von Laktat. Dieser Anstieg der Laktatkonzentration im hypotonen Schock konnte exemplarisch durch eine postmortale Gewebsuntersuchung in Muskel, Leber, Nierenrinde und -mark, neben einem Abfall der Glykogenkonzentration nachgewiesen werden [41]. Der lokalen Laktatkonzentration wurde in zahlreichen Untersuchungen eine hohe Wertigkeit zugesprochen. Allerdings wurden Faktoren gefunden, die unabhängig von der Hypoxie die Freisetzung von Laktat verursachen. So wurde beschrieben, dass die endogene Freisetzung von Adrenalin als Reaktion auf den hypotonen Schock, wie auch eine therapeutische Katecholaminzufuhr, ein Stimulus für die Laktatproduktion in der Skelettmuskulatur ist [60, 61, 66]. Diese Beobachtungen lassen an der Aussagekraft der Laktatkonzentration im Blut zweifeln, die bisher zusammen mit anderen Parametern als guter Wert zur Beurteilung des hämorrhagischen Schockes galt [80]. Sie zeigen die Notwendigkeit auf, andere, innovative und aussagekräftigere Parameter zu untersuchen, zu bewerten und über die Integration in klinische Überwachungskonzepte zu diskutieren. Zu diesen Parametern zählen die in der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit durch die Mikrodialyse ermittelten lokalen Konzentrationsveränderungen.

Aus oben genannten Gründen wird die wenig verlässliche Serum-Laktatkonzentration bei der Darstellung klinisch kritischer Situationen zunehmend durch den Laktat-Pyruvat-Quotienten verdrängt, dessen Erhöhung als aussagekräftigerer Parameter in der Beurteilung hypoxischer Vorgänge im

Gewebe gewertet wird [57, 68, 83, 95, 111]. Als Zeichen einer lokalen Ischämie gewann der Laktat-Glukose-Quotient im neurochirurgischen Sektor in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung [32, 52, 76], und er hält in neuester Zeit Einzug in andere Bereiche der Patientenüberwachung [92]. Dieser Quotient lässt sich aus den unter Einsatz der Mikrodialyse ermittelten Parametern leicht bilden. Aufgrund der gewonnenen experimentellen und klinischen Beobachtungen wurden diese Parameter in die vorliegende Untersuchung eingebracht.

Glyzerol als Zeichen der Membranschädigung oder der Lipolyse ist ein ähnlich leicht zu bestimmender Indikator einer zellulären Schädigung und wurde daher in die Auswertung der vorliegenden Dissertation eingeschlossen.

### **2.3. Organe und Gewebe**

Es lassen sich Abstufungen der Schädigungen verschiedener Organe durch das lebensbedrohliche Schockgeschehen ausmachen [34, 42]. So konnte festgestellt werden, dass der zerebrale Blutfluss beim Schwein auch bei solchen schweren Schockzuständen nicht signifikant sinkt [56].

Die beobachteten Organe wurden immer wieder vergleichenden Untersuchungen unterzogen. Dabei fanden häufig neue Methoden Anwendung, mit denen versucht wurde, die lokale Gewebssituation zu untersuchen. Mit Verfahren wie beispielsweise der Laser-Doppler-Flussmessung konnte eine Minderperfusion im Rahmen eines hypovolämen Schocks in der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden, die früher auftrat als eine Minderperfusion im Stromgebiet der Niere, der Leber oder der Haut, und die mit einer Flüssigkeitsmobilisation erklärt wurde [20]. Unter anderem aufgrund dieser Untersuchung wählten wir die Skelettmuskulatur und das subkutane Fettgewebe als Referenzgewebe gegenüber der Niere aus.

Die Nieren gehören zu den am stärksten durchbluteten Organen des Körpers. Die Gesamtdurchblutung beträgt ca.  $1,2\text{l}/\text{min} \cdot 1,73\text{m}^2$  (Mensch). Dies entspricht 20–25 % des Herzzeitvolumens (HZV) für ein Organpaar dessen

Gewicht nur 0,5 % der Körpergewichtes ausmachen [38]. Nach GEIGER wird die Nierenrinde von 92 % des renalen Blutflusses versorgt [31]. Daher erscheint es plausibel, dass ein derart gut durchblutetes Organ in kritischen Kreislaufsituationen zu Gunsten der Aufrechterhaltung des Kreislaufes abgekoppelt wird. Dieser Mechanismus wird unter anderem durch Katecholamine vermittelt. Diese modulieren den renalen Blutfluss und damit die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) durch eine Vasokonstriktion am afferenten Gefäß durch die Stimulation von alpha-Rezeptoren. Eine weitere vasokonstriktive Substanz mit ähnlicher Wirkung, die während des hypovolämen Schockes ausgeschüttet wird, ist das Vasopressin (ADH). Adrenalin verursacht außerdem über eine Stimulation von beta<sub>1</sub>-Adrenorezeptoren die Freisetzung von Renin. Diese Protease ist der limitierende Faktor zur Entstehung des Angiotensins II, dessen Hauptwirkung die Vasokonstriktion afferenter und efferenter renaler Gefäße ist und dementsprechend unterschiedliche Auswirkungen auf die GFR haben kann [38]. Beim Volumenmangel treten dadurch protektive Mechanismen zur Aufrechterhaltung der GFR auf. Ein schwerer hämorrhagischer Schock kann also eine Abnahme der Durchblutung der Nieren bedingen. Es kommt zum Absinken der GFR. Der weitere Verlauf ist durch eine ischämische Tubulusschädigung charakterisiert, die zu einer akuten Tubulusnekrose führt, die histologisch pathognomonisch für das akute Nierenversagen ist [50]. Aus diesen Gründen wurde diesem Organ besondere Aufmerksamkeit geschenkt, und die Niere wurde zur Beurteilung der Therapieverfahren zusammen mit den Geweben Skelettmuskel und Subkutis in die Untersuchung einbezogen.

In der Literatur, die sich mit Untersuchungen befasst, die Gewebsreaktionen während oder nach einem Schock darstellen, werden die Dauer des Schockes und dessen Ausprägung als relevant diskutiert. So zeigt eine Studie von BAR-JOSEPH et al., dass ein schwerer hämorrhagischer Schock mit einem arteriellen Mitteldruck (MAD) von 30 bis 40 mmHg über 90 bis 120 Minuten nach passagerem akuten Leber- und Nierenversagen noch zur

restitutio ad integrum führen kann [6]. Von dieser Beobachtung ausgehend, wurde das im Folgenden dargestellte Schockdesign insofern modifiziert, als dass wir in unserem Modell den MAD auf diese Werte senkten und die Versuchstiere über 60 Minuten im Schock beließen.

### 3. Material und Methode

#### 3.1. *Präparation*

Die Versuche wurden nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission (Ministerium für Umwelt, Natur und Forsten des Landes Schleswig-Holstein, 02.05.2002, V 252-72241.123-2 (37-4/02)) an Hybridschweinen beiden Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 30,4 kg und 55,4 kg ( $\bar{\varnothing}$  36,2 kg) und einem Lebensalter von drei bis fünf Monaten durchgeführt. Die Schweine wurden über Nacht nüchtern gehalten; freier Zugang zu Wasser wurde gewährt. Am Morgen unmittelbar vor dem Eingriff wurden die Tiere mit einer Injektion von 250 mg Ketamin (Ketamin 100 mg Curamed®; SCHWABE / CURAMED, 76227 Karlsruhe) in die nuchale Muskulatur analgo-sediert. Vor der trachealen Intubation wurden die Schweine mit Atropin (Atropinsulfat Braun 0,5 mg; B|BRAUN, 34212 Melsungen) prämediziert, die Narkose danach mit Sevofluran (Sevorane®; ABBOTT, 65205 Wiesbaden) und N<sub>2</sub>O supplementiert. Über eine in einer Ohrvene platzierte Verweilkanüle (Insyte-W® 20 ga; BECTON DICKINSON VASCULAR ACCESS INC., USA) wurde die Analgo-Sedierung, die sich aus Fentanyl (Fentanyl-Janssen® 0,5 mg; JANSSEN-CILAG, 41470 Neuss) 5 µg/kgKG/h und Propofol (Disoprivan® 2 %; ZENECA / GLAXO WELLCOME, 20354 Hamburg) 10 mg/kgKG/h, sowie Pancuronium (Pancuronium duplex Curamed®; SCHWABE / CURAMED, 76227 Karlsruhe) 120 µg/kgKG/h als Muskelrelaxans zusammensetzte, mit laktatfreier Ringer-Lösung (Ringer-Lösung DAB 7 Braun®; B|BRAUN, 34212 Melsungen) 2 ml/kgKG/h als Trägersubstanz durch einen Infusomaten (Ivac Infusomat Modell 598; IVAC, 35396 Gießen) zugeführt.

Die Beatmung wurde mit einem Ventilator (JulianPlus; DRÄGER Medical AG & Co., 23542 Lübeck) mit IPPV (intermittent positive pressure ventilation = Beatmung mit intermittierend positivem Druck) bei einem Atemzugvolumen von 10 ml/kgKG, einem Expirations-Inspirations-Verhältnis

von 2:1 und mit einer Frischgaszufuhr von 1,5 l/min mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch im Verhältnis 1:3 durchgeführt.

Zur Darstellung der folgenden hämodynamischen Parameter wurde ein Überwachungsmonitor verwendet: Der Blutdruck wurde nach Einlage einer 6-Charrière-Schleuse (6F Brite tip Sheath; CORDIS, USA) in die rechte A.iliaca graphisch und numerisch dargestellt. Nach Einbringen eines Rechtsherzkatheter nach Swan & Ganz (Swan-Ganz CComboV; BAXTER Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim) durch eine 10-Charrière-Schleuse (10 F Brite tip Sheath; CORDIS, USA) in die freipräparierte rechte V.jugularis wurden der zentralvenöse und der pulmonalarterielle Druck registriert. Ein Drei-Kanal-Elektrokardiogramm nach *Einthoven* wurde kontinuierlich abgeleitet. Die linke V.jugularis wurde ebenfalls freipräpariert und eine weitere 10-Charrière-Schleuse platziert.

Das Herzzeitvolumen, die Sauerstoffsättigung des gemischtvenösen Blutes und die Körperkerntemperatur wurden kontinuierlich dargestellt (Edwards Critical-Care Vigilance; BAXTER Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim). Die Einlage von Mikrodialysekathetern (CMA 60 Microdialysis Catheter; CMA/Microdialysis AB, Stockholm, Schweden) erfolgte in das subkutane Fettgewebe und die Glutäalmuskulatur des rechten Hinterlaufes. Nach linksseitiger Laparotomie mit einem elektrischen Messer (Ultracision; ULTRACISION, Smithfield/RI, USA) wurde ein Katheter in die linke Niere eingebracht. Zur Einlage wurde jedes Organ in einem Winkel von 20° zur Oberfläche vorpunktiert und eine Schlitzkanüle, welche die Mikrodialysesonde umhüllt, in den Stichkanal eingebracht. Diese Stahlkanüle wurde zurückgezogen, so dass die Sonde im Gewebe verblieb. Die Sonde wurde mit einer Annahrt (3/0 Polypropylene, ASSUT SUTURES SA, Lausanne, Schweiz) fixiert. Die Mikrodialysesonden in Niere, Muskel und Subkutis wurden von Mikrodialysepumpen (CMA 107 Microdialysis Pump; CMA/Microdialysis AB, Stockholm, Schweden) mit 1 µl/min Ringer-Lösung (Ringer-Lösung DAB 7 Braun®; B|BRAUN, 34212 Melsungen) perfundiert. Das Dialysat wurde

in Auffangbehältern (Microvials; CMA/Microdialysis AB, Stockholm, Schweden) asserviert, die nach einer Sammelperiode von 15 min gewechselt und bis zur Auswertung im Analysator (CMA 600 Microdialysis Analyser; CMA/Microdialysis AB, Stockholm, Schweden) auf Trockeneis luftdicht konserviert wurden.

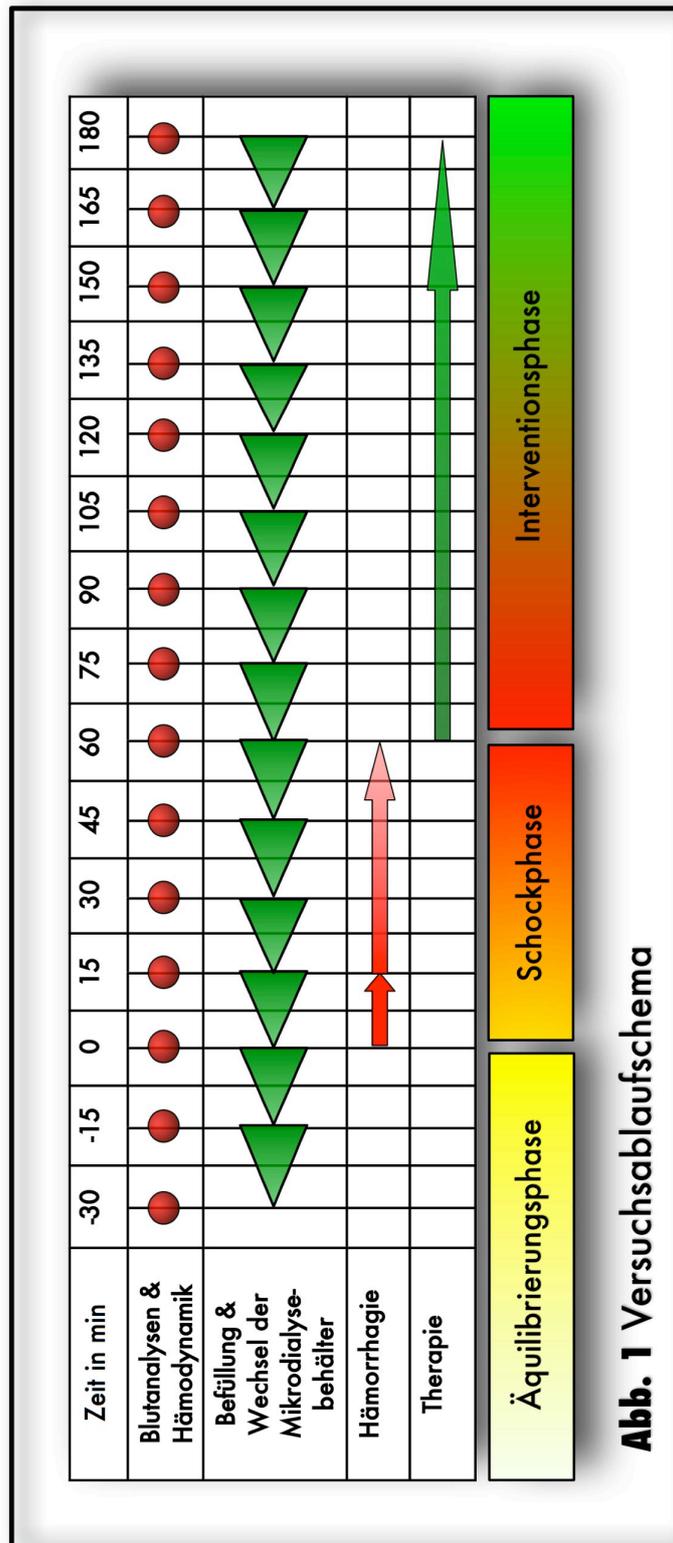
In Abständen von 15 min wurden aus der 6-Charrière-Schleuse in der rechten A.iliaca jeweils 2 ml Blut entnommen und unverzüglich, unter sorgfältiger Entfernung jeglicher Luft aus der Spritze, mit einem Blutgas-Analysator (Abl 555; RADIOMETER, Kopenhagen, Dänemark) folgende Werte bestimmt: Hämatokrit (Hk), Hämoglobinkonzentration (Hb), Standardbasenexzess (SBE), Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ), pH-Wert, Natrium-, Kalium-, Laktat- und Glukosekonzentration.

### 3.2. *Versuchsablauf*

Nach Abschluss der Präparation wurden alle Tiere über einen Zeitraum von 30 Minuten in einem Zustand ohne Intervention belassen, um eine ausreichende Äquilibration der Werte zu gewährleisten. Danach wurde bei allen Schweinen (n=21) der mittlere arterielle Druck durch Aspiration eines Blutvolumens von durchschnittlich 16,7 ml/kgKG (8,0 ml/kgKG–28,3 ml/kgKG) über die 10-Charrière-Schleuse in der linken V.jugularis unter Zuhilfenahme eines Pleurapunktionsbesteckes (Pleura-Punktions-Set „Standard“; TMP 46342 Velen-Ramsdorf) auf einheitlich 50 % des Ausgangsdrucks während der Äquilibrationsphase gesenkt.

Nach der folgenden einstündigen Schockphase wurde bei einem Teil der Tiere, „Gruppe A“ (n=7), über einen Dreiwegehahn (Discofix®; B|BRAUN, 34212 Melsungen) durch die venöse Verweilkanüle Adrenalin (Suprarenin® Injektionslösung (1:1000); HOECHST, 65796 Bad Soden am Taunus) 100 µg/ml mit einer Spritzenpumpe (Perfusor® segura FT; B|BRAUN, 34212 Melsungen) kontinuierlich zugeführt, um einen arteriellen Mitteldruck von 60 mmHg zu titrieren. Dieser Druck wurde bis zum Versuchsende konstant gehalten. Bei einer weiteren Versuchsgruppe, „Gruppe H“ (n=7), wurde ein modifiziertes, niedermolekulares Hydroxyäthylstärke-Präparat (Voluven® 6 % Infusionslösung (130/0,4); Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg v. d. H.) eingesetzt, um den angestrebten arteriellen Mitteldruck von 60 mmHg zu erreichen und bis zum Versuchsende konstant zu halten. Als Kontrollgruppe (Gruppe K) wurden diejenigen Tiere (n=7) beobachtet, die keiner Therapie zugeführt wurden.

Der Letalversuch endete bei allen Tieren nach weiteren 120 Minuten.



**Abb. 1** Versuchsablaufschema

**Abb. 1** Versuchsablaufschema

Die Äquilibrierungsphase erstreckt sich vom Ende der Präparation bis zum Zeitpunkt 0 Minuten. Daran schließen die Schockphase (60 Minuten) und die Interventionsphase bis zum Versuchsende nach 180 Minuten an. Die Kreise (•) repräsentieren die Zeitpunkte der Blutentnahmen, die Keile (◀) die Zeitdauer der Behälterbefüllung. Der rote Pfeil markiert den Aderlass, der transparente rote Pfeil die Dauer des Schockes und der grüne Pfeil die Phase der jeweiligen Intervention.

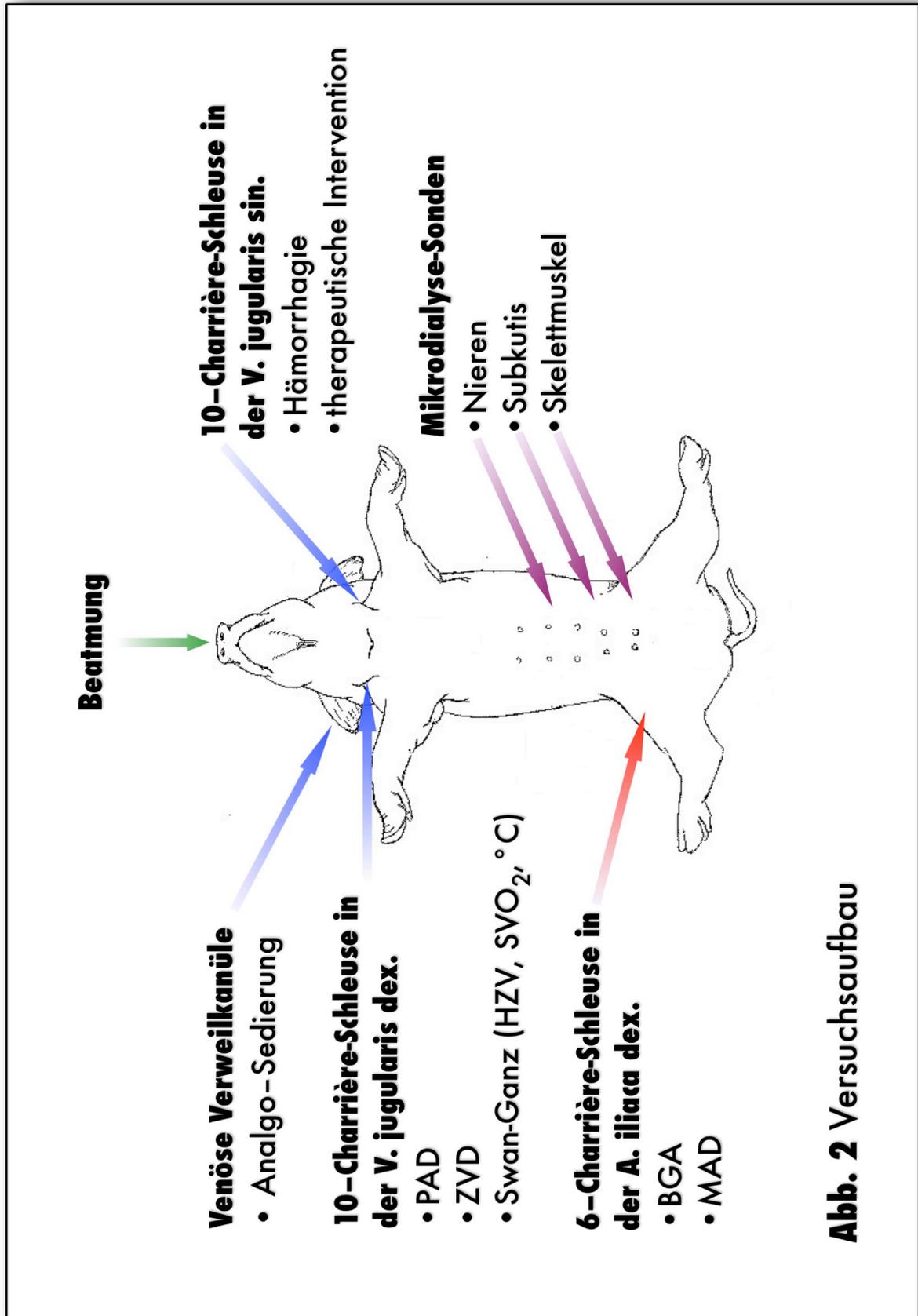


Abb. 2 Versuchsaufbau  
Die Pfeile (←) symbolisieren die Lage der jeweiligen Katheter, Schleusen und Kanülen.

### **3.3. Das Prinzip der Mikrodialyse–Technik**

#### **3.3.1. Das Prinzip**

Die Mikrodialyse ist eine Technik, um die Zusammensetzung des extrazellulären Raumes in lebenden Geweben zu überwachen. Es wird beschrieben, dass sie eine „Vorschau“ über die Vorgänge im Gewebe erlaubt, bevor Änderungen des Zellstoffwechsels im systemischen Blut sichtbar werden [14]. Die Sonde der Mikrodialyse–Katheter wurde entwickelt, um die Funktionen einer Blutkapillare nachzuahmen. Vor diesem Hintergrund eröffnen sich zahlreiche Einsatzbereiche im klinischen und experimentellen Sektor. Wird eine physiologische Salzlösung langsam durch die Sonde gepumpt, gleicht sich die Lösung mit der umgebenden, extrazellulären Gewebeflüssigkeit ab (Äquilibration). Durch diesen Konzentrationsausgleich reflektiert das Mikrodialysat in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (im Folgenden beschrieben) die interstitiellen Substanz–Konzentrationen. Anstelle der Platzierung eines Analyse–Instrumentes (zum Beispiel eines Biosensors) wird das Mikrodialysat extrahiert und später im Labor oder im Bereich der klinischen Anwendung direkt am Krankenbett analysiert.

#### **3.3.2. Die Mikrodialyse–Sonde**

Die Sonde ist als doppelumige Membran konstruiert, die von einer elektrolyt– und laktatfreien Perfusionslösung in einem inneren Lumen (polyamidbeschichtetes Silikon) durchströmt wird und am distalen Ende der Sonde in den Raum zwischen innerem Lumen und der Dialysemembran (Cuprophan®) des äußeren Rohres gelangt. Die Flussrichtung der Lösung kehrt sich um und strömt auf das proximale Ende der Sonde zu. Während dieses Flusses findet die Äquilibration statt; die Moleküle diffundieren zwischen der extrazellulären Flüssigkeit und der Perfusionslösung über die Mikrodialysemembran. Hierbei findet ein Austausch der Moleküle in beiden Richtungen statt. Der Konzentrationsgradient bestimmt dabei die Richtung der Molekülbewegung durch die Membran. Die Sammlung endogener Stoffe ist

somit zum selben Zeitpunkt möglich wie die Applikation exogener Stoffe, zum Beispiel Medikamente, in das Gewebe.

### 3.3.3. Wiederfindungsrate

Der Gradient eines bestimmten Stoffes hängt gemäß des *Fick'schen* Gesetzes nicht nur vom Unterschied der Konzentrationen zwischen dem Perfusat und der extrazellulären Flüssigkeit, sondern auch von der Flussgeschwindigkeit innerhalb der Sonde ab. Die absolute Wiederfindungsrate (mol/Zeiteinheit) einer Gewebssubstanz ist abhängig:

- vom Ausschluss („cut off“), bedingt durch die Porengröße der Mikrodialysemembran,
- von der Länge der Membran,
- von der Strömungsgeschwindigkeit des Perfusates
- vom Diffusionskoeffizienten eines Stoffes durch die extrazelluläre Flüssigkeit, also den Gewebeeigenschaften.

Die Umkehrung gilt für Stoffe, die von der Sonde in das Gewebe dringen. Der Ausschluss ist definiert als das Molekulargewicht in Dalton, mit dem 80 % der Moleküle am Passieren der Membran gehindert werden. Er ist membranabhängig und weist bei den verwendeten Mikrodialyse-Sonden Werte von 20 kD (CMA 70) auf.

### 3.4. Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm „SPSS 11 für Mac OS X“ (SPSS Inc.). Die graphische Darstellung wurde mit „Microsoft Excel X für Mac“ (Microsoft Corp.) durchgeführt. Der statistische Vergleich zweier Gruppen wurde anhand nicht parametrischer Testverfahren mit dem Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) entsprechen der exakten Signifikanz [ $2^*$  (1-seitig Sig.)] Bei der statistischen Auswertung der Parameter wurden deren relative Veränderungen zugrunde gelegt. Dabei wurde der

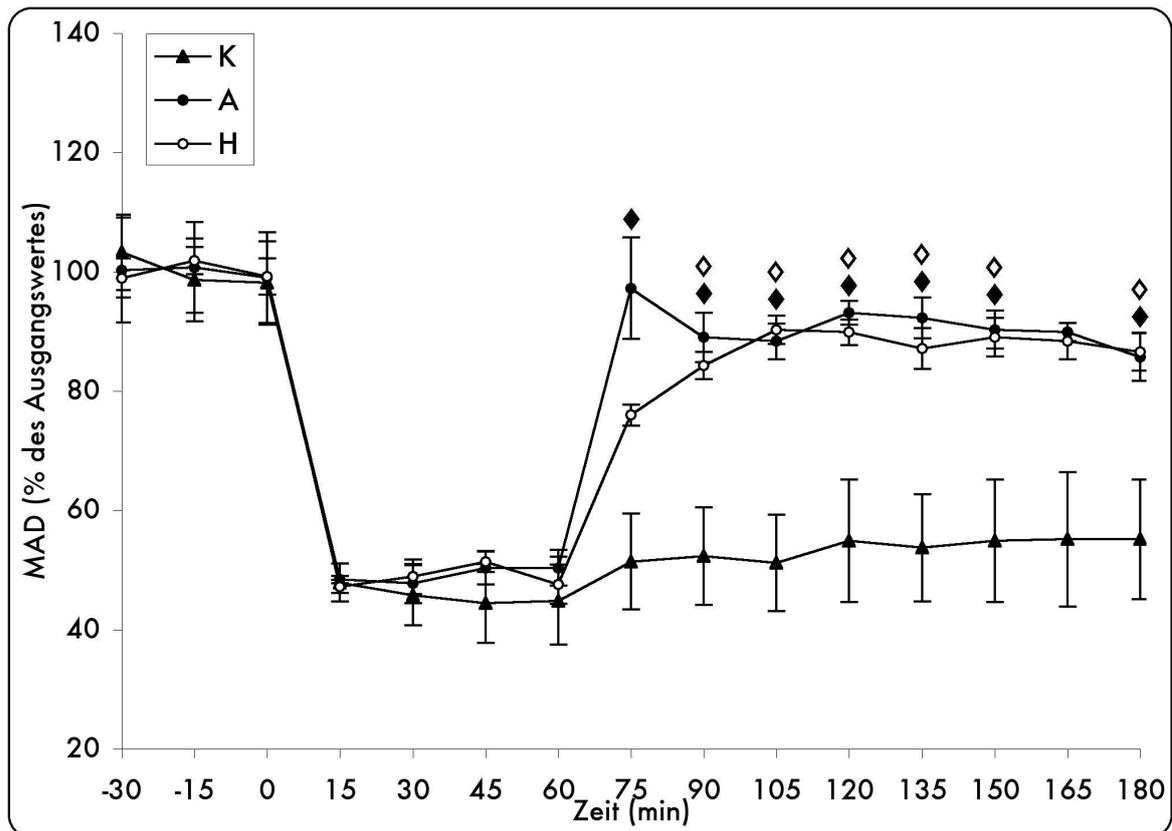
Mittelwert der während der Äquilibrierungsphase in jeder Gruppe ermittelten Werte als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

## 4. Ergebnisse

Die in den Graphiken dargestellten Daten sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen mit Standardfehler. Die helle Raute ( $\diamond$ ) zeigt statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) der Kontrollgruppe zur Gruppe H; beziehungsweise die schwarze Raute ( $\blacklozenge$ ) zur Gruppe A. Der Stern (\*) indiziert statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen A und H. Sollte die Gruppengröße bei bestimmten Parametern abweichen, ist dies unter dem entsprechenden Ergebnisteil erwähnt.

### 4.1 *Hämodynamische Parameter*

#### 4.1.1. Mittlerer arterieller Druck (MAD)

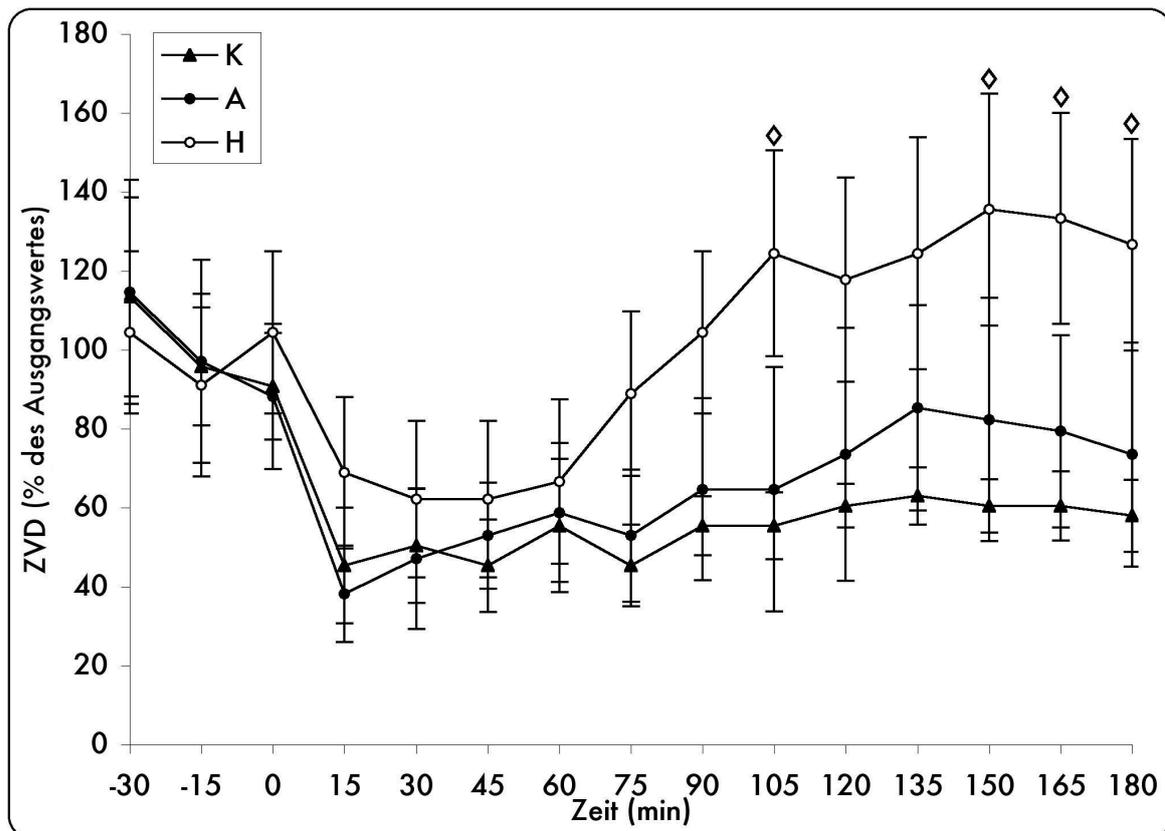


**Abb. 3** Mittlerer arterieller Druck (MAD). Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrierungsphase betrug der MAD der Tiere in der Kontrollgruppe (n=7) 61 mmHg ( $\pm 2$  mmHg), in der Gruppe A (n=7) 66 mmHg ( $\pm 3$  mmHg) und in der Gruppe H (n=7) 69 mmHg ( $\pm 1$  mmHg). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Bei den Tieren aller Gruppen fand sich unmittelbar vor Schockinduktion ein MAD von 99 % ( $\pm 4$  %). Nach dem Zeitpunkt 0 wurde gemäß des Versuchsaufbaus der MAD aller Tiere mittels Aderlass auf 48 % ( $\pm 1$  %) gesenkt. Dieser MAD wurde über 60 Minuten nicht beeinflusst. In der Kontrollgruppe, die keine Therapie erhielt, betrug der MAD bis zum Versuchsende nach 180 Minuten weiterhin nur 55 % ( $\pm 10$  %). In der Gruppe H konnte der MAD nach dem einstündigen Schock innerhalb von 15 Minuten zunächst auf 76 % ( $\pm 2$  %), nach 30 Minuten wieder auf 84 % ( $\pm 2$  %) erhöht und auf diesem Niveau, signifikant unterschiedlich ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe, gehalten werden. Die Gruppe A zeigte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls einen signifikanten Anstieg des MAD gemäß der Versuchsanordnung auf 89 % ( $\pm 4$  %) mit signifikanten Unterschieden ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe bis zum Versuchsende.

#### 4.1.2. Zentralvenöser Druck (ZVD)



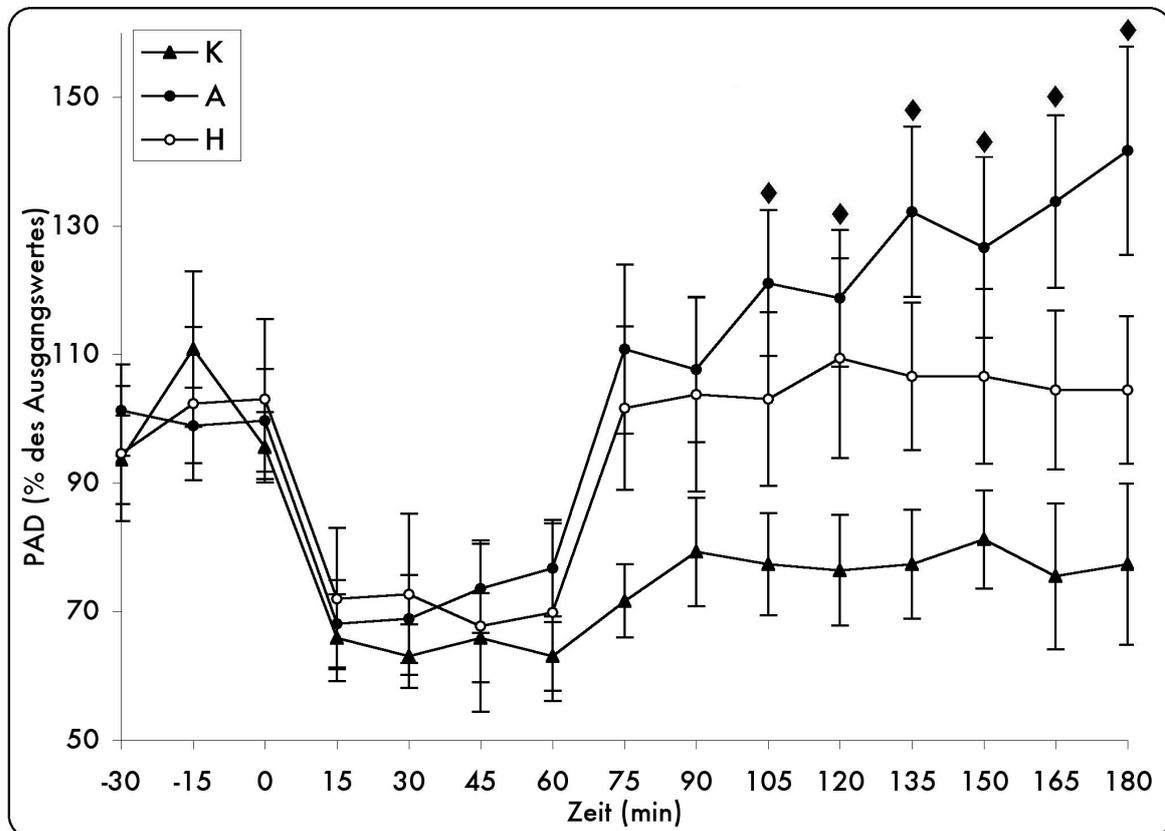
**Abb. 4** Zentralvenöser Druck (ZVD). Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrationsphase betrug der ZVD der Tiere in der Kontrollgruppe ( $n=6$ )  $7 \text{ mmHg} (\pm 1 \text{ mmHg})$ , in der Gruppe A ( $n=7$ )  $5 \text{ mmHg} (\pm 1 \text{ mmHg})$  und in der Gruppe H ( $n=7$ )  $6 \text{ mmHg} (\pm 1 \text{ mmHg})$ . Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Bei allen Tieren kam es nach dem Aderlass zu einem Abfall des ZVD von  $95 \% (\pm 10 \%)$  auf  $51 \% (\pm 9 \%)$ . Nach Einsetzen der Therapiephase stieg der so gesenkte ZVD in der Gruppe A leicht an, zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede ( $p>0,05$ ) zur Kontrollgruppe und betrug bei Versuchsende  $74 \% (\pm 28 \%)$ . Ebenso blieb der ZVD der Kontrollgruppe bis zum Versuchsende nahezu konstant ( $58 \% (\pm 9 \%)$ ). In der Gruppe H fand sich ein kontinuierlicher Anstieg, der zum Zeitpunkt 105 Minuten und ab dem Zeitpunkt

150 Minuten zu signifikanten Unterschieden ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe führte. Der ZVD betrug zum Versuchsende 127 % ( $\pm 27$  %).

#### 4.1.3. Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAD)



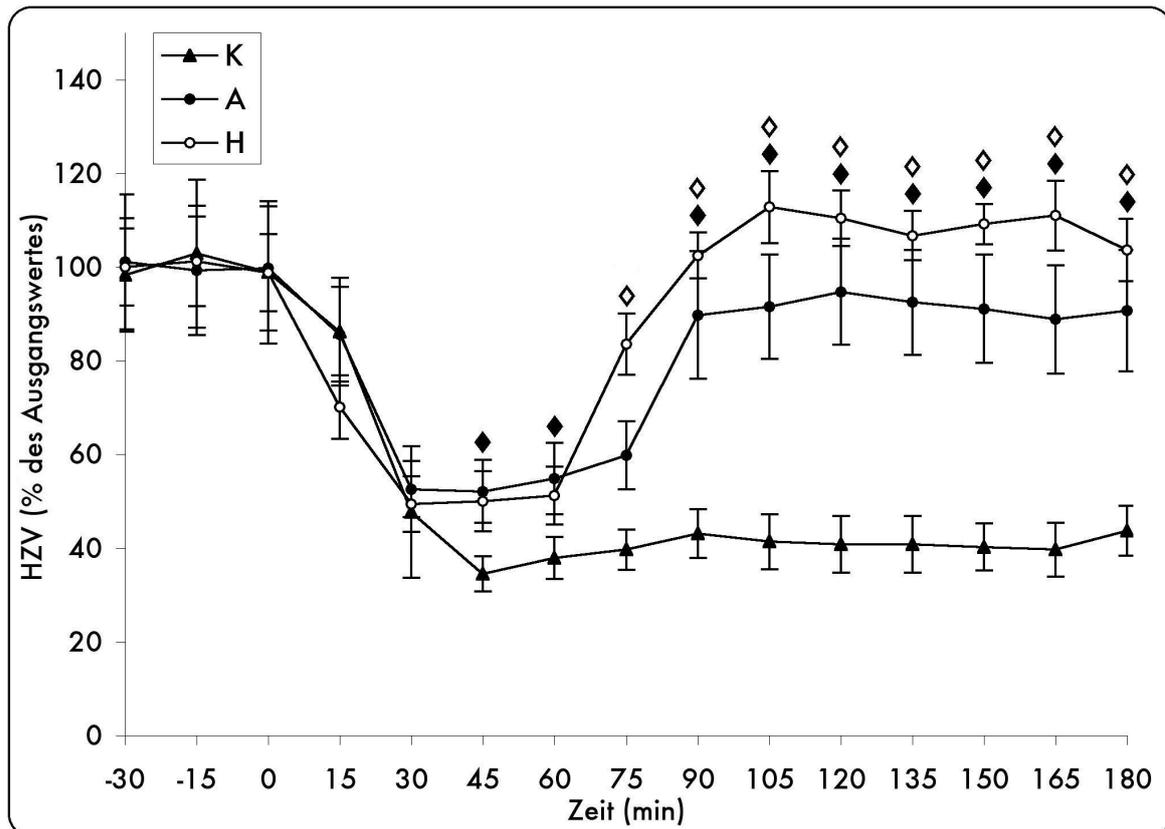
**Abb. 5** Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAD). Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrationsphase betrug der PAD der Tiere in der Kontrollgruppe ( $n=6$ ) 18 mmHg ( $\pm 1$  mmHg), in der Gruppe A ( $n=7$ ) 18 mmHg ( $\pm 1$  mmHg) und in der Gruppe H ( $n=7$ ) 20 mmHg ( $\pm 1$  mmHg). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Im Rahmen des hämorrhagischen Schockes konnte eine Minderung des PAD von Ausgangswerten zum Zeitpunkt 0 vor Beginn des Aderlasses von 99 % ( $\pm 5$  %) auf Werte um 69 % ( $\pm 5$  %) bei allen Tieren beobachtet werden. Im Verlauf stieg der PAD der Kontrollgruppe 180 Minuten nach Induktion des Schockes auf 77 % ( $\pm 13$  %). Die Drücke der Gruppe H sowie der Gruppe A

erreichten den Ausgangswert nach den ersten 15 Minuten der Therapie, und betragen bei Versuchsende in der Gruppe H 105 % ( $\pm 12$  %), in der Gruppe A 142 % ( $\pm 16$  %). Ab 105 Minuten unterschied sich die Gruppe A signifikant von der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ).

#### 4.1.4. Herzzeitvolumen (HZV)



**Abb. 6** Herzzeitvolumen (HZV). Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

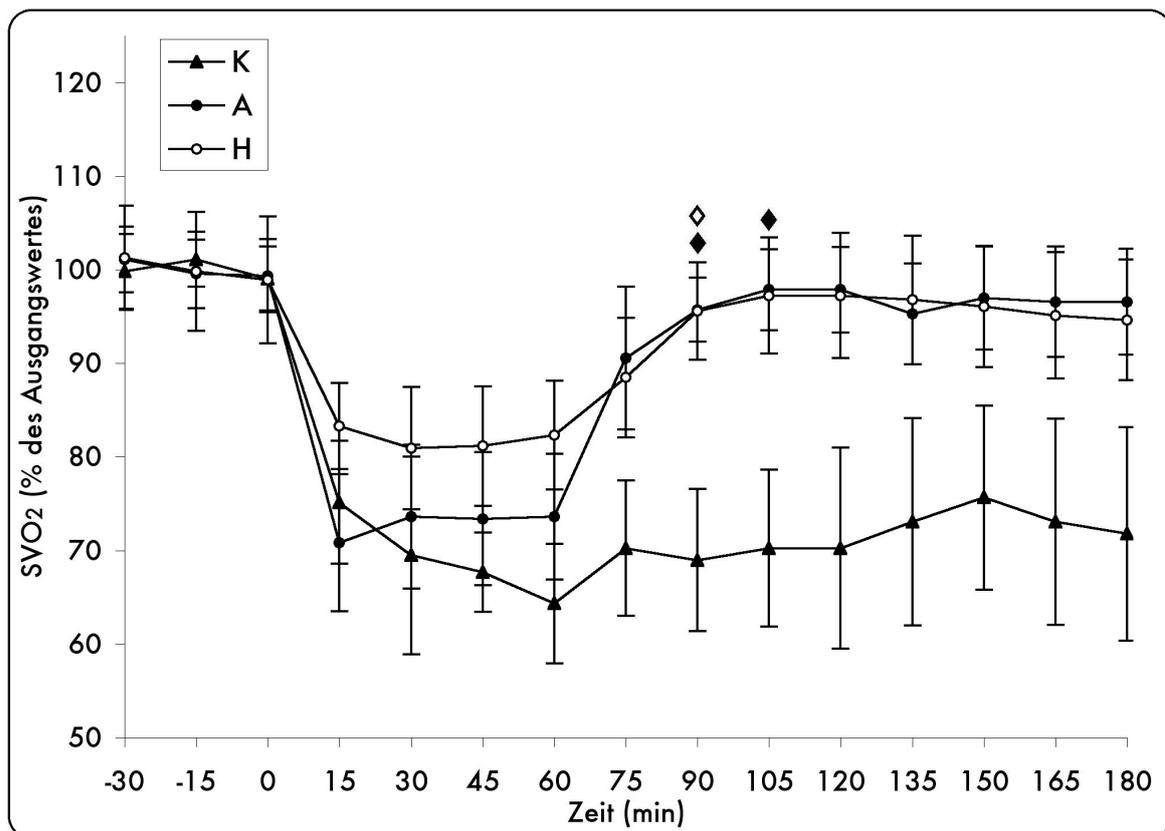
In der Äquilibrationsphase betrug das Herzzeitvolumen (HZV) der Tiere in der Kontrollgruppe ( $n=6$ ) 3,5 l/min ( $\pm 0,3$  l/min), in der Gruppe A ( $n=5$ ) 3,7 l/min ( $\pm 0,3$  l/min) und in der Gruppe H ( $n=6$ ) 2,7 l/min ( $\pm 0,1$  l/min). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Bei allen Tieren sank das HZV nach dem Ende der Äquilibrationsphase von 99 % ( $\pm 7$  %) auf 80 % ( $\pm 5$  %) nach den ersten 15 Minuten des hämorrhagischen Schockes. Das geringste HZV fand sich in allen Gruppen nach

45 Minuten Schockphase und betrug  $46\% (\pm 4\%)$ . Es stieg nach Beendigung der Schockphase und Einsetzen der Therapie in den Gruppe A und H wieder an, zeigte signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe und erreichte nach 180 Minuten A:  $91\% (\pm 13\%)$ , beziehungsweise H:  $104\% (\pm 7\%)$ . Das HZV der Kontrollgruppe nahm nicht zu und betrug zum Versuchsende  $44\% (\pm 5\%)$ .

Anmerkung: Das Auftreten zweier signifikanter Unterschiede in der Schockphase zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe A ist durch die aufgrund kathetertechnischer Schwierigkeiten reduzierte Gruppengröße und ein einzelnes Tier mit einem ausgeprägten Sympathikotonus in der Gruppe A zu begründen.

#### 4.1.5. Sauerstoffsättigung des gemischtvenösen Blutes ( $SvO_2$ )



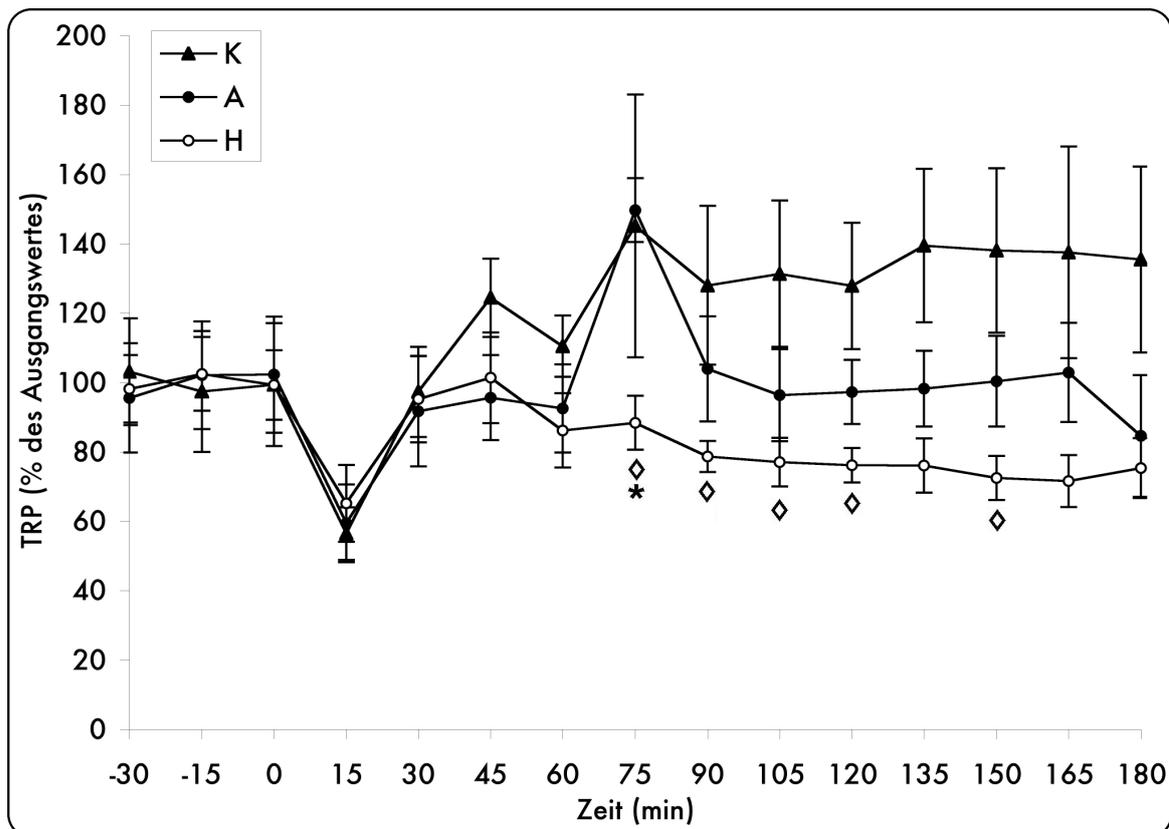
**Abb. 7** Sauerstoffsättigung des gemischtvenösen Blutes ( $SvO_2$ ). Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrationsphase betrug die  $SvO_2$  der Tiere in der Kontrollgruppe ( $n=5$ )  $78\% (\pm 1\%)$ , in der Gruppe A ( $n=6$ )  $78\% (\pm 2\%)$  und

in der Gruppe H (n=5) 85 % ( $\pm 3$  %). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Bei den Tieren aller Gruppen entsprach die SvO<sub>2</sub> vor Induktion des Schockes 99 % ( $\pm 3$ %) des Ausgangswertes. Nach Einsetzen der Phase des hypotonen Schockes sank bei allen Tieren die SvO<sub>2</sub> ab und betrug nach 45 Minuten 74 % ( $\pm 4$  %). In den Gruppen H und A stieg die Sättigung unter Therapie wieder auf die Ausgangswerte und zeigte statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zur Kontrollgruppe (Versuchsende H: 95 % ( $\pm 6$  %), beziehungsweise A: 97 % ( $\pm 6$  %)). Die Gruppe K verblieb bei Werten, die auch im Schock beobachtet werden konnten, nach 180 Minuten bei 72 % ( $\pm 11$  %).

#### 4.1.6. Totaler peripherer Widerstand (TPR)



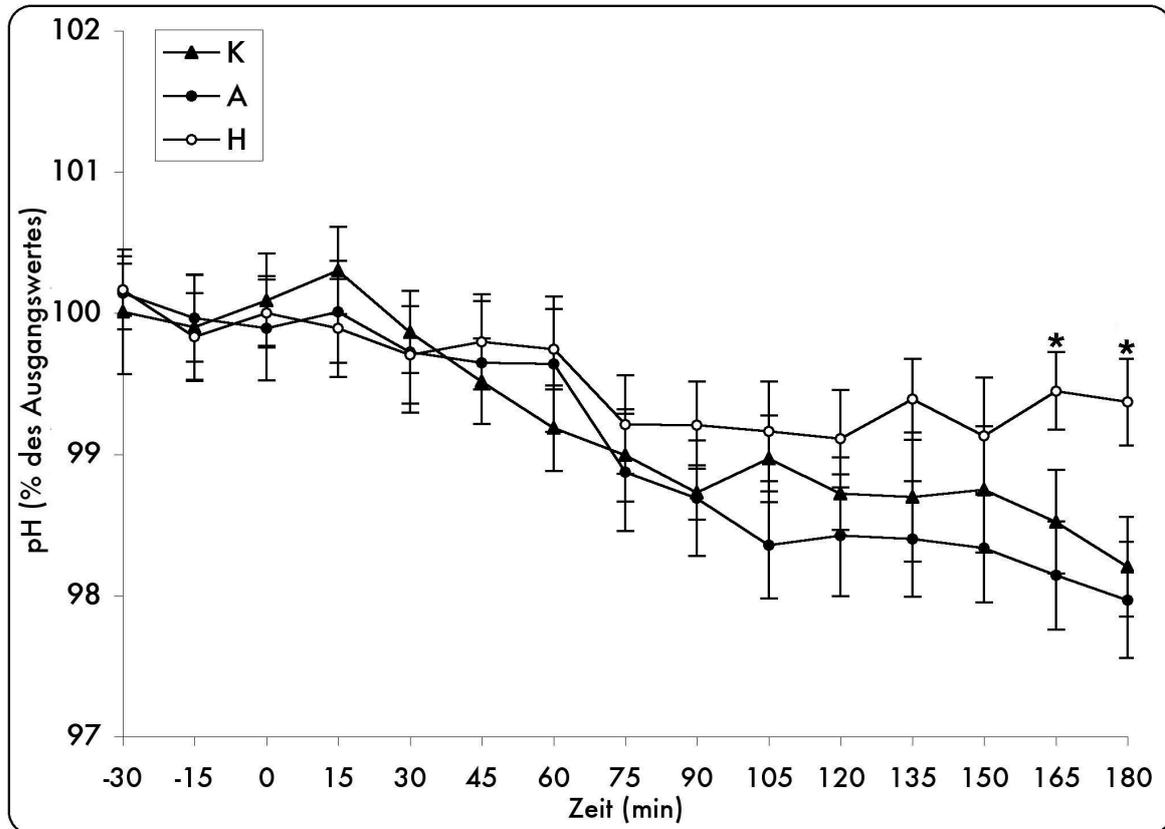
**Abb. 8** Totaler peripherer Widerstand (TPR). Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrationsphase betrug der TPR der Tiere in der Kontrollgruppe (n=4)  $15,5 \text{ mmHg}\cdot(\text{l}/\text{min})^{-1}$  ( $\pm 1,4 \text{ mmHg}\cdot(\text{l}/\text{min})^{-1}$ ), in der Gruppe A (n=6)  $18,3 \text{ mmHg}\cdot(\text{l}/\text{min})^{-1}$  ( $\pm 1,6 \text{ mmHg}\cdot(\text{l}/\text{min})^{-1}$ ) und in der Gruppe H (n=6)  $18,2 \text{ mmHg}\cdot(\text{l}/\text{min})^{-1}$  ( $\pm 1,3 \text{ mmHg}\cdot(\text{l}/\text{min})^{-1}$ ). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Nach einem deutlichen Abfall zu Beginn der Schockphase stieg der TPR der Tiere aller Gruppen nach Induktion der Therapie zunächst wieder auf Werte, die denen in der Äquilibrationsphase entsprachen. Zum Zeitpunkt 75 min trat ein einzelner statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen der Gruppe A und der Gruppe H auf. Ab dem Zeitpunkt 90 min fanden sich Unterschiede zwischen der Gruppe H und der Kontrollgruppe, die bis zum Zeitpunkt 150 min statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) waren. Zum Zeitpunkt 135 min war dieser Unterschied mit  $p = 0,067$  statistisch knapp nicht signifikant. Der TPR der Kontrollgruppe war bis zum Versuchsende höher als in der Gruppe A und deren TPR wiederum höher als der der Gruppe H. Bei Versuchsende betrug der TPR in der Kontrollgruppe: 135 % ( $\pm 27$  %), in Gruppe A: 85 % ( $\pm 18$  %) und in der Gruppe H: 75 % ( $\pm 9$  %).

## 4.2. Arterielle Serumanalysen

### 4.2.1. pH-Wert



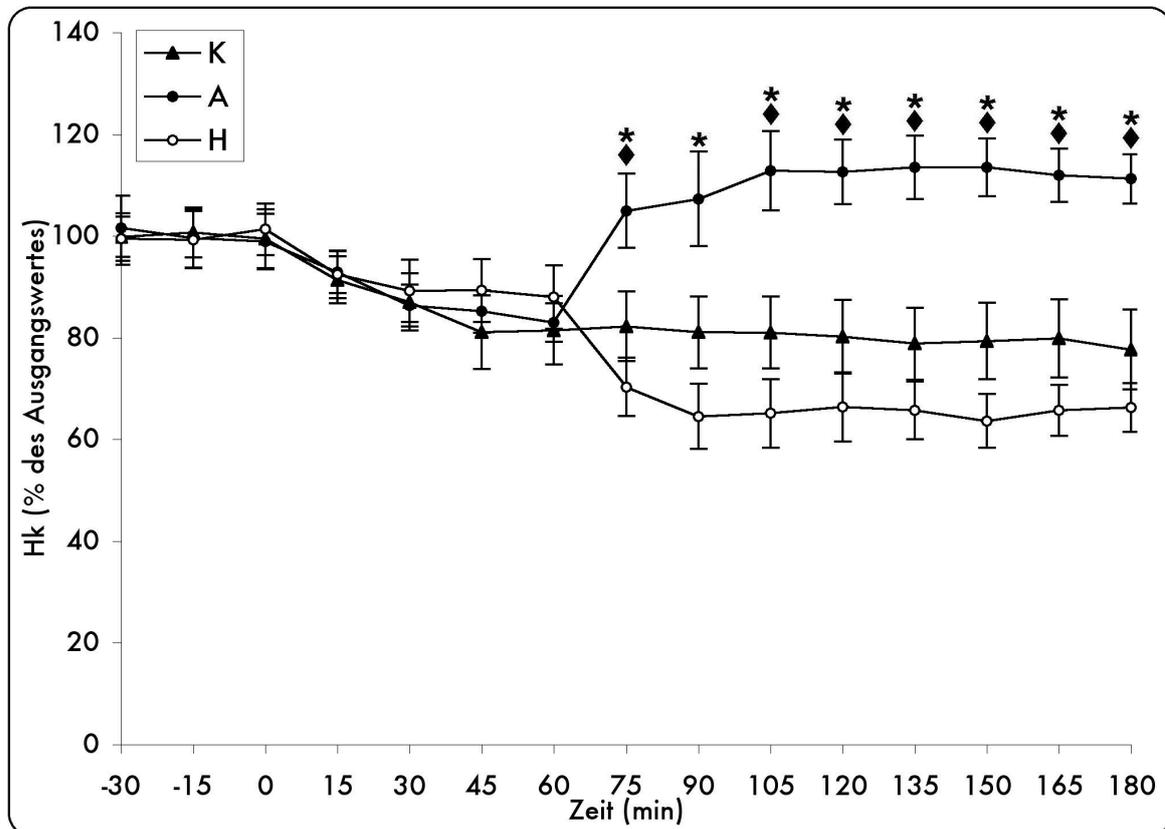
**Abb. 9** pH-Wert. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrationsphase betrug der arterielle pH-Wert der Tiere in der Kontrollgruppe (n=7)  $7,40 (\pm 0,02)$ , in der Gruppe A (n=7)  $7,43 (\pm 0,01)$  und in der Gruppe H (n=7)  $7,42 (\pm 0,01)$ . Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Die anfänglich ähnlichen pH-Werte ( $100 \% \pm 0,18$  zum Zeitpunkt 0) sanken während der Phase des Schockes in allen Gruppen ab. Der pH-Wert betrug nach 60 Minuten in der Gruppe K  $99,19 \% (\pm 0,30 \%)$ , in der Gruppe H  $99,74 \% (\pm 0,09)$  und in der Gruppe A  $99,64 \% (\pm 0,48 \%)$ . Sie sanken in der Gruppe A und der Kontrollgruppe weiter bis auf A:  $97,97 \% (\pm 0,41 \%)$ , beziehungsweise K:  $98,20 \% (\pm 0,35 \%)$ . Der pH-Wert des Blutes der Tiere der Gruppe H blieb nach Einsetzen der Therapie konstant und betrug nach 180 Minuten  $99,37 \% (\pm 0,31 \%)$ . Zu den letzten beiden Messzeitpunkten

lagen die Werte der Gruppe H signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als diejenigen der Gruppe A.

#### 4.2.2. Hämatokrit (Hk)



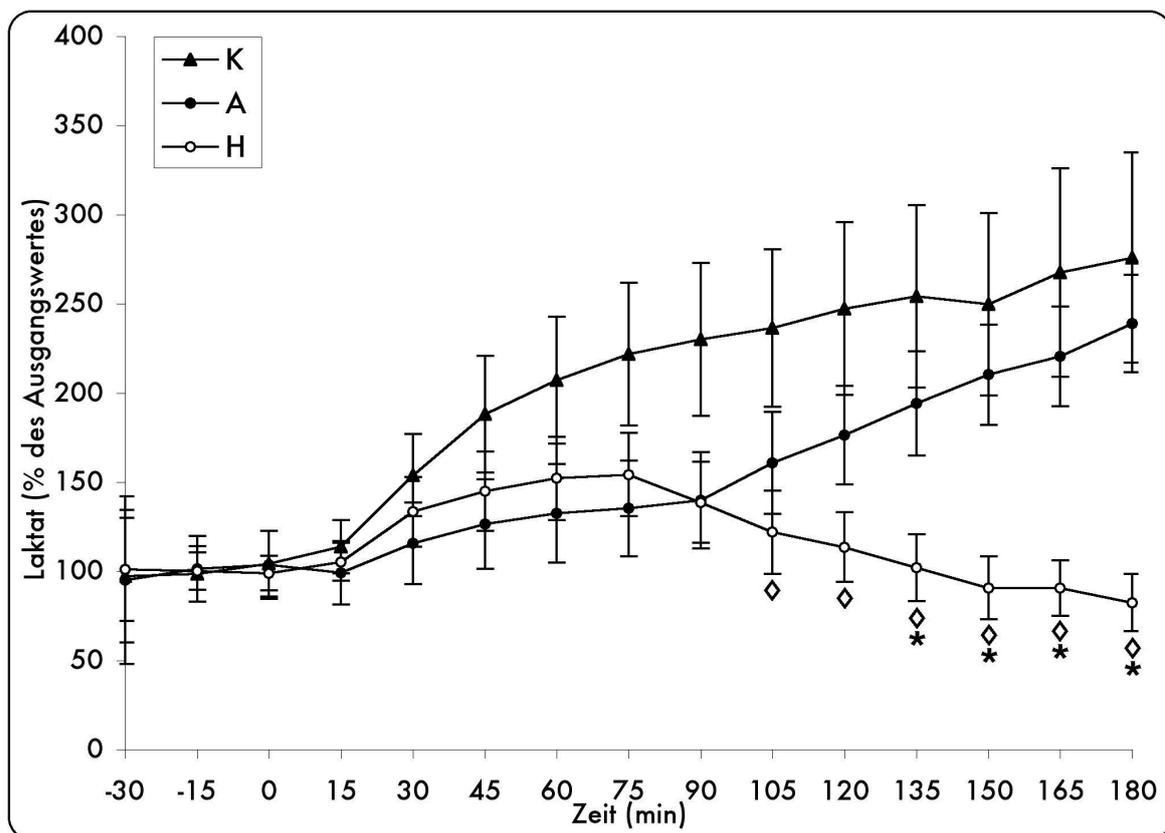
**Abb. 10** Hämatokrit (Hk). Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrationsphase betrug der Hämatokrit (Hk) der Tiere in der Kontrollgruppe ( $n=7$ ) 30,1 % ( $\pm 0,8$  %), in der Gruppe A ( $n=7$ ) 30,0 % ( $\pm 1,0$  %) und in der Gruppe H ( $n=7$ ) 32,5 % ( $\pm 0,9$  %). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Der Hk der Tiere aller Gruppen sank von physiologischen Werten (= 100 % ( $\pm 3$  %)) entsprechend des Aderlasses ab und erreichte vor Therapiebeginn in den Gruppen 84 % ( $\pm 3$  %). Bis zu diesem Zeitpunkt (60 Minuten) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen. Die Tiere der Gruppe H zeigten nach Therapieinduktion eine rasche Minderung ihres Hämatokrits auf Werte von 65 % ( $\pm 7$  %) nach

90 Minuten, konstant bis zum Versuchsende. Es kam dabei in der gesamten Therapiephase zu statistisch signifikanten Unterschieden ( $p < 0,05$ ) zur Gruppe A. Der Hk der Tiere der Kontrollgruppe, der am Ende der Schockphase (Zeitpunkt 60 Minuten) 82 % ( $\pm 7$  %) betrug, sank nach 180 Minuten auf 78 % ( $\pm 8$  %). Die Tiere der Gruppe A zeigten einen raschen Anstieg von 83 % ( $\pm 4$  %) nach 60 Minuten auf 114 % ( $\pm 6$  %) nach 135 Minuten. Am Zeitpunkt 75 Minuten und ab dem Zeitpunkt 105 Minuten waren die Unterschiede zur Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Bei Versuchsende betrug der Hk in der Gruppe A 111 % ( $\pm 5$  %).

#### 4.2.3. Arterielle Laktatkonzentration



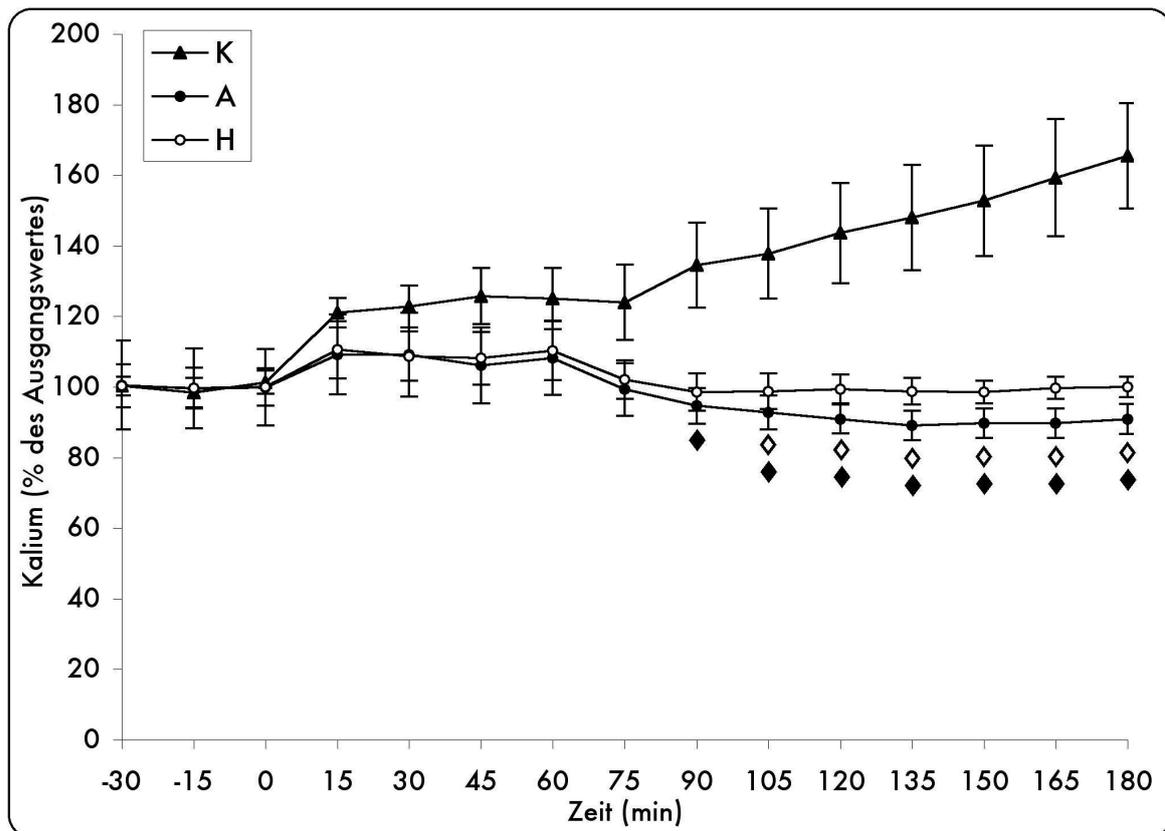
**Abb. 11** Arterielle Laktatkonzentration. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrierungsphase betrug die arterielle Laktatkonzentration der Tiere in der Kontrollgruppe ( $n=7$ ) 2,3 mmol/l ( $\pm 0,2$  mmol/l), in der Gruppe A ( $n=7$ ) 3,2 mmol/l ( $\pm 0,3$  mmol/l) und in der Gruppe H ( $n=7$ )

1,4 mmol/l ( $\pm 0,1$  mmol/l). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

Im Verlauf der Schockphase kam es bei den Tieren aller Gruppen zu einem tendenziellen Anstieg der Laktatkonzentration, der in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt war (K: 60 Minuten 207 % ( $\pm 36$  %)) als in den Gruppen A (133 % ( $\pm 28$  %)) und H (152 % ( $\pm 23$  %)). Statistisch signifikant waren diese Unterschiede nicht. In der Gruppe A wurde nach Beginn der therapeutischen Intervention eine kontinuierliche relative Konzentrationszunahme beobachtet, die sich im Verlauf statistisch signifikant von den Werten der Gruppe H unterschied ( $p < 0,05$ ) und bei Versuchsende A: 239 % ( $\pm 27$  %) betrug. Die Laktatkonzentration der Kontrollgruppe stieg an und erreichte bis zum Versuchsende 276 % ( $\pm 59$  %) des Ausgangswertes. Nach initialer Elevation persistierten die Werte der Gruppe H auf niedrigem Niveau und betrugen nach 180 Minuten 82 % ( $\pm 16$  %). Ab dem Zeitpunkt 105 Minuten fanden sich statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) der Gruppe H zur Kontrollgruppe, ab 135 Minuten auch zur Gruppe A.

#### 4.2.4. Arterielle Kaliumkonzentration



**Abb. 12** Arterielle Kaliumkonzentration. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

In der Äquilibrationsphase betrug die arterielle Kaliumkonzentration der Tiere in der Kontrollgruppe (n=7) 3,9 mmol/l ( $\pm 0,1$  mmol/l), in der Gruppe A (n=7) 4,6 mmol/l ( $\pm 0,3$  mmol/l) und in der Gruppe H (n=7) 4,7 mmol/l ( $\pm 0,1$  mmol/l). Diese Ausgangswerte wurden als die Bezugsgröße angesehen und gleich 100 % gesetzt.

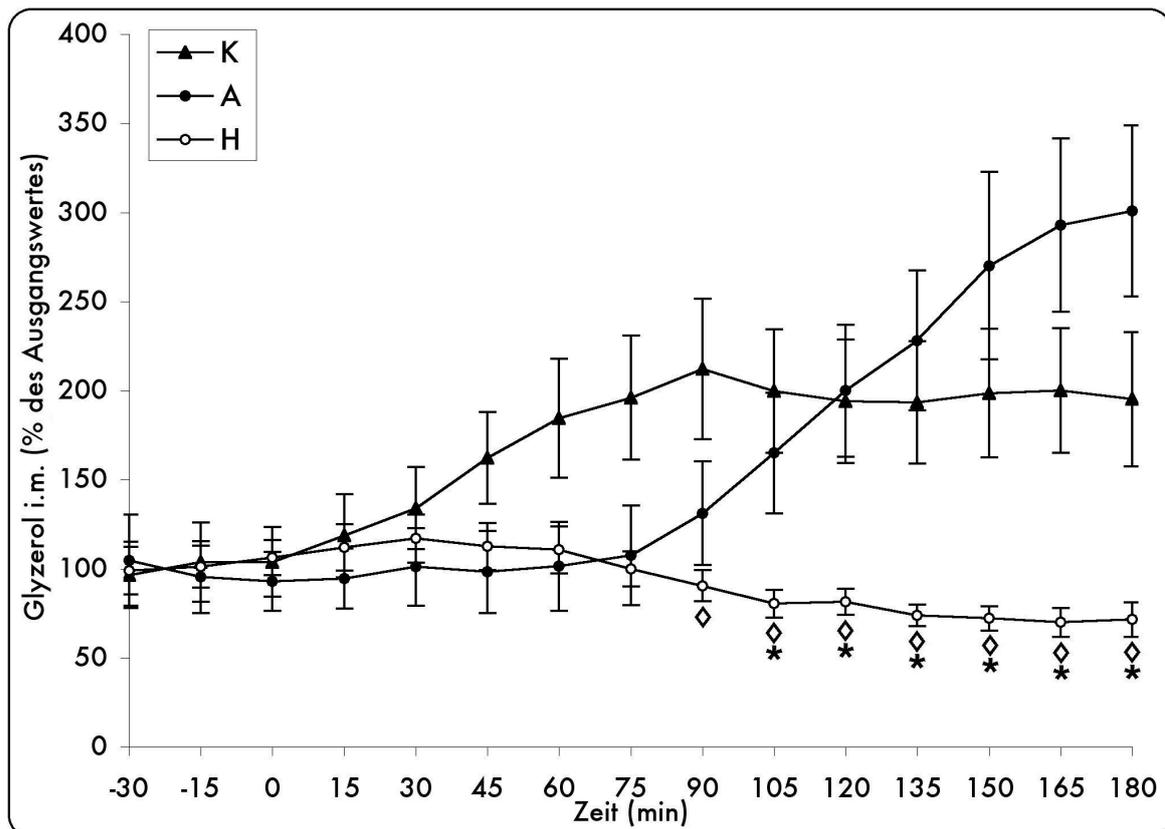
Die Kaliumkonzentration stieg in allen Gruppen nach Zeitpunkt 0 Minuten von 100 % ( $\pm 4$  %) auf 114 % ( $\pm 5$  %) nach 60 Minuten. Während der Schockphase traten keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) auf. In den Gruppen H und A glichen sich die Konzentrationen innerhalb der folgenden 30 Minuten den Ausgangswerten an. Zum Versuchsende betrug die Werte in A: 91 % ( $\pm 4$  %) beziehungsweise in H: 100 % ( $\pm 3$  %). In der Kontrollgruppe stieg die Konzentration im weiteren Verlauf an und unterschied sich ab dem Zeitpunkt 90 Minuten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) von der Gruppe A und nach

105 Minuten auch von der Gruppe H. Zum Versuchsende betrug die Konzentration 166 % ( $\pm 15$  %).

### 4.3. Mikrodialyse

#### 4.3.1. Glyzerol

##### 4.3.1.1. Glyzerolkonzentration im Skelettmuskel

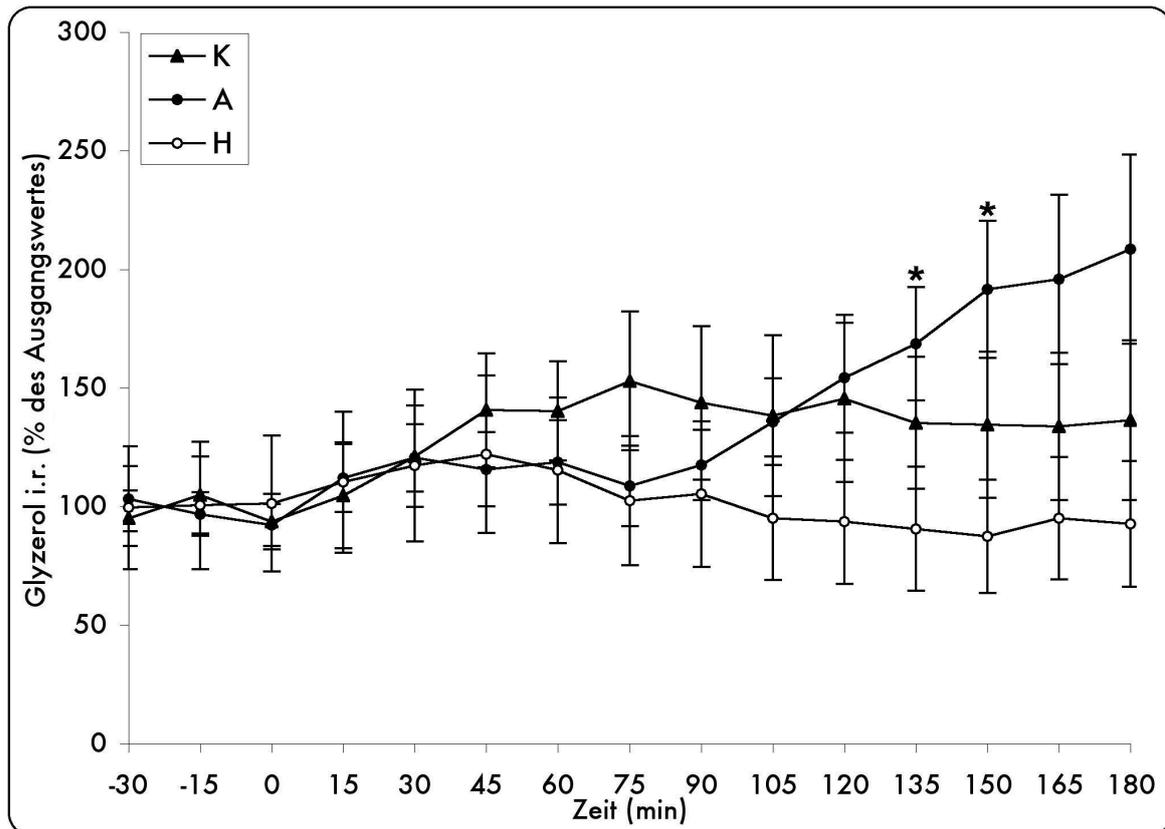


**Abb. 13** Glyzerolkonzentration im Skelettmuskel. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße betrug pro Gruppe  $n=7$ . Die intramuskuläre Glyzerolkonzentration in der Gruppe A stieg nach Beendigung der Schockphase tendenziell an, unterschied sich ab Zeitpunkt 105 Minuten statistisch signifikant ( $p<0,05$ ) von den Werten der Gruppe H und stieg mit einem Maximum von 301 % ( $\pm 48$  %) bei Versuchsende auf signifikant höhere Werte als diejenigen der Gruppen H und K. In der Kontrollgruppe stiegen die Konzentrationen auf das zweifache Niveau der Basalwerte (K nach 180 Minuten: 195 % ( $\pm 38$  %)). Lediglich die Gruppe H zeigte tendenziell einen leichten Abfall der

intramuskulären Glycerolkonzentration. Sie betrug am Versuchsende 72 % ( $\pm 10$  %) und unterschied sich ab dem Zeitpunkt 90 Minuten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) von der Konzentration der Kontrollgruppe und ab dem Zeitpunkt 105 Minuten auch von der Gruppe A.

#### 4.3.1.2. Glycerolkonzentration in der Niere

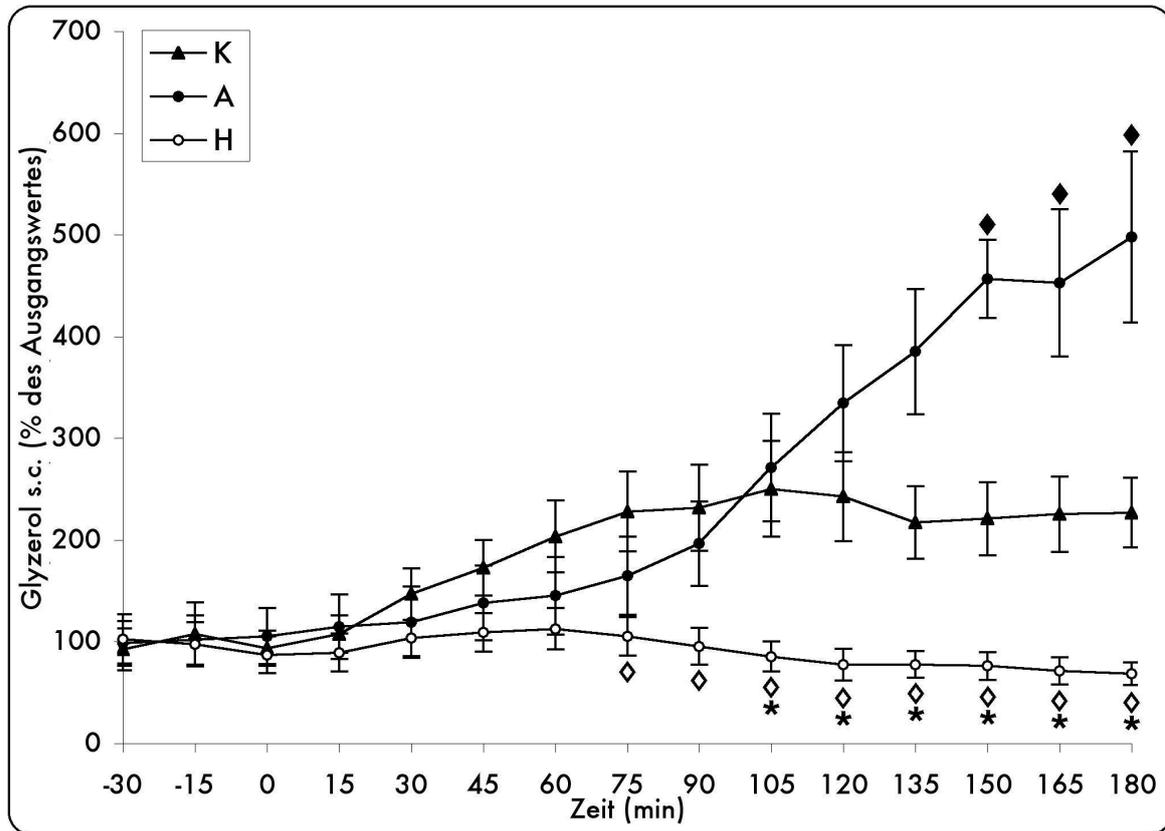


**Abb. 14** Glycerolkonzentration in der Niere. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße der Kontrollgruppe betrug  $n=5$ , die der Gruppe A  $n=7$  und die der Gruppe H  $n=7$ . Die Glycerolkonzentration nahm in der Gruppe A 30 Minuten nach Beendigung des Schockes tendenziell zu und erreichte bei Versuchsende ein Maximum, das etwa dem Doppelten der Ausgangskonzentration entsprach (209 % ( $\pm 40$  %)). Zu den Zeitpunkten 135 und 150 Minuten unterschied sich dieses Niveau statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) von den Werten der Gruppe H. In der Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied der Glycerolkonzentration zu den anderen Gruppen

gefunden und sie betrug zum Versuchsende 136 % ( $\pm 34$  %). Auch die Werte der Gruppe H persistierten auf einem konstant niedrigen Niveau im Vergleich zu den Basalwerten (H nach 180 Minuten: 93 % ( $\pm 27$  %)).

#### 4.3.1.3. Glycerolkonzentration in der Subkutis



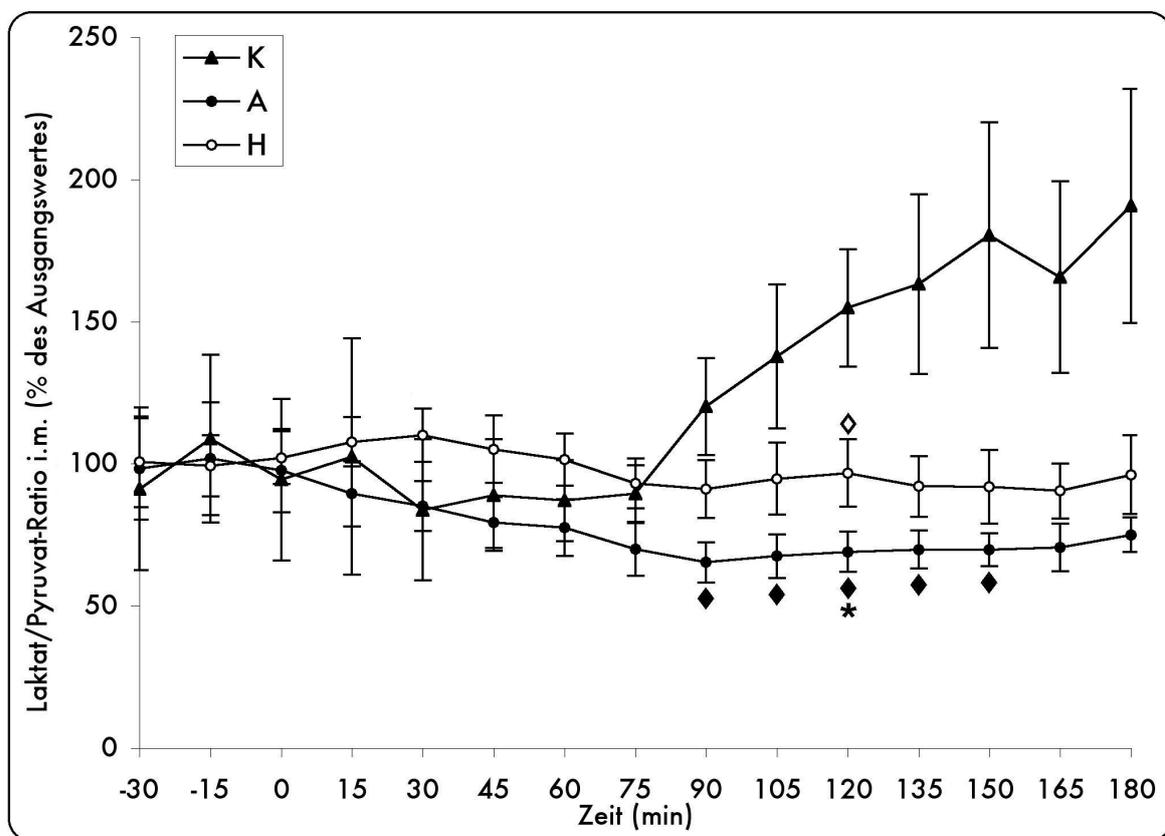
**Abb. 15** Glycerolkonzentration in der Subkutis. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße betrug je  $n=7$ . In der Gruppe A kam es 30 Minuten nach der Schockphase zu einem tendenziellen Anstieg der Glycerolkonzentration, der ab dem Zeitpunkt 105 Minuten zu statistisch signifikanten Unterschieden zur Gruppe H führte ( $p<0,05$ ). Zum Versuchsende entsprachen die Werte der Gruppe A fast dem Fünffachen (498 % ( $\pm 84$  %)) der Ausgangswerte. Die Werte der Kontrollgruppe nahmen während des Schockes tendenziell zu, erreichten nach 105 Minuten etwa das Zweieinhalbfache der Ausgangskonzentration (250 % ( $\pm 47$  %)) und

persistierten bis zum Versuchsende (227 % ( $\pm$  34 %)) auf diesem Niveau. Ein solcher Verlauf konnte in der Gruppe H nicht beobachtet werden; auch in der Therapiephase blieben die Werte signifikant niedriger als diejenigen der Gruppen K und A. Im weiteren Verlauf sanken die Konzentrationen der Gruppe H zum Versuchsende auf 69 % ( $\pm$  11 %).

### 4.3.2. Laktat-Pyruvatkonzentrations-Ratio (LPR)

#### 4.3.2.1. LPR im Skelettmuskel

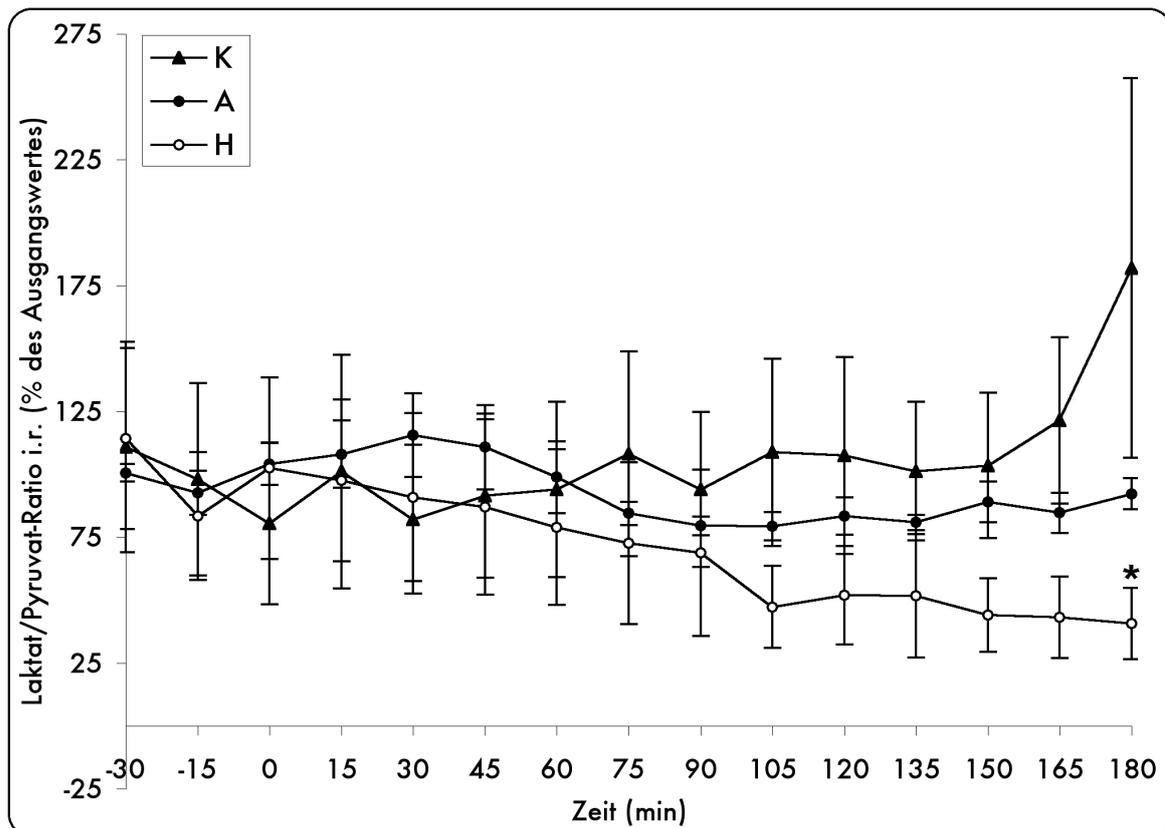


**Abb. 16** LPR im Skelettmuskel. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße der Kontrollgruppe betrug  $n=6$ , die der Gruppe A  $n=7$  und die der Gruppe H  $n=7$ . Während in den Gruppen A und H die LPR während des Schockes und der Interventionsphase auf dem Ausgangsniveau stagnierte, stieg das Verhältnis in der Kontrollgruppe nach 75 Minuten an und erreichte bis zum Versuchsende sein Maximum, das fast dem Doppelten des Ausgangsquotienten entsprach (191 % ( $\pm$  41 %)). Ab dem Zeitpunkt

90 Minuten bis zum Zeitpunkt 150 Minuten lagen die Werte der Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als diejenigen der Gruppe A und zum Zeitpunkt 120 Minuten auch signifikant höher als die der Gruppe H. Die Konzentration bei Versuchsende betrug in der Gruppe A 75 % ( $\pm 6$  %) und in der Gruppe H 96 % ( $\pm 14$  %).

#### 4.3.2.2. LPR in der Niere

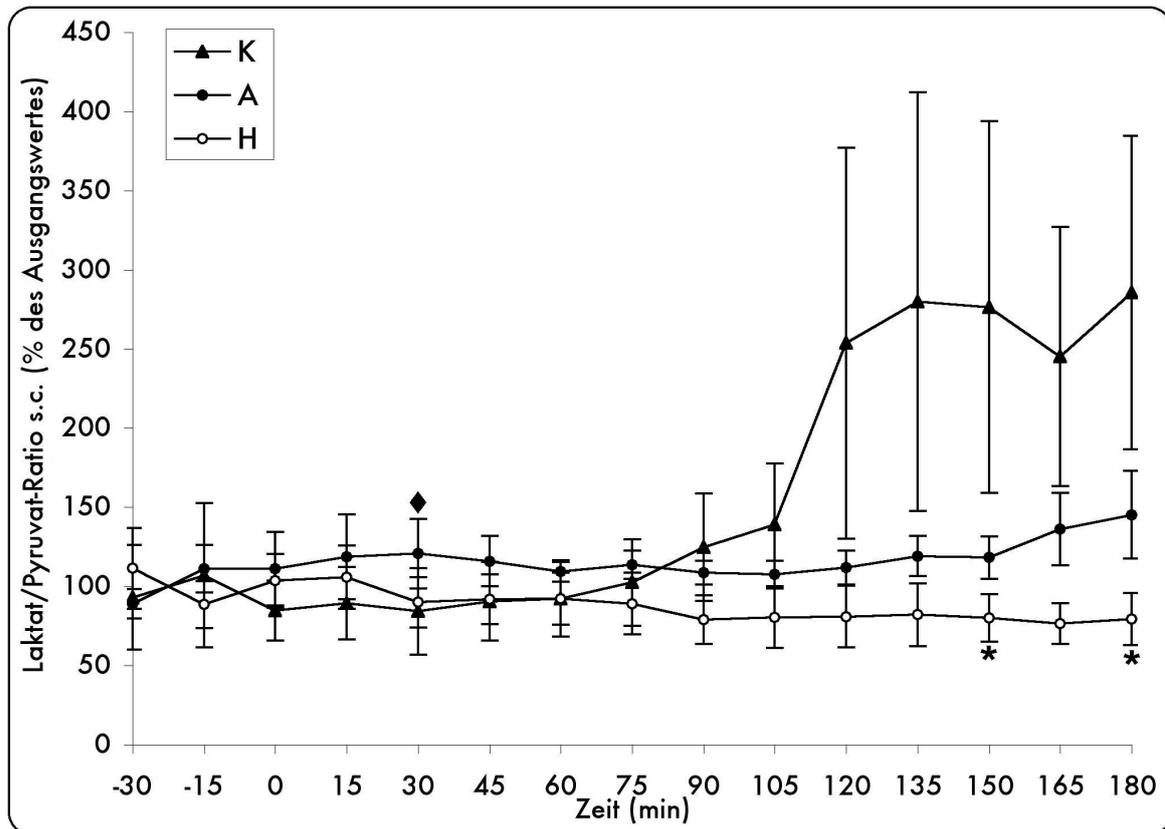


**Abb. 17** LPR in der Niere. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße der Kontrollgruppe betrug  $n=5$ , die der Gruppe A  $n=6$  und die der Gruppe H  $n=5$ . Die Werte der Tiere in der Kontrollgruppe stiegen im Verlauf des Versuches an und erreichten nach 180 Minuten 182 % ( $\pm 75$  %). In der Gruppe H fand sich eine kontinuierliche Abnahme des Quotienten nach Beginn der Therapie auf weniger als die Hälfte der Ausgangswerte (41 % ( $\pm 16$  %)), während der Quotient in der Gruppe A im

Bereich der Ausgangswerte rangierte (A zum Zeitpunkt 180 Minuten: 92 % ( $\pm 6$  %)). Am Ende des Versuches war der Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe H signifikant ( $p < 0,05$ ).

#### 4.3.2.3. LPR in der Subkutis



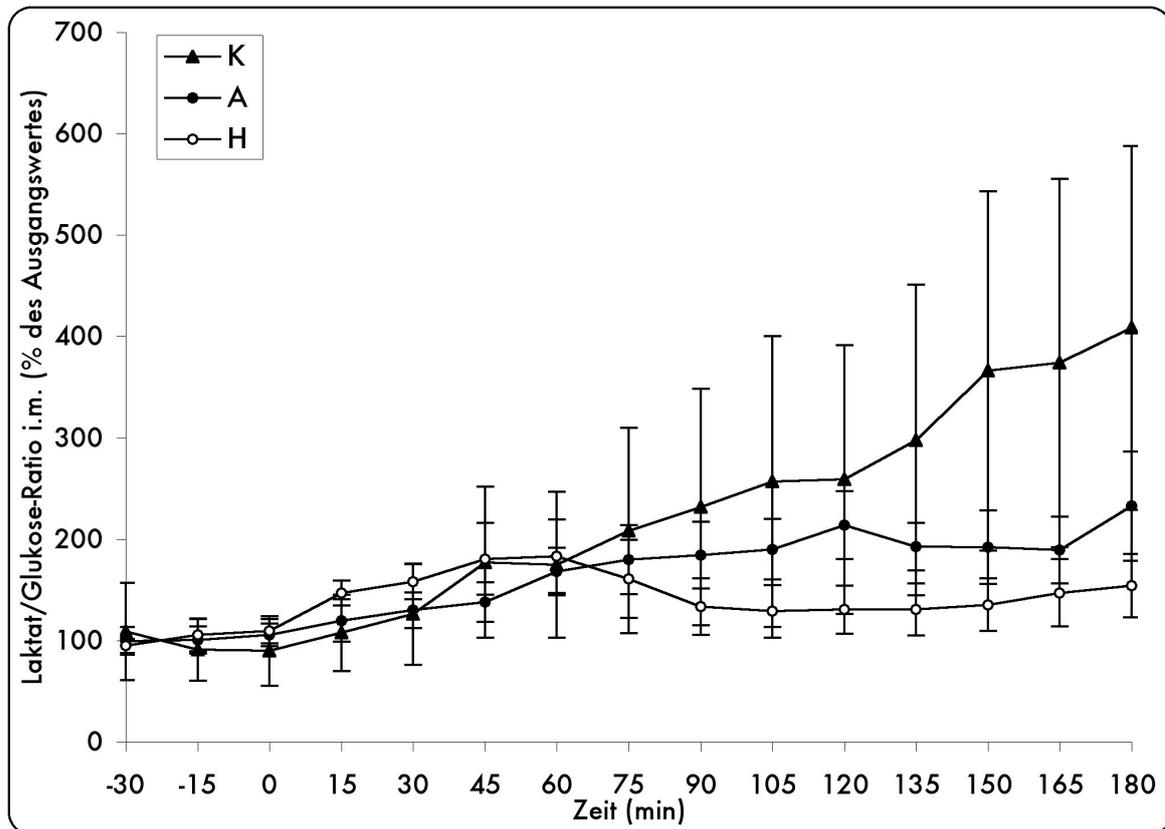
**Abb. 18** LPR in der Subkutis. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße der Kontrollgruppe betrug  $n=7$ , die der Gruppe A  $n=6$  und die der Gruppe H  $n=7$ . Analog zu den Beobachtungen in der Muskulatur fand sich in der Subkutis der Gruppe A und der Gruppe H ein Quotient, der während des Schockes und der Interventionsphase zunächst weitgehend auf dem Ausgangsniveau blieb. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) mit höheren Werten für die Gruppe A. Zu Versuchsende betrug die LPR in A: 92 % ( $\pm 6$  %) und in H: 79 % ( $\pm 17$  %). In der Kontrollgruppe stieg der Quotient 120 Minuten nach Schockbeginn auf das Doppelte der

Ausgangswerte an und erreichte auch in der Subkutis nach 180 Minuten sein Maximum bei 286 % ( $\pm 99$  %), ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen.

### 4.3.3. Laktat–Glukose–Ratio (LGR)

#### 4.3.3.1. LGR in der Skelettmuskulatur

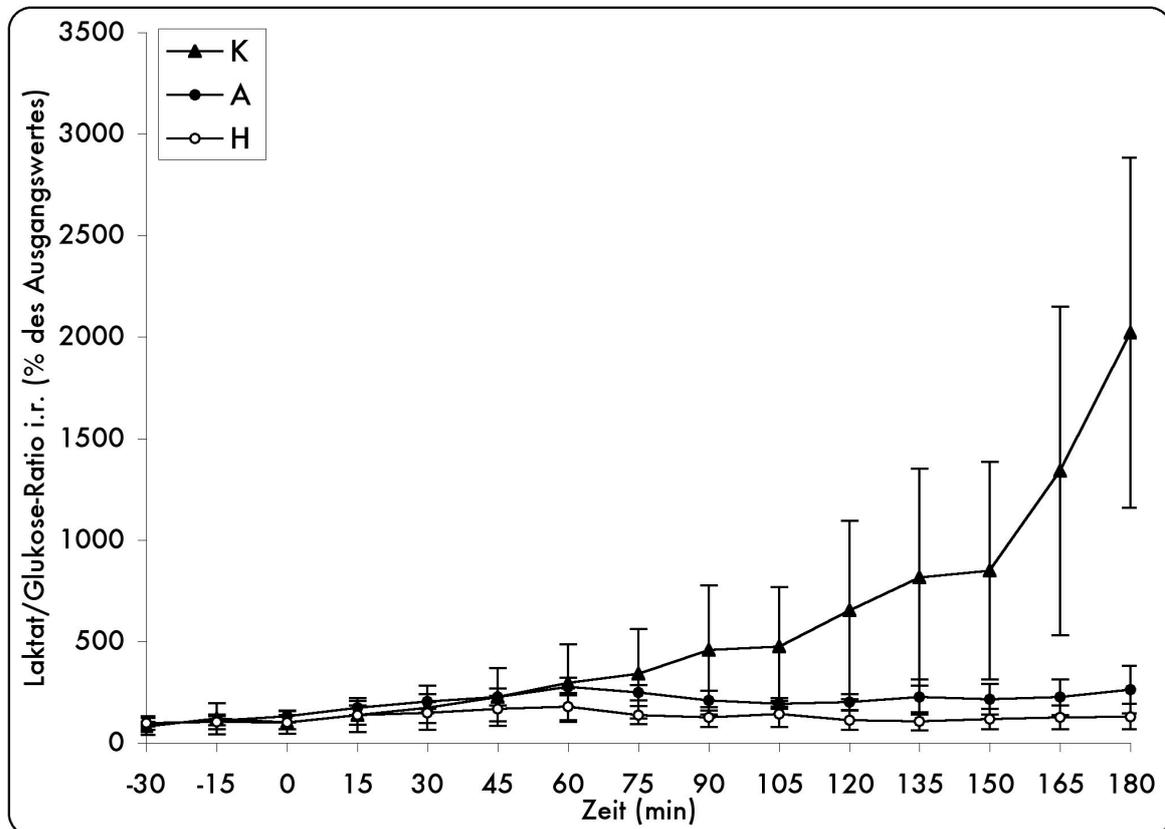


**Abb. 19** LGR in der Skelettmuskulatur. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße der Kontrollgruppe betrug  $n=6$ , die der Gruppe A  $n=6$  und die der Gruppe H  $n=7$ . Die LGR aller Gruppen lagen während der Schockphase auf vergleichbarem Niveau und nahmen nur geringfügig zu. Nach dem Zeitpunkt 60 Minuten stiegen die Werte der Kontrollgruppe im Trend stärker an als die der Gruppe A. Diese wiederum rangierten tendenziell höher als die der Gruppe H. Signifikante Unterschiede traten nicht auf (Zeitpunkt 120 Minuten:  $p=0,073$ ). Zu Versuchsende betrug die LGR in K: 408 % ( $\pm 179$  %), in A: 233 % ( $\pm 54$  %) und in der Gruppe H:

154 % ( $\pm 31$  %). Es ergaben sich zum Versuchsende keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe H ( $p=0,101$ ).

#### 4.3.3.2. LGR in der Niere

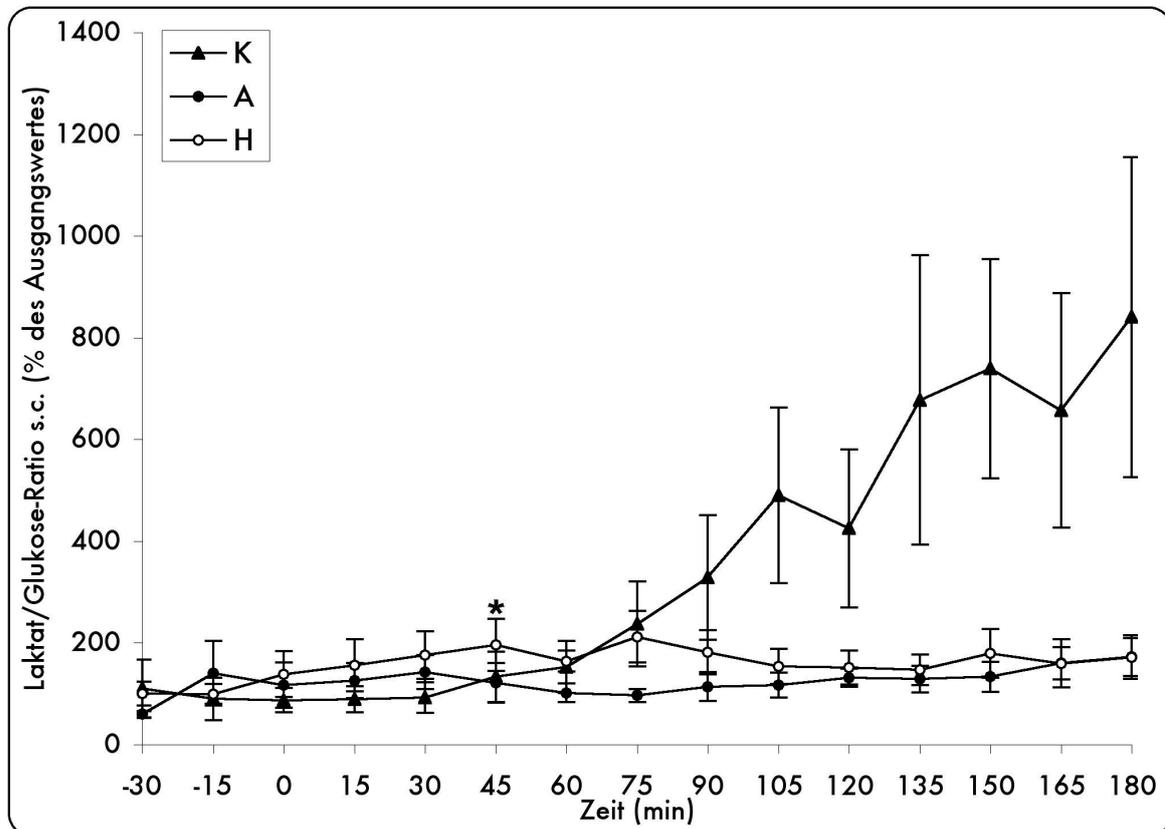


**Abb. 20** LGR in der Niere. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße der Kontrollgruppe betrug  $n=6$ , die der Gruppe A  $n=6$  und die der Gruppe H  $n=6$ . Nach der Induktion des Schockes kam es in allen Gruppen zu einem Anstieg der LGR. Die Werte der Gruppen A und H nahmen im Anschluss an den Therapiebeginn zum Zeitpunkt 60 Minuten tendenziell wieder ab, blieben bis zum Versuchsende weitgehend unverändert und erreichten in Gruppe A: 262 % ( $\pm 116$  %) und in Gruppe H: 129 % ( $\pm 63$  %) der Ausgangswerte. Im Gegensatz dazu nahm die LGR in der Kontrollgruppe kontinuierlich zu und erreichte im Verlauf höhere Werte als in den Gruppen A und H (K nach 180 Minuten: 2022 % ( $\pm 862$  %)). Der

Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Gruppe H am Versuchsende war nicht signifikant ( $p=0,093$ ).

#### 4.3.3.3. LGR in der Subkutis



**Abb. 21** LGR in der Subkutis. Die Graphen stellen den Verlauf des Parameters in der Gruppe A (Adrenalin), in der Gruppe H (HAES) und in der Kontrollgruppe (Gruppe K) zum jeweiligen Zeitpunkt dar.

Die Gruppengröße der Kontrollgruppe betrug  $n=7$ , die der Gruppe A  $n=6$  und die der Gruppe H  $n=7$ . Auch im Subkutangewebe wurden im Verlauf des Versuches in der Kontrollgruppe höhere Quotienten als in den Gruppen A und H gefunden. Diese entsprachen nach 105 Minuten fast dem Fünffachen der Ausgangswerte und erreichten am Versuchsende 841 % ( $\pm 314$  %). Die LGR der Gruppe A nahm in geringerem Maße zu und betrug am Versuchsende 173 % ( $\pm 43$  %). Ebenso die Werte der Gruppe H, die nach 180 Minuten 172 % ( $\pm 37$  %) des Ausgangsniveaus entsprachen, ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen (150 Minuten:  $p= 0,165$ , 165 Minuten:  $p=0,128$ , 180 Minuten:  $p=0,165$ ).

## 5. Diskussion

Für die Beurteilung der Schwere kritischer Schockzustände werden bislang immer noch makrohämodynamische Parameter und systemische Laborwerte herangezogen. Die Beurteilung des Schockes und der therapeutischen Intervention auf die Gewebefunktion sind jedoch bislang nicht näher beleuchtet worden. Gegenstand dieser tierexperimentellen Untersuchung war es, die Effekte einer „klinisch erfolgreichen“ Therapie des hämorrhagischen Schockes auf den Zellstoffwechsel relevanter Schockorgane zu objektivieren. Dabei wurden eine Katecholamintherapie (Adrenalin) mit einem therapeutischen kolloidalen Volumenersatz (HAES) verglichen.

Zu diesem Zweck wurden alle Tiere analgo-sediert, mit einem  $\text{FiO}_2$  von 33 % konstant beatmet und einem 60 minütigen hämorrhagischen Schock ausgesetzt (MAD ca. 30 mmHg). Eine Beatmung mit einem höheren  $\text{FiO}_2$  wurde bewusst vermieden, da sie zu einer verlängerten Überlebenszeit, zu einer geringeren Laktatämie und einer schwächer ausgeprägten viszeralen Dysoxie zu führen scheint [96]. Anschließend erhielt eine Gruppe (Gruppe H) von Tieren HAES (Voluven®) als Volumentherapie, bei der Gruppe A wurde Adrenalin (Suprarenin®) eingesetzt, um einen MAD von 60 mmHg zu erreichen und über die folgenden 120 Minuten konstant zu halten. Eine dritte Gruppe, die Kontrollgruppe, wurde bis zum Versuche keine Therapie zugeführt. Verschiedene klinische Parameter und unter Einsatz der in vivo-Mikrodialyse gewonnene Parameter des Stoffwechsels wurden dabei kontinuierlich überwacht, um die Auswirkungen der verschiedenen Therapiemaßnahmen auf den Organismus darstellen zu können.

## **5.1. Häodynamische Parameter**

### **5.1.1. MAD**

Aus zahlreichen Publikationen geht hervor, dass durch Senkung des mittleren arteriellen Druckes (MAD) auf Werte unter 40 mmHg im Säugetiermodell über einen Zeitraum von mehr als 30 Minuten ein schwerer hämorrhagischer Schock mit konsekutiver Gewebshypoxie erreicht wird [6, 20]. Diese Formalkriterien der Häodynamik wurden in allen Gruppen gemäß der Versuchsanordnung erreicht, da der MAD auf 30 mmHg gesenkt und in den Gruppen H und A ebenfalls gemäß Protokoll nach einer Schockdauer von 60 Minuten auf einen MAD von 60 mmHg therapeutisch erhöht wurde. Statistisch signifikante Unterschiede während der Interventionsphase zwischen diesen Gruppen und der Kontrollgruppe belegen den Erfolg der Schocktherapie. Die Eignung der eingesetzten Substanzen zu diesem therapeutischen Zweck ist in Klinik und Literatur belegt und wurde kürzlich erneut von ALSPAUGH et al. [1] publiziert. Der leichte Anstieg des MAD während des Schockes beruht auf verschiedenen endogenen Gegenregulationsvorgängen [2]. Der schnellere Druckanstieg nach Einsatz der Therapeutika in der Gruppe A im Vergleich mit der Gruppe H kann mit einem rascheren Eintreten des vasokonstriktorischen und positiv chronotropen Effektes des Adrenalins im Gegensatz zum kolloidalen Volumenersatz erklärt werden. Generell lässt sich die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins mit dessen Effekten auf das Herz erklären. Die  $\beta_1$ -mimetische positive Ino-, Chrono- und Dromotropie [62] beeinflusst, wie im Folgenden erläutert, das Herzeitvolumen. BUSSE beschreibt, dass „die Infusion von Adrenalin (...) den peripheren Widerstand geringfügig erniedrigt, da die Vasodilatation in der Skelettmuskulatur die Vasokonstriktion in den anderen Gefäßgebieten vollständig kompensiert“ [10].

### 5.1.2. ZVD

Der Anstieg des ZVD nach der therapeutischen Intervention in der Gruppe H über die Ausgangswerte hinaus kann mit einem Zuwachs des zirkulierenden Blutvolumens als Folge der gewünschten und erwarteten Erhöhung des intravasalen kolloidosmotischen Druckes unter Einfluss des kolloidalen Plasmaersatzmittels erklärt werden. Im Gegensatz dazu hat die Adrenalin-Gabe in der Gruppe A keinen steigernden Einfluss auf den ZVD, da es nach Adrenalingabe nicht zu einer Erhöhung des zentralvenösen Blutvolumens kommt [62].

### 5.1.3. PAD

Nach dem ca. 30 %igen Absinken des PAD als Folge des Aderlasses kann der Anstieg in den Gruppen H und A unter anderem mit der Zunahme des intravasalen Blutvolumens beziehungsweise mit der Steigerung der Herzfrequenz und der Vasokonstriktion in der Lungenstrombahn nach der Katecholamingabe erklärt werden. Dieser Effekt ist klinisch bekannt, und eine Beschreibung dessen wurde kürzlich erneut von CHEUNG et al. publiziert [13].

### 5.1.4. HZV

Da das HZV das Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen ist [3] und der verminderte venöse Rückstrom zum Herzen über den *Frank-Starling-Mechanismus* ein reduziertes Schlagvolumen bedingt [3], fand sich während des Schockes ein Rückgang des HZV aller Gruppen auf etwa die Hälfte der Ausgangswerte. Die plötzliche Abnahme des intravasalen Blutvolumens nach Induktion des Schockes führt in diesem Zusammenhang zu einer Gegenregulationsmaßnahme im Sinne einer kompensatorischen Tachykardie. Ursächlich ist laut BUSSE eine „verminderte Erregung der Dehnungsrezeptoren in den intrathorakalen Gefäßen und Vorhöfen sowie im arteriellen Stromgebiet, die über eine Steigerung des Sympathikotonus zur Herzfrequenzzunahme führt“ [10]. Ob diese kompensatorische Tachykardie als

sympathoadrenerge Stressantwort [43] durch die Opiatanalgesie in Kombination mit Propofol beeinflusst wird [28], steht zur Diskussion. Die erwähnte Zusammensetzung des HZV erklärt auch dessen Zunahme in den Gruppen A und H nach Beendigung der Schockphase, zum einen durch die konsekutive  $\beta_1$ -rezeptorvermittelte Tachykardie, mit einer Verdoppelung der Herzfrequenz nach Adrenalin-Gabe, zum anderen durch die Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens durch HAES. Der beobachtete Effekt findet sich in den Publikationen von FORREST et al. wieder [26]. Die Arbeitsgruppe beschreibt, dass die Infusion einer kolloidalen Lösung das HZV, die Sauerstoffversorgung und den pulmonal-arteriellen Verschlussdruck erhöht. Der Unterschied zwischen der Gruppe A und der Gruppe H in der Therapiephase kann laut BUSSE damit erklärt werden, dass „die Skelettmuskulatur mit ca. 20 % einen beträchtlichen Anteil des Herzzeitvolumens beansprucht“ und dass es durch „die reiche Ausstattung dieses Gefäßgebietes mit  $\beta$ -Adrenorezeptoren sowie der hohen Affinität von Adrenalin für  $\beta$ -Adrenorezeptoren“ zur oben erwähnten Vasodilatation und damit zum tendenziell niedrigeren HZV in der Gruppe A kommt [10].

#### 5.1.5. SvO<sub>2</sub>

Die gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Sättigung wird aus pulmonal-arteriellen Blutproben unter Verwendung eines Swan-Ganz-Katheters bestimmt. Diese Bestimmung erscheint zur Beurteilung der Schockschwere laut EDWARDS et al. durchaus als sinnvoll [19]. RABANAL et al. beschreiben eine signifikante Korrelation zwischen dem verlorenen Blutvolumen und der Veränderung von HZV und gemischt-venöser Sauerstoffsättigung [77]. Die Ergebnisse der Literatur spiegeln sich in unserer Beobachtung wider. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich neben dem beeinflussten MAD Veränderungen der SvO<sub>2</sub>, die zeitlich mit dem Schockgeschehen korrelierten; es wurde ein korrespondierender Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau in den Gruppen A und H beobachtet, der in der Kontrollgruppe ausblieb.

### 5.1.6. Totaler peripherer Widerstand (TPR)

Analog zum *Ohmschen Gesetz* (Widerstand (R) = elektrische Spannung (U) / Stromstärke (I)) beeinflusst der totale periphere Widerstand (TPR) den Blutdruck. Als Quotient aus der Druckdifferenz zwischen venösem und arteriellem Schenkel und dem HZV wurde der TPR in der vorliegenden Untersuchung anhand der gemessenen Werte (ZVD, MAD und HZV) rechnerisch ermittelt.

Adrenalin beeinflusst den TPR durch verschiedene Mechanismen. Durch die Erregung an Adrenorezeptoren der glatten Muskulatur kommt es in den meisten Geweben zur einer Kontraktion der Arteriolen und Venen. Die Ausnahmen bilden die Gefäßsysteme der Skelettmuskulatur, des Myokards und der Leber durch „die reiche Ausstattung dieser Gefäßgebiete mit beta-Adrenorezeptoren sowie der hohen Affinität von Adrenalin für beta-Adrenorezeptoren“, schreibt BUSSE. Hier löst Adrenalin eine Vasodilatation aus. Da „die Skelettmuskulatur mit ca. 20 % einen beträchtlichen Anteil des Herzzeitvolumens beansprucht“ kommt es insgesamt durch die Infusion mit Adrenalin zu einem geringfügig erniedrigten TPR, „da die Vasodilatation in der Skelettmuskulatur die Vasokonstriktion in den anderen Gefäßgebieten vollständig kompensiert“ [10]. Exakt diese Beobachtung konnte in der Gruppe A gemacht werden. Gemessen an diesem Parameter schien eine erfolgreiche Therapie des Schockes stattgefunden zu haben.

Der Verlauf des TPR in der Kontrollgruppe, der sich teilweise statistisch signifikant vom TPR der Gruppe H unterschied, ließ sich mit physiologischen Regulationsmechanismen als Reaktion auf den Schock erklären. Der Blutverlust durch den Aderlass hatte eine Verminderung des venösen Rückstroms zu Folge; wahrscheinlich führten vasomotorische und volumenregulatorische Reaktionen wie die Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße im Bereich der Haut, der Eingeweide und der Nieren zur Erhöhung des TPR [10].

In der Gruppe der Tiere, die eine Volumensubstitution erhielt (Gruppe H), suggerierte der weitgehend konstante TPR den systemischen Therapieerfolg.

## **5.2. Arterielle Serumanalysen**

### **5.2.1. pH-Wert**

Die Azidose, die nach Beginn des Schockes beobachtet werden konnte, resultiert aus dem anaeroben Stoffwechsel der Gewebe unter dem propagierten Sauerstoffdefizit auf zellulärer Ebene, denn laut GROTE kann „unter anaeroben Bedingungen (...) die in den Geweben benötigte Energie lediglich durch die Glykolyse gewonnen werden“ [33] deren Endprodukt Laktat (Milchsäure) ist. Das verminderte zirkulierende Blutvolumen bedingt eine geminderte CO<sub>2</sub>-Bindungskapazität; es kommt zur Akkumulation des CO<sub>2</sub> im Gewebe, das zur Azidose beiträgt [100]. Eine Korrektur dieser systemisch gemessenen metabolischen Gewebsazidose wurde im Verlauf der Therapiephase nur in der Gruppe H beobachtet, da hier eine suffiziente Volumensubstitution erfolgte, die angehäuften sauren Valenzen abtransportieren und einen Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes erwirken konnte. Teilweise kann diese Übersäuerung des Blutes auch mit der Zunahme der Laktatkonzentration erklärt werden, auf welche im Folgenden eingegangen wird. Insgesamt fand sich in der Kontrollgruppe und der Gruppe A eine Azidose gleichen Ausmaßes.

### **5.2.2. Hämatokrit (Hk)**

Bei der kontinuierlichen Reduktion des Hk als Folge des Aderlasses handelt es sich um einen beginnenden Dilutionseffekt durch volumenregulatorische Gegenmaßnahmen. Aufgrund der Konstriktion der Widerstandsgefäße und der Abnahme des venösen Druckes sinkt der Kapillardruck, so dass interstitielle Flüssigkeit das intravasale Volumen ersetzt und den Hk senkt [10]. Dieser Effekt, der innerhalb von 15–30 Minuten die Plasmaverluste eines Blutverlustes von 7 ml/kgKG durch interstitielle Flüssigkeit auszugleichen vermag, erklärt die anfängliche, später sistierende Hk-Absenkung in der Kontrollgruppe [10]. Zu einer weiteren, von BUSSE beschriebenen, Normalisierung des Plasmavolumens durch eine vermehrte Proteinsynthese wird es während des Beobachtungszeitraumes nicht gekommen

sein, da diese erst nach Stunden eintritt. Das fortgesetzte Absinken des Hk in Gruppe H entspricht dem plasmadilutierenden Effekt der HAES (Voluven®). Diese bewirkt einen plateau-artigen, nichtexpansiven Volumenanstieg von ca. 100 % des infundierten Volumens, das für etwa fünf Stunden, also bis zum Versuchsende, anhält [30, 55]. In der Gruppe A dagegen wurde ein Anstieg des Hk nach dem Einsatz des Adrenalins registriert, der den Ausgangs-Hk noch übersteigt. Diese Beobachtung, so beschreiben es ROSENTHAL und CONEN, kann auf das katecholaminbedingt verminderte zirkulierende Plasmavolumen zurückgeführt werden [85].

### **5.2.3. Laktatkonzentration**

Die Plasmalaktatkonzentration wird von RIXEN et al. als aussagekräftiger Parameter zur Abschätzung der Auswirkungen eines hämorrhagischen Schockes beschrieben [80]. Des Weiteren sind in klinischen und tierexperimentellen Studien Ursachen für die Laktatproduktion des Organismus identifiziert worden, die sich nicht in einer verminderten Gewebsoxygenierung begründen. Aus der Literatur geht allerdings hervor, dass die Konzentration des Laktates als Zeichen der Sauerstoffschuld in Folge der ungenügenden Gewebsoxygenierung mit resultierender anaerober Glykolyse durch den hämorrhagischen Schock gewertet werden kann [60, 81, 111]. Das erklärt den kontinuierlichen Anstieg während der Schockphase in allen Gruppen.

HAES verursacht einerseits durch den Verdünnungseffekt eine Verminderung der Laktatkonzentration nach Einsetzen der Therapie; ein Mechanismus analog zur Veränderung des Hämatokrits. Andererseits verursacht der Ausgleich der Hypovolämie eine Verminderung der Gewebshypoxie und damit die Wiederaufnahme des aeroben Stoffwechsels, sowie das Ausschwemmen und den Abtransport des Laktates aus den peripheren Geweben. Das vor allem aus der Skelettmuskulatur frei werdende Laktat wird vorwiegend einer Eliminierung durch die Nieren und der Leber zugeführt, so BELLOMO et al. [7]. Die beschriebene Mobilisation der Stoffwechselprodukte

des Gewebes verbessert die Gewebsoxygenierung, der Gewebeschaden kann jedoch persistieren. Neben der Leber senken die Nieren die Laktatkonzentration des Blutes; ihnen fällt ein Anteil von bis zu 30 % zu. Dabei wird das Laktat überwiegend metabolisiert und in geringem Maße ausgeschieden. Im Rahmen einer Azidose aber versagt der hepatische Laktatmetabolismus, derjenige der Nieren hingegen nimmt durch Steigerung der Aufnahme und Utilisation in der Glukoneogenese zu [7].

Eine Konzentrationserhöhung fand sich in der Gruppe A, die sich in der zweiten Hälfte der Therapiephase der Kontrollgruppe anglich. Aktuelle Publikationen sehen die Ursache dieses Phänomens nicht allein als Folge der Hypoxie, sondern führen einen Teil des Effektes auf die therapeutische Katecholaminzufuhr zurück [60, 61, 65, 86]. So war es McCARTER et al. möglich, einen Laktatanstieg im hämorrhagischen Schock nach Blockade von Adrenorezeptoren durch eine Reduktion der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-Aktivität zu verringern [66].

Der therapeutische Effekt der HAES erscheint bezüglich der Laktatkonzentration als günstig, da sie eine Reduktion unter das Niveau der Ausgangswerte verursacht. Unter der Annahme der Laktatkonzentration als Indikator der Gewebshypoxie ergäbe sich ein therapeutischer Vorteil der Volumensubstitution mit HAES gegenüber der Katecholamintherapie.

Wie oben geschildert und kürzlich von LUCHETTE et al. veröffentlicht, beruhen Konzentrationsanstiege aber sowohl auf exogenen, therapeutisch zugeführten, als auch auf endogenen Katecholaminen [61]. Daher scheint die Einbeziehung weiterer Parameter der lokoregionären Gewebsoxygenierung, wie anhand der in-vivo-Mikrodialyse möglich, sinnvoll.

#### **5.2.4. Kaliumkonzentration**

Der Anstieg der Kaliumkonzentration im Rahmen eines Schockgeschehens ist in der Literatur beschrieben und geht nach WLADIS et al. mit einer erhöhten Letalität einher [109]. Dementsprechende Beobachtungen ließen sich auch aus

den vorliegenden Ergebnissen ableiten. So wurde ein exzessiver Kaliumkonzentrationsanstieg in der Kontrollgruppe registriert, der in den beiden therapierten Gruppen ausblieb. Der bekanntlich eng mit dem Säurestatus des Blutes korrelierende Kaliumspiegel zeigte in der Gruppe A nach Einsetzen der Therapie einen Rückgang auf die Ausgangskonzentration, obwohl eine deutliche Azidose vorlag. Diese trat während des Schockes auf, und ihre Zunahme ist unter anderem mit dem oben beschriebenen katecholaminbedingten Anstieg der Laktatkonzentrationen zu erklären [60]. Die unter Therapie normokaliämische Stoffwechsellage der Gruppe A und vor allem der stärkere Rückgang der Kaliumkonzentration im Vergleich mit der Gruppe H kann durch den agonistischen Effekt des Adrenalins an den  $\beta_2$ -Rezeptoren erklärt werden, deren Stimulation die Aufnahme von  $K^+$ -Ionen in die Zellen fördert und so der Hyperkaliämie entgegenwirkt [17, 36, 59].

In der Kontrollgruppe kam es zu einem Kaliumkonzentrationsanstieg, der zusammen mit der im Folgenden diskutierten Glyzerolkonzentrationserhöhung als Indikator einer Zellschädigung diskutiert werden kann. Es steht zur Diskussion, ob ein solcher zellschadenbedingter Kaliumanstieg in der Gruppe A erkannt werden kann, oder ob dieser von der erwähnten kaliumsenkenden Wirkung des Katecholamins überlagert wurde.

Beurteilt man den therapeutischen Effekt lediglich nach der systemischen Azidose und den konsekutiven arteriellen Kaliumkonzentrationen, ergeben sich theoretisch Vorteile einer Katecholamintherapie gegenüber einer HAES-Volumentherapie.

### 5.3. Mikrodialyse

#### 5.3.1 Glycerol

Die Beurteilung der Stoffwechselsituation in den klinisch schockrelevanten Geweben eröffnet anhand der Messung von Parametern des Zellmembranschadens, wie der Glycerolkonzentration, neue Perspektiven. Glycerol ist ein integrativer Bestandteil der Phospholipid-Doppelmembran, der bei Beschädigung dieser Membran freigesetzt wird. Bei zu geringer Energiezufuhr durch Hypoxie oder Ischämie kann intrazelluläres Kalzium nicht mehr aktiv in den Extrazellulärraum transportiert werden und strömt zusätzlich vermehrt in die Zelle. Die erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert Phospholipasen, deren Aktivität zur Freisetzung des Glycerols führt. Daher korreliert die Glycerolkonzentration eng mit der Schädigung der zellulären Membranen verschiedener Gewebe [29, 105, 110]. Die Ursache dieser zellulären Schädigung kann in einer Gewebshypoxie als Folge einer lokalen Ischämie im Rahmen eines Schockgeschehens zu finden sein [5, 44, 45, 101].

Ein anderer Effekt, der sich anhand der Glycerolkonzentration messen lässt, ist die lipolytische Aktivität im subkutanen Fettgewebe. Diese subkutane Glycerolkonzentration wurde bereits vor mehr als zehn Jahren unter Einsatz der Mikrodialyse ermittelt und als „Lipolyse-Index“ beschrieben. Eine Erhöhung findet sich durch psychischen Stress, vermittelt durch beta-Rezeptorenstimulation. Als Folge des Stresses und der damit verbundenen Lipolyse wurde eine alpha-adrenerge Senkung der Glukoseverwertung auf nichtoxidativen Stoffwechselwegen beobachtet [35]. Die erwähnte Erhöhung der Glycerolkonzentration im Blut durch die Stimulation von Katecholaminrezeptoren im subkutanen Fettgewebe konnte experimentell als Reaktion auf Adrenalin nachgewiesen werden [21, 24, 86, 93]. Anschließende Untersuchungen beobachteten eine Stimulation des Blutflusses im subkutanen Fettgewebe durch Adrenalin, die bei physisch trainierten Individuen stärker ausgeprägt registriert wurde als bei untrainierten Menschen. STALLKNECHT et al. beschreiben, dass im Vergleich dazu die lipolytische Aktivität durch

Adrenalin unabhängig von der Trainingslage zu sein scheint [94].

Sowohl die katecholaminbedingte Lipolyse, als auch der erhöhte Blutfluss im subkutanen Fettgewebe haben sich in in-vivo-Studien als erschöpflich erwiesen: „eine vorhergehende Gabe von Adrenalin desensibilisiert“ laut STALLKNECHT et al. beide Effekte [93]. Außerdem scheint der Effekt bei weiblichen Individuen ausgeprägter zu sein als bei männlichen. Dies konnte experimentell zunächst an Eichhörnchen und später am Menschen beobachtet werden [23, 24]. Für unser Studienmodell scheint diese Erkenntnis aufgrund der fehlenden Geschlechtsreife der Schweine vernachlässigbar. Die beschriebene katecholaminbedingte Lipolyse ist offensichtlich in verschiedenen subkutanen Fettgeweben, sowohl abdominell als auch femoral, gleichwertig ausgeprägt [23]. Vor kürzerer Zeit wurden diese Beobachtungen konkretisiert und die Beteiligung von  $\alpha_1$ - und beta-Adrenorezeptoren bei der katecholaminbedingten Lipolyse in subkutanem Fettgewebe von BOSCHMANN et al. und FLECHTNER-MORS et al. publiziert [8, 25]. Zusätzlich dazu konnte beobachtet werden, dass die Veränderungen des lokalen Blutflusses durch die Katecholamine nicht mit den Glycerolkonzentrationsänderungen korrelieren [25].

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich Glycerolkonzentrationszunahmen innerhalb des subkutanen Fettgewebes unter der Therapie mit Adrenalin, welche die der untherapierten Kontrollgruppe übertrafen (vgl. Abb. 15). Diese Konzentrationserhöhung durch ein exogenes, therapeutisch eingesetztes Katecholamin ist in der entsprechenden Literatur beschrieben worden [8, 21, 24, 25, 86, 93], ebenso ein Anstieg der Glycerolkonzentration, hervorgerufen durch eine endogene Nebennieren-hormonausschüttung [35]. Ob ein Glycerolkonzentrationsverlauf, wie in der Kontrollgruppe beobachtet, auf eine endogene Katecholamin-Freisetzung als Reaktion auf den schweren hämorrhagischen Schock zu werten ist, kann nur vermutet werden. Die Glycerolkonzentration im subkutanen Fettgewebe der Gruppe A übertraf die der Kontrollgruppe ab dem Zeitpunkt 105 Minuten. Dieser Verlauf kann damit

erklärt werden, dass in der Gruppe A eine höhere Katecholaminkonzentration als in der Kontrollgruppe vorlag, bedingt durch die Applikation zusätzlich zu den endogen vorhandenen Katecholaminen. Weiterführende Untersuchungen mit einer Messung der Katecholamin-konzentrationen sollten zur Klärung beitragen.

Ebenso wie in der Subkutis wurde aber auch innerhalb der Niere und der Skelettmuskulatur unter Einsatz des Katecholamins ein Glyzerolkonzentrationsanstieg beobachtet, der ab dem Zeitpunkt 120 Minuten stärker ausgeprägt war als die Zunahme der Glyzerolkonzentration der entsprechenden Organe der Kontrollgruppe (vgl. Abb. 13 und 14). Bei nur geringgradigem Fettgewebsanteil erscheint es nicht plausibel, dass in diesen Organen eine katecholaminerge Lipolyse vergleichbaren Ausmaßes wie im subkutanen Fettgewebe stattfinden kann. Aufgrund der Konzentrationszunahme in Skelettmuskulatur und Niere innerhalb der Kontrollgruppen kann allenfalls von einer als gering zu bezeichnenden katecholaminergen lipolytischen Aktivität in diesen Organen gesprochen werden, welche bereits kürzlich von LANGFORT et al. publiziert wurde [54]. Die Quantität dieser Lipolyse muss allein schon wegen des erwähnten geringen Fettanteils dieser Gewebe zunächst diskutiert und in weiterführenden Untersuchungen eruiert werden.

Vielmehr ist davon auszugehen, dass es sich bei der Glyzerolkonzentration in den Geweben der Niere und der Skelettmuskulatur um einen Indikator der Schädigung der strukturellen Integrität handelt, dessen Anstieg als ein Anzeichen einer zellulären Membranschädigung in Folge der Katecholamintherapie, gemäß der oben genannten Publikationen, zu werten ist [29, 49, 70, 82, 102, 103, 105, 110]. Man geht davon aus, dass die Katecholamintherapie eine Restitution der Makrohämodynamik induziert, die Mikrozirkulation der Gewebe jedoch negativ beeinflusst. Ob eine Zellmembranschädigung, die mit Glyzerolkonzentrationszunahmen einhergeht, auch durch eine solche regionale Ischämie im Bereiche der „Schockorgane“ als Folge der Vasokonstriktion durch das Adrenalin entstehen kann, steht nicht zur

Diskussion. Dies ist in der Literatur unter anderem von KLAUS et al. und BAHLMANN et al. beschrieben worden [5, 45, 101]. Diese Veränderungen „sind anhand von Zellmembranschäden (erhöhte Glyzerolspiegel) und bereits gut dokumentierten Markern der Ischämie (erhöhte Laktat-Pyruvatkonzentrations-Ratio) erkennbar“, schreiben UNGERSTEDT et al. [101]. Sie gehen also mit simultaner Gewebshypoxie einher, deren Ausmaß in der Laktat-Pyruvat-Ratio semiquantitativ objektiviert werden kann, welche im Folgenden diskutiert wird.

### 5.3.2. Laktat-Pyruvatkonzentrations-Ratio (LPR)

Die Laktatkonzentration im Blut oder in der Gewebsflüssigkeit als Indikator für eine Hypoxie ist nicht so aussagekräftig wie der Quotient aus Laktat- und Pyruvatkonzentration [4, 57, 83, 95]. Bei einer ausgeprägten Akkumulation des Pyruvates (Brenztraubensäure) im Gewebe können die Enzyme des Pyruvatstoffwechsels, wie die Pyruvatdehydrogenase mittels oxidativer Dekarboxylierung zu Acetyl-CoA, das anfallende Pyruvat dem Zitratzyklus nicht adäquat zuführen. Das anfallende Pyruvat wird in dem Fall durch die Laktatdehydrogenase zu Laktat verstoffwechselt. Daher lässt die Bestimmung des Quotienten eine differenziertere Aussage über die Stoffwechselsituation und damit in gewissem Ausmaß auch über die Gewebshypoxie zu. Einer jüngeren Untersuchung von LEVY zufolge wird die Anhäufung von Laktat im Skelettmuskel durch die Stimulation der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase im (septischen) Schock hervorgerufen [58]. Diese Beobachtung zeigt erneut die hohe Wertigkeit dieses Überwachungsparameters im Schock. LEVY betont, dass Laktat nicht nur als Marker der Gewebshypoxie, sondern vielmehr als „metabolisches Warnsignal“ gewertet werden sollte [58].

In der Literatur ist beschrieben worden, dass mittels Mikrodialyse erhobene subkutane Laktatkonzentrationen im Kontext eines Schockes nicht mit denen im Plasma korrelieren. Der Metabolismus benachbarten subkutanen Fettgewebes und der lokale Blutfluss rufen Unterschiede in der Darstellung der

lokalen Stoffwechsellage und systemischer Plasmalaktatkonzentration hervor [16]. SAMRA et al. beschreiben einen durch eine Adrenalin-Infusion verursachten Anstieg der Glukose- und Laktatkonzentrationen im Blut, welcher allerdings lokal im subkutanen Fettgewebe nicht zu beobachten ist [86]. Diese Diskrepanz findet sich tendenziell auch in den Ergebnissen der Gruppe A in Form der erhöhten systemischen Laktatkonzentration und des Ausbleibens eines Laktatanstieges innerhalb der LPR im subkutanen Fettgewebe wieder. Durch diese Beobachtung erscheint es wahrscheinlich, dass die lokale Laktatkonzentration im subkutanen Fettgewebe als repräsentativer Parameter der Gewebshypoxie frei von den oben beschriebenen Einflüssen einer katecholaminbedingten Laktaterhöhung gewertet werden kann.

Innerhalb der Skelettmuskulatur und des subkutanen Fettgewebes fand sich in allen drei Gruppen während der Äquilibrationsphase, während des hämorrhagischen Schockes und während der ersten Minuten der Interventionsphase tendenziell keine signifikante Erhöhung der LPR. Statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den im Ausgangsniveau verbleibenden Gruppen mit therapeutischer Intervention und der bezüglich des Quotienten ansteigenden Kontrollgruppe traten in der Muskulatur in der Therapiephase auf, im subkutanen Fettgewebe zeigten sich tendenzielle Unterschiede (vgl. Abb. 16 und 18). Der beobachtete ausbleibende Anstieg der LPR innerhalb der Gruppe A kann in der Skelettmuskulatur mit dem oben erwähnten, vasodilatierenden Effekt des Adrenalins erklärt werden [10]. Insgesamt lässt sich hier eher ein Effekt des systemischen Erfolges der Katecholamintherapie vermuten. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen dem Verlauf der Gruppe H und den höheren Werten der Kontrollgruppe belegt ebenfalls den Erfolg der Volumentherapie.

Der im Gegensatz dazu statistisch signifikante Anstieg innerhalb der Kontrollgruppe beruhte gleichzeitig auf einer Laktatkonzentrationszunahme und der Abnahme der Pyruvatkonzentration und ist mit der zunehmenden Gewebshypoxie zu erklären [44, 68, 101]. Die zeitliche Verzögerung, mit der

der Anstieg der LPR eintritt, kann mit der latenten Dekompensation des Systemes bis zu einem Zeitpunkt, an dem der Stoffwechsel mangels Sauerstoffzufuhr in den anaeroben Bereich übergeht, erklärt werden. Eine Begründung kann auch in der Sättigungskinetik der Stoffwechsellenzyme liegen; ähnliche Beobachtungen haben SARRAFZADEH et al. beschrieben [87].

In der Niere findet sich ebenfalls ein tendenzieller Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen A und H. Auch hier scheint eine Gewebshypoxie in der Kontrollgruppe vorzuliegen, die durch die schockbedingte Abnahme der Durchblutung der Niere entsteht. Der zum Versuchsende aufgetretende, statistisch signifikante Unterschied zwischen der Gruppe A, die auf dem Ausgangsniveau rangierte, und der Gruppe H, die eine niedrigere LPR aufwies, kann auf eine verbesserte Nierendurchblutung durch die Volumenersatztherapie hinweisen.

Während des schweren hämorrhagischen Schockes kam es also im subkutanen Fettgewebe, in der Skelettmuskulatur und in der Niere mit einer zeitlichen Verzögerung zu einer messbaren Gewebshypoxie, die sowohl durch den Einsatz von Adrenalin, als auch durch HAES therapeutisch positiv zu beeinflussen war.

### **5.3.3. Laktat-Glukosekonzentrations-Ratio (LGR)**

Der Quotient aus der Laktat- und der Glukosekonzentration ist eher Indikator einer Ischämie, denn er zeigt – zumindest in den Organen, die nicht zur Glukoneogenese fähig sind – eine insuffiziente Versorgung mit Glukose an. Durch diese Verminderung der Glukosekonzentration und der Laktatkonzentrationserhöhung nimmt der Quotient unter anaeroben Verhältnissen zu. In der Skelettmuskulatur fehlt das für die Glukoneogenese nötige Ferment Glukose-6-Phosphatase und in der Niere, die unter aeroben Bedingungen zur Glukoneogenese befähigt ist, kommt es unter ischämischen Bedingungen zum Stillstand der gewebständigen Glukoseproduktion. Dies ist auch im Gehirn der Fall, daher dient die LGR seit langem in der Neurochirurgie als

Ischämieindikator [52]. In aktuellen Publikationen wird auf den prädiktiven Wert der LGR bei schweren Hirnverletzungen hingewiesen [15, 32, 75, 76]. Neuerdings wird die LGR auch in der Patientenüberwachung außerhalb der Neurochirurgie eingesetzt; SOMMER et al. beschreiben den Wert des Quotienten bei der Detektion intestinaler Ischämien [92], SETALA bei Lappenplastiken [91].

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen durchblutungsfördernden Wirkung des Adrenalins auf die Skelettmuskulatur und der Volumensubstitution durch HAES fand sich in beiden Gruppen ein Verlauf des Quotienten, der sich von der Kontrollgruppe unterschied (vgl. Abb. 19). Die anderen Gewebe reagierten ähnlich. Die Vermutung liegt nahe, dass es in der Kontrollgruppe nach der Schockinduktion zu endogenen Regulationsmechanismen im Sinne einer Zentralisation kam, die die Durchblutung der drei untersuchten Gewebe verminderte und so eine progrediente Ischämie auslöste, welche die LGR im Verlauf des Versuches ansteigen ließ. Dieser Anstieg scheint im Vergleich in der Niere, gefolgt vom subkutanen Fettgewebe, am ausgeprägtesten zu sein (vgl. Abb. 20 und 21). Ob der Anstieg der LGR mit dem Ausmaß der Gewebeischämie korreliert, muss Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Es scheint notwendig, der Niere dabei besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Festzuhalten ist aber, dass nach einer gewebsspezifischen Latenzphase in Muskel, Subkutis und Niere eine Ischämie eintrat, welche durch den Einsatz von HAES und im geringeren Maße auch durch Adrenalin reduziert werden konnte.

#### **5.4. Schlussfolgerung**

Bei den durchgeführten Messungen der Mikrodialysate handelt es sich um Intervallmessungen, weshalb die Verläufe der Parameterkonzentrationen nicht punktuell wiedergegeben werden können. Daher konnte nur eine Aussage über die Änderung der durchschnittlichen Konzentrationen zwischen zwei Zeitpunkten gemacht werden.

Anhand des Verlaufes der klinischen Parameter, der Werte der Blutgasanalysen und der untersuchten Substanzen kann von der Provokation eines schweren, hämorrhagischen Schockes ausgegangen werden. Es steht zur Diskussion, ob eine längere Versuchsdauer sinnvoll gewesen wäre, wenngleich der signifikante Anstieg der Werte in allen untersuchten konventionellen, mit dem Schockgeschehen zusammenhängenden Parametern zu beobachten war.

Den Ergebnissen dieser Untersuchung ist zu entnehmen, dass sowohl Adrenalin, als auch die Volumensubstitution durch Voluven® geeignet sind, im Rahmen eines Schockgeschehens das Ausmaß der Gewebshypoxie zu reduzieren. Diese trat während des hämorrhagischen Schockes wahrscheinlich zunächst in den peripheren Geweben wie dem subkutanen Fettgewebe und der Skelettmuskulatur auf. Durch die kompensatorische Zentralisation des Blutkreislaufes wurde eine Aufrechterhaltung der Perfusion und damit der Funktion lebenswichtigerer Organe wie Gehirn, Herz und Lunge gewährleistet. Man beobachtet dennoch im zeitlichen Zusammenhang nachfolgend auch Dekompensationsphänomene anderer Gewebe aufgrund einer einsetzenden beziehungsweise persistierenden Hypoxie. Dies kann den Ergebnissen der systemischen klinischen Parameter der Kontrollgruppe im Vergleich mit den therapierten Gruppen entnommen werden. Augenscheinlich zeigten sich in ihnen keine Unterschiede bezüglich der beiden Therapiekonzepte. Es fanden sich eine Erhöhung des Hämatokrits, ein senkender Einfluss auf die Kaliumkonzentration, sowie der katecholamininduzierte Laktatanstieg unter der Therapie mit Adrenalin. Dabei handelt es sich um bekannte Effekte [60, 78], deren Einfluss

auf den unmittelbar per in-vivo-Mikrodialyse messbaren Gewebstoffwechsel in zukünftigen Untersuchungen näher beleuchtet werden sollte.

Aus den Ergebnissen der Mikrodialyse lassen sich allerdings Unterschiede zwischen Katecholamin- und Volumenersatztherapie ableiten. Gemessen an der LPR kam es in allen untersuchten Geweben zu teilweise signifikanten Unterschieden zwischen der Adrenalin- und der HAES-Therapie. Bezüglich der Konstellation der gewebsspezifischen Stoffwechselprodukte scheint die Volumentherapie der Katecholamintherapie überlegen zu sein. Die Werte der LPR liegen teilweise signifikant unter denen der Gruppe A, obwohl sich in der Skelettmuskulatur konträre Ergebnisse präsentieren. Eine Hypoxie, wie sie in der Kontrollgruppe beobachtet wurde, blieb in der Skelettmuskulatur, dem subkutanen Fettgewebe und der Niere aus (vgl. Abb. 16–18).

Wir beobachteten einen lokalen Glycerolanstieg im subkutanen Fettgewebe (vgl. Abb. 15), den wir als Zeichen der Lipolyse durch die Adrenalin-Zufuhr werteten [24]. Allerdings steht zur Diskussion, ob die diesbezüglich beobachtete Konzentrationserhöhung in der Niere und der Muskulatur als Indikator der Schädigung der strukturellen Integrität der Zellen auf Membranschäden in diesen Organen hinweist [101], die während der Volumenersatztherapie mit HAES bei gleichem klinischen Therapieerfolg nicht eintrat (vgl. Abb. 13 und 14). Das verwendete modifizierte HAES-Präparat Voluven® (130 kD HES) soll eine verminderte Endothelzellschwellung unter Dysoxie induzieren, wodurch die Mikrozirkulation verbessert wird [39]. Das kann zu den beobachteten positiven Aspekten der Volumensubstitution beigetragen haben.

Die Gewebeschädigung in der Gruppe A könnte als Folge der katecholaminbedingten Vasokonstriktion in diesen Schockorganen gewertet werden. Allerdings spricht die fehlende Gewebshypoxie, gemessen an der gleichbleibenden LPR, zusammen mit der weitgehend konstanten LGR, dem Indikator einer Ischämie, gegen eine organschädigende Minderdurchblutung. Kürzlich publizierte MARTIKAINEN et al. eine Arbeit, in der gezeigt werden

konnte, dass der Adrenalineinsatz im Schockmodell am Schwein im Splanchnikusgebiet zur Laktat- und Glycerolfreisetzung führt; allerdings wurde dabei ebenfalls ein lokaler LPR-Anstieg beobachtet [65].

Die Frage bleibt, ob der massive Glycerolanstieg in Niere und Muskulatur durch Membran- beziehungsweise Organschäden zu begründen ist und durch den Einsatz von Katecholaminen in therapeutischer Konzentration hervorgerufen wird, oder ob er durch die katecholaminerge Lipolyse erklärt werden kann. Dieser Umstand sollte Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein, ebenso wie die Frage, ob ein etwaiger Membranschaden Auswirkungen auf die Genesung (Outcome) des Patienten nach einem Schock hat.

Ziel dieser Arbeit war die Erlangung ergänzender Erkenntnisse über den Gewebsstatus unter vermeintlich erfolgreicher makrohämodynamischer Therapie sowie die Integration dieser Erkenntnisse in den klinischen Kontext. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass der Globalstatus weitgehend der Gewebssituation entsprach. Es lassen sich aber folgende Beobachtungen aus der differenzierten Betrachtung des Gewebstoffwechsels, der schließlich ursächlich für die gesamte Schocksituation ist, treffen:

- Zunächst kann den vorliegenden Daten entnommen werden, dass sowohl Adrenalin, als auch HAES dazu geeignet sind, eine Hypoxie, gemessen an der LPR, sowie eine Ischämie, gemessen an der LGR, in den untersuchten Geweben zu verhindern.

- Außerdem konnte demonstriert werden, dass eine ischämische Hypoxie durch den Einsatz der gängigen Therapieregime per Katecholamineinsatz beziehungsweise Volumensubstitution zwar praktisch verhindert werden konnte, sich aber der resultierende Gewebszustand sehr wohl von der physiologischen Situation unterschied. So traten lokale Gewebsreaktionen, wie der beschriebene Glycerolanstieg, unter Adrenalingabe auf, deren Ursachen sich in den hämodynamischen Parametern nicht erkennen ließ. Betrachtet man nur diese Werte (MAD, HZV), muss man von der erfolgreichen Therapie des Volumenmangelschockes ausgehen.

- Weiterhin zeigte sich anhand der mit Hilfe der Mikrodialyse dargestellten Parameter (LPR, LGR, Glyzerol), dass sich die Situation im Schock fortlaufend veränderte und die Gewebsschädigung zunahm (vgl. Anstieg der Quotienten / Konzentrationen der Kontrollgruppe). Dieser Prozess wurde in den hämodynamischen Parametern so nicht dargestellt. Diese erreichten ein schockspezifisches, aber stabiles Niveau (vgl. HZV, SvO<sub>2</sub>). Übertragen auf die klinische Situation kann dies bedeuten, dass der gezielte Einsatz der Mikrodialyse in Ergänzung zu den konventionellen Parametern in der Intensivmedizin dazu beitragen könnte, die organspezifischen Veränderungen in lebensbedrohlichen Zuständen frühzeitiger zu erkennen und suffizienter zu behandeln.

- Die Ergebnisse legen weiterhin nahe, dass die sowohl bezüglich des Ischämieparameters LGR, als auch in geringerem Maße des Hypoxieparameters LPR getroffenen Aussagen für Skelettmuskulatur und Subkutis auch für die Niere gelten, und somit das systemische Schockgeschehen exemplarisch an oberflächlichen, gut erreichbaren Geweben dargestellt werden kann. Dies sollte, wegen der im klinischen Alltag praktischen Zugänglichkeit, im besonderen Maße für Skelettmuskulatur und Subkutis gelten. TENHUNEN et al. empfehlen in einer aktuellen Publikation den multilokalen Einsatz der Mikrodialysetechnik zur besseren Darstellung der Globalsituation [99].

- Darüber hinaus lässt sich den lokal gewonnenen Glyzerolkonzentrationen entnehmen, dass es unter Einsatz von Adrenalin in Skelettmuskulatur und Subkutis zu Konzentrationszunahmen kam, obwohl eine Hypoxie gemessen an der LPR ausgeschlossen werden konnte. Die Ursache dieses Glyzerolanstieges kann im Verlust der strukturellen Integrität von Zellmembranen zu suchen sein. Signifikante Unterschiede der lokalen Glyzerolkonzentration in Skelettmuskulatur und Subkutis in den Gruppe A und H machen deutlich, dass dieser Effekt unter Einsatz von HAES nicht beobachtet werden konnte.

- Letztlich soll die Bedeutung des Einsatzes der Katecholamintherapie des

hypovolämen Schockes nicht in Frage gestellt werden; eine Neubewertung unter Einbeziehung der vorliegenden Daten in Bezug auf die langfristige zelluläre Schädigung von Schockorganen wie der Skelettmuskulatur und des Nierenparenchyms erscheint vor dem Hintergrund eines hohen Prozentsatzes von ca. 10–20 % des akuten Nierenversagens postoperativ oder nach Polytraumata aber sinnvoll [9, 74, 90]. Daher sollten die beobachteten Effekte der Katecholamine, sowie deren Auswirkungen auf die Gesundung des Patienten nach einem hypovolämen Schock, unter Einsatz der Mikrodialysetechnik zum Thema fortführender Untersuchungen gemacht werden.

- Abschließend kann der vorliegenden Untersuchung entnommen werden, dass mit der Technik der Mikrodialyse ein Verfahren zur Verfügung steht, welches anhand von leicht erreichbaren Referenzgeweben den Rückschluss auf andere schockrelevante Gewebe zulässt. Zusätzlich kann die differenzierte Beobachtung einzelner Gewebe dazu beitragen, die globale Dynamik des Schockgeschehens besser einzuschätzen. Dem Patienten zugute kommen dabei die einfache klinische Anwendbarkeit des Verfahrens, die Verfügbarkeit „am Krankenbett“, die Darstellung eines Ergebnisses binnen weniger Minuten und die damit verbundene ideale und unmittelbare Rückkopplung des Effektes der induzierten Therapie.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung war es, die Stoffwechsellage dreier Gewebe im hypovolämen Schock zu beobachten. Verglichen wurden lokal durch Mikrodialyse gewonnene Parameter mit konventionellen Verfahren der Patientenüberwachung. Ziel war weiterhin, Unterschiede zwischen der Therapie mit einem Katecholamin und einem Volumenersatzmittel aufzuzeigen.

Dazu wurde bei 21 Schweinen ein schwerer hypovolämer Schock induziert, indem ihr Blutdruck für 60 Minuten durch Aderlass auf 50 % des Ausgangswertes gesenkt wurde. Neben den klinischen systemischen Parametern wurden die durch in-vivo-Mikrodialyse ermittelten Konzentrationsverläufe verschiedener Metabolite des Gewebstoffwechsels ausgewertet. Während des Schockes und in der 120minütigen Phase der therapeutischen Intervention mit Adrenalin beziehungsweise HAES wurden die Skelettmuskulatur, die Niere und das subkutane Fettgewebe untersucht.

Bekannte Unterschiede wie die Auslösung einer Laktatazidose und die Verminderung der plasmatischen Kaliumkonzentration durch Adrenalin wurden beobachtet. HAES, frei von diesen Effekten, wies, im Gegensatz zum Katecholamin, ein Abfall des Hämatokrits auf. Hämodynamisch sind beide Therapieansätze des hämorrhagischen Schockes geeignet, um, bezogen auf die globalen Überwachungsparameter, akut die lebensbedrohliche Situation zu verbessern.

Die Auswertung ergab, dass beide Medikamente eine lokale Gewebshypoxie in allen Organen verhindern. Allerdings gab es Anzeichen, dass es unter der Adrenalin-Infusion neben der Lipolyse im subkutanen Fettgewebe in der Niere und der Muskulatur zu einer zellulären Schädigung durch den Untergang von Zellmembranen kam. HAES erzeugte derartige Läsionen nicht. Weitere Untersuchungen mit Überlebensversuchen müssen nach unserer Pilotstudie darlegen, ob die beobachteten Gewebsschäden die Gesundung des Schockpatienten beeinflussen, ob der Einsatz von

Katecholaminen kritisch überdacht und erneut bewertet werden muss und welche Therapie nach schweren Erkrankungen, bezogen auf die Überlebensrate und die Organdysfunktionen, als optimal erachtet werden kann.

Durch die Bewertung der Situation mit Hilfe der durch Mikrodialyse ermittelten Gewebsparameter lassen sich zusätzliche Informationen über den dynamischen Verlauf des Gewebszustandes gewinnen, die durch die Messung systemischer Schockparametern nicht erkannt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Alspaugh DM, Sartorelli K, Shackford SR, Okum EJ, Buckingham S, Osler T: Prehospital resuscitation with phenylephrine in uncontrolled hemorrhagic shock and brain injury. *J Trauma* 48, 851-863 (2000)
2. Aneman A, Bengtsson J, Snygg J, Holm M, Pettersson A, Fandriks L: Differentiation of the peptidergic vasoregulatory response to standardized splanchnic hypoperfusion by acute hypovolaemia or sepsis in anaesthetized pigs. *Acta Physiol Scand* 166, 293-300 (1999)
3. Antoni H: Mechanik der Herzaktion in Physiologie des Menschen. 27. Auflage, (Schmidt RF, Thews G), 448-471, Springer-Verlag, Berlin (1997)
4. Backstrom T, Liska J, Oldner A, Lockowandt U, Franco-Cereceda A: Splanchnic Metabolism During Gut Ischemia and Short-Term Endotoxin and Hemorrhagic Shock as Evaluated by Intravasal Microdialysis. *Shock* 21, 572-578 (2004)
5. Bahlmann L, Wagner K, Heringlake M, Wirtz C, Futterer T, Schmucker P, Klaus S: Subcutaneous microdialysis for metabolic monitoring in abdominal aortic surgery. *J Clin Monit Comput* 17, 309-312 (2002)
6. Bar-Joseph G, Safar P, Saito R, Stezoski SW, Alexander H: Monkey model of severe volume-controlled hemorrhagic shock with resuscitation to outcome. *Resuscitation* 22, 27-43 (1991)
7. Bellomo R: Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care* 6, 322-326 (2002)
8. Boschmann M, Krupp G, Luft FC, Klaus S, Jordan J: In vivo response to alpha(1)-adrenoreceptor stimulation in human white adipose tissue. *Obes Res* 10, 555-558 (2002)
9. Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, Zangrillo A: The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18, 442-445 (2004)
10. Busse R: Gefäßsysteme und Kreislaufregulation in Physiologie des Menschen. 27. Auflage, (Schmidt RF, Thews G), 498-560, Springer-Verlag, Berlin (1997)
11. Cerovic O, Golubovic V, Spec-Marn A, Kremzar B, Vidmar G: Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive Care Med* 29, 1300-1305 (2003)
12. Chen P: Vasopressin: new uses in critical care. *Am J Med Sci* 324, 146-154 (2002)
13. Cheung PY, Barrington KJ: The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets. *Crit Care* 5, 158-166 (2001)

14. CMA/Microdialysis. The Microdialysis Technique: 2003, CMA / Microdialysis, (2003)
15. Cornford EM, Shamsa K, Zeitzer JM, Enriquez CM, Wilson CL, Behnke EJ, Fried I, Engel J: Regional analyses of CNS microdialysate glucose and lactate in seizure patients. *Epilepsia* 43, 1360-1371 (2002)
16. de Boer J, Potthoff H, Mulder PO, Dofferhoff AS, van Thiel RJ, Plijter-Groendijk H, Korf J: Lactate monitoring with subcutaneous microdialysis in patients with shock: a pilot study. *Circ Shock* 43, 57-63 (1994)
17. del Castillo JR, Arevalo JC, Burguillos L, Sulbaran-Carrasco MC: beta-adrenergic agonists stimulate Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransport by inducing intracellular Ca<sup>2+</sup> liberation in crypt cells. *Am J Physiol* 277, 563-571 (1999)
18. Dunser M, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR: [Arginine vasopressin in vasodilatory shock: a new therapy approach?]. *Anaesthesist* 51, 650-659; discussion 659-660 (2002)
19. Edwards JD, Mayall RM: Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med* 26, 1356-1360 (1998)
20. Erni D, Banic A, Wheatley AM, Sigurdsson GH: Haemorrhage during anaesthesia and surgery: continuous measurement of microcirculatory blood flow in the kidney, liver, skin and skeletal muscle. *Eur J Anaesthesiol* 12, 423-429 (1995)
21. Ferlay A, Charret C, Galitzky J, Berlan M, Chilliard Y: Effects of the perfusion of beta-, beta2-, or beta3-adrenergic agonists or epinephrine on in situ adipose tissue lipolysis measured by microdialysis in underfed ewes. *J Anim Sci* 79, 453-462 (2001)
22. Fink MP: Ringer's ethyl pyruvate solution: a novel resuscitation fluid for the treatment of hemorrhagic shock and sepsis. *J Trauma* 54, 141-143 (2003)
23. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Yip I, Adler G: Sympathetic modulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue: effects of gender and energy restriction. *J Lab Clin Med* 134, 33-41 (1999)
24. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Yip I, Alt A, Torres-Schow RM, Membrano S, Caquin R, Tam C, Johnson T, Heber D: Reduced epinephrine-stimulated lipolytic activity in male golden-mantled ground squirrel during hibernation: an in situ microdialysis study. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 123, 281-284 (1999)
25. Flechtner-Mors M, Jenkinson CP, Alt A, Adler G, Ditschuneit HH: In vivo alpha(1)-adrenergic lipolytic activity in subcutaneous adipose tissue of obese subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 301, 229-233 (2002)

26. Forrest DM, Baigorri F, Chittock DR, Spinelli JJ, Russell JA: Volume expansion using pentastarch does not change gastric-arterial CO<sub>2</sub> gradient or gastric intramucosal pH in patients who have sepsis syndrome. *Crit Care Med* 28, 2254-2258 (2000)
27. Forrest P: Vasopressin and shock. *Anaesth Intensive Care* 29, 463-472 (2001)
28. Freye E, Schmidhammer H, Latasch L: 14-methoxymetopon, a potent opioid, induces no respiratory depression, less sedation, and less bradycardia than sufentanil in the dog. *Anesth Analg* 90, 1359-1364 (2000)
29. Frykholm P, Hillered L, Langstrom B, Persson L, Valtysson J, Watanabe Y, Enblad P: Increase of interstitial glycerol reflects the degree of ischaemic brain damage: a PET and microdialysis study in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 455-461 (2001)
30. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT, Haagenaars JA, van Oeveren W, Bepperling F: A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 47, 1207-1215 (2000)
31. Geiger H: Nierenerkrankungen in Innere Medizin. 5. Auflage, (Berdel WE et al.), 1617-1726, Urban & Fischer, München (2004)
32. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS: Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med* 27, 1965-1973 (1999)
33. Grote J: Gewebeatmung in Physiologie des Menschen. 27. Auflage, (Schmidt RF, Thews G), 624-636, Springer-Verlag, Berlin (1997)
34. Guan J, Jin D, Jin L: [Apoptosis in multiple organs of rats in early stage of polytrauma combined with shock]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 78, 741-745 (1998)
35. Hagstrom-Toft E, Arner P, Wahrenberg H, Wennlund A, Ungerstedt U, Bolinder J: Adrenergic regulation of human adipose tissue metabolism in situ during mental stress. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 392-398 (1993)
36. Hallen J, Saltin B, Sejersted OM: K<sup>+</sup> balance during exercise and role of beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol* 270, 1347-1354 (1996)
37. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR: Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 23, 276-281 (1997)
38. Hierholzer K, Fromm M: Funktionen der Nieren in Physiologie des Menschen. 27. Auflage, (Schmidt RF, Thews G), 737-776, Springer-Verlag, Berlin (1997)
39. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD: Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves

- microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 97, 460-470 (2002)
40. Holmes CL, Walley KR: The evaluation and management of shock. *Clin Chest Med* 24, 775-789 (2003)
  41. Ianuzzo CD, Noble E, Spalding MJ, Dabrowski B, Hamilton N, Villalta L, Elcombe D: Postmortem biochemical indices of antemortem hemorrhagic shock. *Biochem Med Metab Biol* 39, 24-30 (1988)
  42. Jiang J, Chen H, Diao Y, Tian K, Zhu P, Wang Z: Distribution of endotoxins in tissues and circulation and its effects following hemorrhagic shock. *Chin Med J (Engl)* 111, 118-122 (1998)
  43. Kietzmann D, Hahne D, Crozier TA, Weyland W, Groger P, Sonntag H: [Comparison of sufentanil-propofol-anesthesia with fentanyl-propofol in major abdominal surgery]. *Anaesthesist* 45, 1151-1157 (1996)
  44. Klaus S, Heringlake M, Gliemroth J, Bruch HP, Bahlmann L: Intraperitoneal microdialysis for detection of splanchnic metabolic disorders. *Langenbecks Arch Surg* 387, 276-280 (2002)
  45. Klaus S, Staubach KH, Heringlake M, Gliemroth J, Schmucker P, Bahlmann L: Tissue metabolism during endotoxin shock after pretreatment with monophosphoryl lipid A. *Cardiovasc Res* 59, 105-112 (2003)
  46. Kobayashi S, Gando S, Morimoto Y, Nanzaki S, Kemmotsu O: Serial measurement of arterial lactate concentrations as a prognostic indicator in relation to the incidence of disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Today* 31, 853-859 (2001)
  47. Korf J: Intracerebral trafficking of lactate in vivo during stress, exercise, electroconvulsive shock and ischemia as studied with microdialysis. *Dev Neurosci* 18, 405-414 (1996)
  48. Korf J, de Boer J, Baarsma R, Venema K, Okken A: Monitoring of glucose and lactate using microdialysis: applications in neonates and rat brain. *Dev Neurosci* 15, 240-246 (1993)
  49. Korth U, Merkel G, Fernandez FF, Jandewerth O, Dogan G, Koch T, van Ackern K, Weichel O, Klein J: Tourniquet-induced changes of energy metabolism in human skeletal muscle monitored by microdialysis. *Anesthesiology* 93, 1407-1412 (2000)
  50. Krautzig S: Niere in Innere Medizin. 2. Auflage, (Braun J, Renz-Polster H), 840-913, Urban & Fischer, München (2000)
  51. Krismer AC, Wenzel V, Mayr VD, Voelckel WG, Strohmenger HU, Lurie K, Lindner KH: Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock: current experience and future perspectives. *Curr Opin Crit Care* 7, 157-169 (2001)

52. Langemann H, Mendelowitsch A, Landolt H, Alessandri B, Gratzl O: Experimental and clinical monitoring of glucose by microdialysis. *Clin Neurol Neurosurg* 97, 149-155 (1995)
53. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P: Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 92, 855-862 (2001)
54. Langfort J, Donsmark M, Ploug T, Holm C, Galbo H: Hormone-sensitive lipase in skeletal muscle: regulatory mechanisms. *Acta Physiol Scand* 178, 397-403 (2003)
55. Larsen R: Perioperative Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie in Anästhesie. 7. Auflage, 694-713, Urban & Fischer, München (2002)
56. Laughlin MH: Cerebral, coronary, and renal blood flows during hemorrhagic hypotension in anesthetized miniature swine. *Adv Shock Res* 9, 189-201 (1983)
57. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcen A: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23, 282-287 (1997)
58. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE: Relation between muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365, 871-875 (2005)
59. Lohmann FW, Loesment WA, Kaehler H: Beta-receptor blockade, physical activity, and metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 16 Suppl 5, 45-52 (1990)
60. Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA, Su C, Fischer JE, James JH: Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma* 52, 415-419 (2002)
61. Luchette FA, Robinson BR, Friend LA, McCarter F, Frame SB, James JH: Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. *J Trauma* 46, 873-880 (1999)
62. Lüllman H, Mohr K: Vegetatives Nervensystem in Pharmakologie und Toxikologie. 14. Auflage, 54-89, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1999)
63. Macias CA, Kameneva MV, Tenhunen JJ, Puyana JC, Fink MP: Survival in a rat model of lethal hemorrhagic shock is prolonged following resuscitation with a small volume of a solution containing a drag-reducing polymer derived from aloe vera. *Shock* 22, 151-156 (2004)
64. Makisalo HJ, Korsback CH, Soini HO, Heino A, Hockerstedt KA: Correction of hemorrhagic shock-induced liver hypoxia with whole blood, Ringer's solution or with hetastarch. *Res Exp Med (Berl)* 189, 397-407 (1989)

65. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I, Uusaro A, Ruokonen E: Epinephrine Induces Tissue Perfusion Deficit in Porcine Endotoxin Shock - Evaluation by Regional CO<sub>2</sub> Content Gradients and L/P Ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288(3), G586-592 (2005)
66. McCarter FD, James JH, Luchette FA, Wang L, Friend LA, King JK, Evans JM, George MA, Fischer JE: Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na(+), K(+)-ATPase activity during hemorrhage. *J Surg Res* 99, 235-244 (2001)
67. Mongan PD, Capacchione J, Fontana JL, West S, Bunger R: Pyruvate improves cerebral metabolism during hemorrhagic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281, 854-864 (2001)
68. Mongan PD, Fontana JL, Chen R, Bunger R: Intravenous pyruvate prolongs survival during hemorrhagic shock in swine. *Am J Physiol* 277, 2253-2263 (1999)
69. Moomey CB, Jr., Melton SM, Croce MA, Fabian TC, Proctor KG: Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med* 27, 154-161 (1999)
70. Muller M: Science, medicine, and the future: Microdialysis. *Bmj* 324, 588-591 (2002)
71. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H: Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 45, 1176-1185 (1999)
72. Nolan JP, De Latorre FJ, Steen PA, Chamberlain DA, Bossaert LL: Advanced life support drugs: do they really work? *Curr Opin Crit Care* 8, 212-218 (2002)
73. Oldner A, Goiny M, Ungerstedt U, Sollevi A: Splanchnic homeostasis during endotoxin challenge in the pig as assessed by microdialysis and tonometry. *Shock* 6, 188-193 (1996)
74. Payen D, Berton C: [Acute renal failure: epidemiology, incidence and prognostic criteria]. *Ann Fr Anesth Reanim* 24, 134-139 (2005)
75. Pokela M, Biancari F, Rimpilainen J, Ronsi P, Hirvonen J, Vainionpaa V, Kiviluoma K, Anttila V, Juvonen T: The role of cerebral microdialysis in predicting the outcome after experimental hypothermic circulatory arrest. *Scand Cardiovasc J* 35, 395-402 (2001)
76. Pokela M, Jantti V, Lepola P, Ronsi P, Rimpilainen J, Kiviluoma K, Salomaki T, Vainionpaa V, Biancari F, Hirvonen J, Kaakinen T, Juvonen T: EEG burst recovery is predictive of brain injury after experimental hypothermic circulatory arrest. *Scand Cardiovasc J* 37, 154-157 (2003)

77. Rabanal JM, Mons R, Galindo M, Solares G, Seco I, Garcia-Castrillo L: [Changes in PCO<sub>2</sub> and pH gradients in a canine model of experimental acute hemorrhage]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 46, 290-296 (1999)
78. Reid JL, Whyte KF, Struthers AD: Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta adrenoceptors. *Am J Cardiol* 57, 23-27 (1986)
79. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345, 1368-1377 (2001)
80. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, Sauerland S, Nagelschmidt M, Neugebauer EA: A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity. *Shock* 16, 239-244 (2001)
81. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, Schafer U, Hess S, Tenhunen J, Tuomisto L, Neugebauer EA: Local lactate and histamine changes in small bowel circulation measured by microdialysis in pig hemorrhagic shock. *Shock* 18, 355-359 (2002)
82. Rosdahl H, Hamrin K, Ungerstedt U, Henriksson J: Metabolite levels in human skeletal muscle and adipose tissue studied with microdialysis at low perfusion flow. *Am J Physiol* 274, E936-945 (1998)
83. Rosdahl H, Samuelsson AC, Ungerstedt U, Henriksson J: Influence of adrenergic agonists on the release of amino acids from rat skeletal muscle studied by microdialysis. *Acta Physiol Scand* 163, 349-360 (1998)
84. Rose S, Marzi I, Mutschler W: Pathophysiologie des Polytrauma. *OP-Journal* 13, 120-125 (1997)
85. Rosenthal R, Conen D: [Pheochromocytoma: diagnosis and treatment]. *Schweiz Med Wochenschr* 130, 1298-1304 (2000)
86. Samra JS, Simpson EJ, Clark ML, Forster CD, Humphreys SM, Macdonald IA, Frayn KN: Effects of adrenaline infusion on the interstitial environment of subcutaneous adipose tissue as studied by microdialysis. *Clin Sci (Lond)* 91, 425-430 (1996)
87. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, Unterberg AW: Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 35, 638-643 (2004)
88. Sato Y, Weil MH, Tang W: Tissue hypercarbic acidosis as a marker of acute circulatory failure (shock). *Chest* 114, 263-274 (1998)
89. Schou H, Kongstad L, Perez de Sa V, Werner O, Larsson A: Uncompensated blood loss is not tolerated during acute normovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 87, 786-794 (1998)
90. Sear JW: Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 95, 20-32 (2005)

91. Setälä LP, Korvenoja EM, Harma MA, Alhava EM, Uusaro AV, Tenhunen JJ: Glucose, lactate, and pyruvate response in an experimental model of microvascular flap ischemia and reperfusion: a microdialysis study. *Microsurgery* 24, 223-231 (2004)
92. Sommer T, Larsen JF: Validation of intramural intestinal microdialysis as a detector of intestinal ischaemia. *Scand J Gastroenterol* 39, 493-499 (2004)
93. Stallknecht B, Bulow J, Frandsen E, Galbo H: Desensitization of human adipose tissue to adrenaline stimulation studied by microdialysis. *J Physiol* 500 ( Pt 1), 271-282 (1997)
94. Stallknecht B, Simonsen L, Bulow J, Vinten J, Galbo H: Effect of training on epinephrine-stimulated lipolysis determined by microdialysis in human adipose tissue. *Am J Physiol* 269, 1059-1066 (1995)
95. Suistomaa M, Ruokonen E, Kari A, Takala J: Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock* 14, 8-12 (2000)
96. Takasu A, Prueckner S, Tisherman SA, Stezoski SW, Stezoski J, Safar P: Effects of increased oxygen breathing in a volume controlled hemorrhagic shock outcome model in rats. *Resuscitation* 45, 209-220 (2000)
97. Tawadrous ZS, Delude RL, Fink MP: Resuscitation from hemorrhagic shock with Ringer's ethyl pyruvate solution improves survival and ameliorates intestinal mucosal hyperpermeability in rats. *Shock* 17, 473-477 (2002)
98. Tenhunen J: Circulatory and Metabolic Changes in Experimental Intestinal Hypoperfusion - Local Metabolic Monitoring by Intestinal Microdialyses. *Kuopio University Publications D. Medical Sciences* 291, 84 (2002)
99. Tenhunen JJ, Uusaro A, Karja V, Oksala N, Jakob SM, Ruokonen E: Apparent heterogeneity of regional blood flow and metabolic changes within splanchnic tissues during experimental endotoxin shock. *Anesth Analg* 97, 555-563 (2003)
100. Thews G: Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes in Physiologie des Menschen. 27. Auflage, (Schmidt RF, Thews G), 604-622, Springer-Verlag, Berlin (1997)
101. Ungerstedt J, Nowak G, Ericzon BG, Ungerstedt U: Intraperitoneal microdialysis (IPM): a new technique for monitoring intestinal ischemia studied in a porcine model. *Shock* 20, 91-96 (2003)
102. Ungerstedt U: Microdialysis—principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 230, 365-373 (1991)
103. Ungerstedt U: Microdialysis—a new technique for monitoring local tissue events in the clinic. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 110, 123 (1997)

104. Venkataraman R, Kellum JA, Song M, Fink MP: Resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution prolongs survival and modulates plasma cytokine and nitrite/nitrate concentrations in a rat model of lipopolysaccharide-induced shock. *Shock* 18, 507-512 (2002)
105. Vespa P, Martin NA, Nenov V, Glenn T, Bergsneider M, Kelly D, Becker DP, Hovda DA: Delayed increase in extracellular glycerol with post-traumatic electrographic epileptic activity: support for the theory that seizures induce secondary injury. *Acta Neurochir Suppl* 81, 355-357 (2002)
106. Voelckel WG, Lurie KG, McKnite S, Zielinski T, Lindstrom P, Peterson C, Wenzel V, Lindner KH: Comparison of epinephrine with vasopressin on bone marrow blood flow in an animal model of hypovolemic shock and subsequent cardiac arrest. *Crit Care Med* 29, 1587-1592 (2001)
107. Wenzel V, Krismer AC, Voelckel WG, Mayr VD, Raedler C, Strohmenger HU, Lindner KH: [The use of arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. An analysis of experimental and clinical experience and a view of the future]. *Anaesthesist* 51, 191-202 (2002)
108. Whittle IR, Glasby M, Lammie A, Bell H, Ungerstedt U: Neuropathological findings after intracerebral implantation of microdialysis catheters. *Neuroreport* 9, 2821-2825 (1998)
109. Wladis A, Hahn RG, Brismar B, Kjellstrom BT: Induced hypothermia after high-energy soft-tissue injury and subsequent hemorrhagic shock. *Shock* 17, 120-126 (2002)
110. Xu W, Mellergard P, Ungerstedt U, Nordstrom CH: Local changes in cerebral energy metabolism due to brain retraction during routine neurosurgical procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 144, 679-683 (2002)
111. Zinner MJ, Gurll NJ, Reynolds DG: The effect of hemorrhagic shock and resuscitation on regional blood flow in cynomolgus monkeys. *Circ Shock* 4, 291-296 (1977)

## 8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Schmucker für die Überlassung und Bereitstellung der Materialien, sowie Herrn PD Dr. med. Stephan Klaus für die freundliche Annahme als Doktorand und seine wohlwollende Unterstützung und Beratung. Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. Ludger Bahlmann und Herrn PD Dr. med. Jan Gliemroth für die Betreuung des Projektes und für deren Hilfe mit Rat und Kritik.

Ich danke weiterhin Frau Sandra Baark und vor allem Frau Manuela Zarzinsky für die Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche. Für die souveräne Unterstützung bei der Korrektur der Dissertation danke ich Jan Gerrit Wevers und – im besonderen – Sabine Seidemann.

Nicht zuletzt danke ich meinem langjährigen Freund Nils Onken für die unermüdliche und kreative Energie, die er mit mir in den Nächten der experimentellen Datengewinnung teilte.

## **9. Lebenslauf**

<b>12.05.1977</b>	Geburt in Salzgitter
<b>1983–1987</b>	Grundschule Broistedt
<b>1987–1989</b>	Orientierungsstufe Lengede
<b>1989–1993</b>	Schacht–Mathilde–Realschule / Lengede
<b>1993–1996</b>	Johann–Sebastian–Bach–Gymnasium Salzgitter
<b>1996–1997</b>	Sanitätsdienst in der Bundeswehr mit anschließender Wehrübung als Sanitäter
<b>1997</b>	Aufnahme des Studiums der Medizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck / Schleswig–Holstein
<b>17.09.1999</b>	Ärztliche Vorprüfung in Lübeck
<b>Frühjahr 2000</b>	Famulatur in der Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Salzgitter
<b>29.08.2000</b>	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Lübeck
<b>Herbst 2000</b>	Famulatur in der Radiologischen Praxis Dres. Teusch & Partner in Salzgitter
<b>Dezember 2000</b>	Aufnahme der wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik für Anästhesiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck zur Erlangung der Promotion
<b>Frühjahr 2001</b>	Famulatur in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Städtischen Krankenhauses Salzgitter
<b>Sommer 2001</b>	Famulatur in der Anästhesiologischen Klinik des Gold Coast Hospitals / Queensland, Australien
<b>Frühjahr 2002</b>	Famulatur in der Klinik für Anästhesiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck
<b>Mai 2002</b>	Beginn der experimentellen Datengewinnung



<b>Sommer 2002</b>	Famulatur in der Chirurgischen Praxis Dr. med. Wehrhahn in Lübeck
<b>18.09.2002</b>	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Lübeck
<b>Dezember 2002</b>	Abschluss der experimentellen Datengewinnung
<b>Frühjahr 2003</b>	1. Tertial des Praktischen Jahres in der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Storman in Bad Oldesloe bei Prof. Dr. med G. Hintze
<b>April 2003</b>	Präsentation des Posters „Auswirkungen einer Katecholamintherapie auf den zellulären Metabolismus nach hypovolämen Schock“ auf dem „Deutschen Anästhesiekongress“ / München
<b>Sommer 2003</b>	2. Tertial des Praktischen Jahres in der Chirurgischen Klinik des Spitales Uster / Schweiz bei Prof. Dr. med. G. Melcher
<b>Herbst 2003</b>	3. Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Städtischen Krankenhauses Wolfenbüttel / Niedersachsen bei Dr. med. W. Dallacker
<b>17.05.2004</b>	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Lübeck
<b>Seit Juli 2004</b>	Arzt im Praktikum / Assistenzarzt in der Universitätsfrauenklinik der Ruhr-Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer / NRW bei Prof. Dr. med. A. Jensen

## 10. Publikationen

Keck A, Onken N, Klaus S, Bahlmann L, Heringlake M, Gliemroth J, Schmucker P: Auswirkungen der Katecholamintherapie auf den zellulären Metabolismus nach hypovolämem Schock. DAK, München, 09.–12.04.2003, Abstract-Band 124 (2003)

Gliemroth J, Klaus S, Bahlmann L, Keck A, Arnold H: Comparison of tissue metabolism during endotoxemia and haemorrhagic shock. DGNC, Saarbrücken, 25.–28.05.2003, Abstract-Band (2003)

Ocker H, Heringlake M, Gliemroth J, Bahlmann L, Onken N, Keck A, Klaus S, Schmucker P: Mikrodialyse während des hämorrhagischen Schocks am Großtiermodel. DAK, Nürnberg, 19.–22.06.2004, Abstract-Band 152 (2004)

Klaus S, Bahlmann L, Heringlake M, Onken N, Keck A, Ocker H, Schmucker P: Auswirkungen der Volumentherapie nach hämorrhagischem Schock auf den gastrointestinalen Metabolismus. DAK, Nürnberg, 19.–22.06.2004, Abstract-Band 125 (2004)

Keck A, Kühl H, Jensen A: Differentialdiagnostik einer intrakardialen Raumforderung – Metastase oder Thrombus? Geburtsh Frauenheilk 65, 1077–1079 (2005)

Keck A, Onken N, Gliemroth J, Pölin J, Hermes D, Bahlmann L, Klaus S: Kontinuierliches biochemisches Gewebsmonitoring zur Therapieüberwachung nach hämorrhagischem Schock. Intensivmed 43, 202–208 (2006)

Keck A, Yüce C, Holmer B, Steinau H, Jensen A: Das Stromasarkom der Mamma - Eine Kasuistik. Geburtsh Frauenheilk 66, 778–780 (2006)

Keck A, Onken N, Gliemroth J, Bahlmann L, Klaus S, Schmucker P: *Changes in tissues metabolism due to distinct therapy in hypovolemic shock. Minerva Anest (2006), in press.*