

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath

Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**AGGRESSIVE VOLUMENGABE VERSUS SMALL VOLUME  
RESUSCITATION MIT NORADRENALIN ZUR THERAPIE  
DES UNKONTROLLIERTEN HÄMORRHAGISCHEN  
SCHOCKS IM TIERMODELL**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**MANUEL PUNTSCUHL**

aus Esslingen a. N.

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Bein, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Lippross, Klinik für Orthopädie

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 19.12.2013

gez.: Prof. Dr. N. Weiler, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

„Meinen Eltern“

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Einführung.....	6
1.2 Das Abdominaltrauma.....	7
1.3 Der hämorrhagische Schock.....	8
1.3.1 Kontrollierter versus unkontrollierter hämorrhagischer Schock.....	9
1.4 Das Gehirn im Schock.....	10
1.4.1 Zerebraler Blutfluss und Blood Flow Index.....	10
1.4.2 Hirndruck und Hirnperfusionsdruck.....	10
1.4.3 Zerebrale Oxygenierung.....	11
1.5 Therapieansätze.....	12
1.5.1 Kristalloide Volumenersatztherapie.....	14
1.5.2 Kolloidale Volumenersatztherapie.....	14
1.5.3 Katecholamine.....	15
1.5.4 Vasokonstriktoren.....	16
1.5.5 Allgemeine Maßnahmen.....	16
2. Fragestellung.....	17
3. Material und Methodik.....	18
3.1 Tierversuche.....	18
3.2 Das Tiermodell Schwein.....	19
3.3 Versuchstiere.....	20
3.4 Prämedikation und Narkose.....	21
3.5 Präparation.....	23
3.5.1 Kopfpräparation.....	23
3.5.2 Hämodynamik Präparation.....	25
3.5.3 Bauchchirurgische Präparation.....	26
3.6 Messung und Datenaufzeichnung.....	27
3.7 Das Licox® System.....	29

3.8 Das NIRO-300-System.....	31
3.9 Versuchsprotokoll .....	34
3.10 Statistische Analyse.....	37
4. Ergebnisse .....	38
5. Diskussion.....	48
5.1 Hämodynamik .....	49
5.2 Blutgasanalyse.....	51
5.3 Zerebrale Daten .....	53
5.4 Weiterführende Überlegungen .....	56
5.5 Einschränkungen .....	58
6. Schlussfolgerungen.....	59
7. Zusammenfassung.....	60
8. Abkürzungsverzeichnis .....	62
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	63
9.1 Abbildungen .....	63
9.2 Tabellen.....	64
10. Literatur .....	65
11. Lebenslauf.....	72

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Die häufigste Todesursache für Menschen unter 45 Jahren in der westlichen Welt stellt nach wie vor das schwere Trauma dar (Bardenheuer et al. 2000).

Trotz aller Fortschritte in der modernen Medizin ist die Zeit nach wie vor die Outcomebestimmende Komponente. Vom Zeitpunkt eines Verkehrsunfalls beispielsweise bis zur endgültigen Versorgung der lebensbedrohlichen Verletzung(en) im Operationsaal eines Krankenhauses vergeht nach wie vor viel Zeit. So hat sich die präklinische Versorgungszeit in den letzten Jahren kaum verändert (Lefering 2008). Viele Verletzte sterben noch am Unfallort oder auf dem Weg in die Klinik. Und selbst nach einer erfolgreichen Operation kann der Patient an den Spätfolgen noch in den folgenden Stunden und Tagen versterben.

Nach einem Trauma können letztlich mehrere Ursachen zum Tode führen: Infektionen wie Pneumonien, Sepsis, (Multi-) Organversagen, Koagulopathien und Komplikationen durch Blutprodukte. An erster Stelle jedoch stehen Verletzungen des Zentralen Nervensystems, gefolgt von Blutungen (Kauvar et Wade 2005). Da die Verletzungen des Nervensystems nicht unmittelbar zu beeinflussen sind, gilt es, die Blutungen zu beherrschen.

Äußere oder innere Verletzungen, die zu einem so starken Blutverlust führen, dass die Versorgung der lebenswichtigen Organe nicht mehr aufrechterhalten werden kann, resultieren in einem so genannten hämorrhagischen Schock. Der Körper versucht anfangs, den Blutverlust durch verschiedene Maßnahmen auszugleichen, diese Kompensationsmechanismen versagen jedoch bei fortgesetzter Blutung; man spricht dann vom Stadium der Dekompensation.

Hier sieht sich der Notarzt einer besonderen Herausforderung gegenüber. Er muss schnell erkennen, ob eine für ihn äußerlich vielleicht nicht sichtbare lebensbedrohliche Blutung vorliegt, eine adäquate Therapie vor Ort einleiten und den Patienten dann schnellstmöglich ins Krankenhaus bringen. Eine chirurgische Blutstillung ist bei inneren Verletzungen am Unfallort in der Regel nicht möglich. Doch was kann der Notarzt am Unfallort bzw. auf dem Weg in den Operationsaal tun, um die kurz- und langfristigen Überlebenschancen des Patienten nachhaltig zu verbessern?

## **1.2 Das Abdominaltrauma**

Fast alle Organe des Körpers können bei entsprechender Verletzung lebensbedrohlich bluten, doch nicht alle Organe sind gleich häufig betroffen. Bei den Bauchtraumata belegt die Milz den ersten, die Leber den zweiten Platz in der Häufigkeit. Als Ursache für das Frühversterben innerhalb der ersten Stunden ist das Abdominaltrauma vergleichbar häufig wie das Schädel-Hirn-Trauma, wobei es selten isoliert, sondern meistens im Rahmen eines Polytraumas vorkommt (Nast-Kolb et al. 1998).

Man unterscheidet das stumpfe Bauchtrauma (Bauchdecke/Peritoneum unverletzt) vom penetrierenden Bauchtrauma (Bauchdecke/Peritoneum durch beispielsweise eine Schuss- oder Stichverletzung eröffnet). Mit 95% aller Bauchtraumen ist aber das stumpfe Bauchtrauma – zumindest in Europa – klar überwiegend und bedarf somit besonderer Beachtung (Hildebrand et al. 2007). Der Unfallhergang sowie Zeichen der beginnenden Kreislaufinsuffizienz können hinweisend sein und eine entsprechende Diagnostik muss so schnell wie möglich eingeleitet werden.

### 1.3 Der hämorrhagische Schock

Der Begriff des Schocks bezeichnet eine akute, generalisierte Minderversorgung lebenswichtiger Körpergewebe mit Sauerstoff basierend auf einem Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffangebot durch das Herz-Kreislauf-System und dem Sauerstoffbedarf der einzelnen Gewebe. Dabei werden verschiedene Ursachen unterschieden, wobei der hämorrhagische Schock Inhalt der hier beschriebenen Versuche ist.

Hämorrhagie bedeutet Blutung (wörtlich „Blutzerreiung“ vom griech. haima = Blut und rhagás = Riß). Der hämorrhagische Schock beschreibt also einen Zustand des Blutverlustes, durch welchen keine adäquate Durchblutung und damit Sauerstoffversorgung des Körpers mehr stattfinden kann.

Bei beginnendem Blutverlust kommt es zunächst zu einer Abnahme des venösen Rückstroms zum Herzen. Dadurch sinken das Herzzeitvolumen und damit auch der Blutdruck. Im Herzvorhof wird weniger ANP (atriales natriuretisches Peptid) sezerniert, wodurch es zur Vasokonstriktion und zur vermehrten Natrium-Rückresorption in der Niere kommt. Zentrale und periphere Barorezeptoren reagieren auf den Blutdruckabfall mit einer Erhöhung des Sympatikonus und mit der Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark. Die dadurch ausgelöste Steigerung der Herzfrequenz und vor allem die arterielle Vasokonstriktion nehmen bei fortgesetztem Blutverlust immer weiter zu. Sind es anfänglich vor allem die Blutgefäße der Haut und der peripheren Arterien, nimmt die Vasokonstriktion im Verlauf immer mehr zu, es kommt zur Zentralisation, bis sich letztendlich die Durchblutung auf die Vitalorgane Herz und Gehirn beschränkt.

Auch die Nieren sind an diesem Regelkreis beteiligt, denn durch die Blutdruckabnahme werden auch diese weniger durchblutet und reagieren über den juxtaglomerulären Apparat mit einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Dabei unterstützt Angiotensin II die adrenerge Vasokonstriktion, während die Ausschüttung von Aldosteron zu einer vermehrten Rückresorption von Natrium und Wasser aus dem Tubulussystem der Nieren führt. Über Osmorezeptoren im Hypothalamus sowie über Barorezeptoren im rechten Vorhof und im Aortenbogen wird die Freisetzung von ADH (antidiuretisches Hormon) aus der Hypophyse veranlasst, welches auch vasokonstriktorisch wirkt, vor allem aber zu einer Rückresorption von Wasser aus den Sammelrohren der Niere führt.

Kann der ursächliche Blutverlust nicht gestoppt werden und erfolgt keine adäquate Therapie des Schocks, kommt es letzten Endes zu einem völligen Versagen der Kreislauffunktion und damit zum Tode. Doch selbst bei korrekter und erfolgreicher Therapie kann es je nach Dauer des



Schockzustands zu mehr oder weniger schweren und irreversiblen Schädigungen von Organen gekommen sein, die auch nach primär überlebtem Schock noch Stunden, Tage oder Wochen später zum Tode des Patienten führen. Prinzipiell kann hier jedes Organsystem betroffen sein, das während des Schocks nicht ausreichend durchblutet wird und dadurch Schaden nimmt, beispielhaft seien hier als häufige Komplikationen das akute Nierenversagen (so genannte Schockniere) oder auch das Adult Respiratory Distress Syndrome (kurz ARDS, so genannte Schocklunge) genannt sowie zerebrale Schädigungen, auf die in Kapitel 1.4 näher eingegangen werden soll.

### **1.3.1 Kontrollierter versus unkontrollierter hämorrhagischer Schock**

Bei der Betrachtung des hämorrhagischen Schocks muss eine wichtige Unterscheidung getroffen werden.

Blutet ein Patient nach einem Trauma beispielsweise stark aus einem verletzten Bein oder einer eröffneten Schlagader am Arm oder Hals, so ist die Blutung meistens unmittelbar vor Ort zu stoppen, indem man das entsprechende Gefäß oder die Extremität komprimiert. Man spricht dann von einer kontrollierten Blutung.

Handelt es sich jedoch um eine Verletzung innerer Organe wie z.B. der Leber, so kann die Blutung in der Regel nicht vor Ort zum Stillstand gebracht werden, sondern erst durch die definitive chirurgische Therapie in der Klinik. In diesem Falle spricht man von einer unkontrollierbaren bzw. unkontrollierten Blutung.

## **1.4 Das Gehirn im Schock**

Das Gehirn ist das wahrscheinlich sensibelste Organ des menschlichen Organismus. Es ist auf eine ständige Versorgung mit Glucose und Sauerstoff angewiesen, schon nach einer Unterbrechung der Blut- und damit Sauerstoffversorgung von nur etwa 10 Sekunden kommt es zur Bewusstlosigkeit. Gleichzeitig verfügt das Gehirn aber auch über exzellente Autoregulationsmechanismen, um auf kurzfristige Änderungen schnell reagieren zu können.

Auch im Schock kommt es, wie in Kapitel 1.3 angesprochen, zu Veränderungen der zerebralen Durchblutung und Sauerstoffversorgung. Die Möglichkeiten zur Messung der zerebralen Funktionen und der Blut- und Sauerstoffversorgung sind im Akutfall vor Ort extrem beschränkt, doch in den letzten Jahren wurden Methoden und Geräte entwickelt, die zumindest auf experimenteller Basis Untersuchungen erlauben. Auf einige Messparameter soll hier kurz eingegangen werden.

### **1.4.1 Zerebraler Blutfluss und Blood Flow Index**

Unter normalen Bedingungen wird ein zerebraler Blutfluss (CBF) von 50 – 60 ml/100 g Hirngewebe aufrechterhalten. Dieser Blutfluss wird durch Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation innerhalb eines Bereichs des mittleren arteriellen Blutdrucks von 50 – 150 mmHg konstant gehalten (zerebrale Autoregulation). Zur Messung des CBF gibt es verschiedene Ansätze, von denen einige eine Bildgebung durch CT oder MRT erfordern, radioaktive Marker voraussetzen und bettseitig nicht verfügbar sind (Johnston et al. 2003). Wir haben daher in der vorliegenden Untersuchung eine nicht-invasive alternative Methode herangezogen, nämlich die Bestimmung des Blood Flow Index (BFI), welcher mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie bestimmt wird und prinzipiell bettseitig verfügbar ist. Auch diese Methode hat Limitationen, es konnte jedoch in verschiedenen Arbeitsgruppen eine gute Korrelation mit dem zerebralen Blutfluss gezeigt werden (Calderon-Arnulphi et al. 2009, Llyod-Fox et al. 2009).

### **1.4.2 Hirndruck und Hirnperfusionsdruck**

Voraussetzung für eine Durchblutung des Gehirns ist, dass der Druck, mit dem Blut nach intrakraniell befördert wird, höher ist als der Druck im Gehirn selbst. Die zugehörige Messgröße dazu ist der sogenannte Hirnperfusionsdruck (CPP, cerebral perfusion pressure). Er wird als Differenz aus dem arteriellen Mitteldruck (MAP, mean arterial pressure) und dem intrakraniellen Druck (ICP, intracranial pressure) bestimmt:  $CPP = MAP - ICP$ .

Um beim hämorrhagischen Schock eine ausreichende Hirndurchblutung sicherzustellen, sind also diese beiden Stellgrößen zu beachten. Es gilt den arteriellen Mitteldruck auf einem ausreichenden Niveau zu halten, gleichzeitig aber eine Erhöhung des Hirndrucks zu vermeiden.

#### **1.4.3 Zerebrale Oxygenierung**

Doch nicht alleine die Durchblutung des Gehirns, sondern besonders die zerebrale Oxygenierung, also die Versorgung mit Sauerstoff ist für das Outcome wichtig. In der vorliegenden Untersuchung wurde als Surrogatvariable für die zerebrale Oxygenierung der Sauerstoffpartialdruck im Hirngewebe ( $P_{btO_2}$ ) gemessen.

Natürlich kann man Hirnperfusion und Gewebsoxygenierung nicht strikt voneinander trennen. Sowohl Veränderungen des CPP und des CBF als auch des  $PaO_2$  haben Auswirkungen auf die Oxygenierung des Hirngewebes (Reinert et al. 2003). Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass eine schlechte Gewebsoxygenierung ( $P_{btO_2} < 20$  mmHg bzw.  $< 10$  mmHg) mit einem schlechten Outcome verbunden ist (Bardt et al. 1998, Dings et al. 1998).

## 1.5 Therapieansätze

Im Vordergrund der Therapie jedweder Erkrankung des Menschen steht die Beseitigung der entsprechenden Ursache. Auch bei akuten Blutverlusten durch Verletzungen innerer Organe ist das vornehmliche Ziel die Behandlung der ursächlichen Verletzung und damit die Stillung der Blutung. Leider ist dies nur in den seltensten Fällen direkt am Unfallort möglich, sodass sich andere Prioritäten ergeben: schneller Transport des Patienten in die Klinik, Sicherung des Überlebens während des Transports mit gleichzeitiger Minimierung von möglichen Langzeitfolgen bzw. Spätschäden.

Um diese Ziele zu erreichen, verfolgt man verschiedene Therapieansätze, die zum Teil auch kombiniert zum Einsatz kommen können.

Wo Volumen verloren geht, muss dieses ersetzt werden. Dieser einfache Grundsatz bildet die Grundlage für die Volumentherapie beim hämorrhagischen Schock. Doch über die Art und Weise der Volumentherapie beim hämorrhagischen Schock herrscht noch immer Uneinigkeit. Das Ziel der Volumentherapie ist es, den Kreislauf, die Organperfusion und somit die Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten. Gegenstand der Forschung ist dabei die Art der verwendeten Flüssigkeit, das zu applizierende Volumen sowie der Zeitpunkt der Flüssigkeitsgabe.

Schon in den 60er Jahren wurde die sofortige Flüssigkeitstherapie beim hämorrhagischen Schock propagiert (Dillon et al. 1966). Im Gegensatz dazu zeigte eine spätere Studie einen Überlebensvorteil für Trauma-Patienten, bei denen erst im OP mit der Volumentherapie begonnen wurde (Bickell et al. 1994). Viele Autoren befürworten mittlerweile eine zurückhaltende Volumentherapie bei unkontrollierten Blutungen (Fowler et Pepe 2002, Riddez et al. 1999).

In der aktuellen Diskussion werden dabei immer wieder zwei Ansätze gegenübergestellt: „Stay and play“ oder „Load and go“. Gemeint ist mit ersterem eine Stabilisierung des Patienten vor Ort und erst danach der Beginn des Transports des stabilisierten Patienten in die Klinik unter Inkaufnahme einer zeitlichen Verzögerung. Beim zweitgenannten Vorgehen dagegen wird der Patient umgehend in das Rettungsmittel verbracht und in die Klinik befördert. Erst unterwegs wird gegebenenfalls eine Volumentherapie und/oder sonstige Therapie begonnen. In einer kanadischen Untersuchung führte die „Stay and play“ Taktik zu einer Steigerung der Mortalität (Sampalis et al. 1997). In einer Publikation von Nolan zeigte sich, dass eine präklinische Versorgung mit Beginn der Flüssigkeitstherapie vor Transportbeginn die Zeit bis zur definitiven chirurgischen Therapie um durchschnittlich 12 Minuten verlängerte, während das Durchführen von Venenpunktion und Therapiebeginn während des Transports keinen Zeitverlust bedeutet (Nolan 1999).

Diesbezüglich konnte auch eine Metaanalyse vor einigen Jahren keine weitere Klarheit bringen. Weder der Vergleich frühzeitige versus verzögerte Volumentherapie noch der Vergleich der Therapie mit großem versus kleinem Volumen zeigte signifikante Unterschiede (Kwan et al. 2003).

Die europäische Leitlinie zum Management von Blutungen nach einem großen Trauma (Spahn et al. 2007) empfiehlt Kristalloide als primären Volumenersatz, Kolloide können unter Einhaltung der für die jeweilige Lösung geltenden Höchstdosis zusätzlich verabreicht werden. Dabei wird ein Zielblutdruck von 80 – 100 mmHg systolisch empfohlen und somit von der bisher angewandten aggressiven Volumengabe abgeraten: Eine aggressive Volumensubstitution erhöht den hydrostatischen Druck auf die Wunde, führt zum Ablösen von Blutgerinnseln und zur Verdünnung von Gerinnungsfaktoren und kühlt den Patienten zusätzlich aus.

So konnten Hirshberg et al. in ihrer Studie über den optimalen Zeitpunkt der Volumengabe bei unkontrollierter Hämorrhagie zeigen, dass die frühe Bolusgabe die Hämostase verzögerte und den Blutverlust erhöhte, während eine späte Bolusgabe eine Nachblutung triggern konnte (Hirshberg et al. 2006). Eine schwedische Arbeitsgruppe konnte in einem Modell an Schweinen zeigen, dass sich die Mortalität bei zunehmender Volumengabe erhöhte (Riddez et al. 2002).

Während die aktuellen Empfehlungen die Gabe von Kristalloiden propagieren (Spahn et al. 2007), gibt es auch Autoren, die die Gabe von Kolloiden als überlegen ansehen (Ferreira et al. 2005) oder sie als gleichwertig betrachten (Perel und Roberts 2007).

Insgesamt befürworten in den letzten Jahren mehr Experten eine zurückhaltende Volumentherapie (Heck und Fresenius 2010). In diesem Zusammenhang werden häufig die Konzepte der „permissiven Hypotension“ sowie der „small volume resuscitation“ diskutiert.

Die „permissive Hypotension“ beschreibt das Konzept, einen systolischen Blutdruck von 80 – 100 mmHg zu tolerieren bzw. anzustreben, was im Gegensatz zur aggressiven Volumentherapie steht, bei der man versucht, den Kreislauf durch Gabe von großen Volumina zu normalisieren. Durch die Gabe von wenig Volumen sollen die Risiken der aggressiven Volumengabe minimiert werden (Stern 2001, Hai 2004).

Bei der „small volume resuscitation“ verabreicht man zunächst ein geringes Volumen einer hypertonen-hyperonkotischen oder isoonkotischen Lösung als Bolus und erst später kristalloide und kolloidale Infusionslösungen. Studien hierzu zeigen eine Verbesserung der Mikrozirkulation selbst bei sehr geringen Blutdrücken (Zakaria et al. 2006). Des Weiteren wird das Nachblutungs-Risiko gegenüber der aggressiven Volumentherapie minimiert.

Die meisten Empfehlungen in der Literatur beziehen sich auf kontrollierte Blutungen. Eine konkrete Empfehlung zur Anwendung bei unkontrollierten Blutungen fehlt bisher (Bernhard et al. 2004).

#### **1.5.1 Kristalloide Volumenersatztherapie**

Kristalloide Lösungen bestehen aus Wasser (H<sub>2</sub>O) und enthalten je nach Lösung und Hersteller unterschiedliche Konzentrationen an Elektrolyten wie z. B. Natrium, Kalium, Chlorid und Calcium sowie anderen niedermolekularen Zusätzen wie z. B. Laktat oder Glukose.

Da diese Lösungen keine Makromoleküle beinhalten, verteilen sie sich in kurzer Zeit gleichmäßig auf den gesamten Flüssigkeitsraum des Organismus. Die Flüssigkeit verbleibt also nicht nur in den Gefäßen, sondern tritt auch in den Extrazellulärraum über. Kristalloide Lösungen haben einen Volumeneffekt von ca. 0,2 bis 0,3, das heißt, es muss etwa die drei- bis vierfache Menge des verlorengegangenen Volumens infundiert werden (Heck und Fresenius 2010).

#### **1.5.2 Kolloidale Volumenersatztherapie**

Im Gegensatz zu kristalloiden Lösungen enthalten kolloidale Lösungen Makromoleküle. Anders als bei kristalloiden Lösungen verteilt sich hier das zugeführte Volumen nicht im Gesamtkörperwasser, sondern bleibt im optimalen Fall auf den Intravasalraum beschränkt. Die Makromoleküle erhalten den kolloidosmotischen Druck des Blutes und verhindern so den Austritt von Wassermolekülen. Der Volumeneffekt beträgt daher bis zu etwa 145% (Heck und Fresenius 2010).

Verwendet werden hierbei Gelatine, Dextrane und Hydroxyethylstärke als künstliche Moleküle oder auch Humanalbumin als natürliches Molekül.

Gelatine wird präklinisch selten verwendet. Es besteht die Gefahr einer anaphylaktoiden Reaktion und Gelatine hat eine geringe Halbwertszeit. Auch Dextrane und Albumin sind präklinisch eher ohne Relevanz; Dextrane überziehen u. a. Thrombozyten mit einer monomolekularen Schicht („Coating“) und erhöhen somit das Blutungsrisiko. Weiter besteht bei ihrer Anwendung ebenfalls die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks sowie von Nierenversagen. Albumine sind mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert (Heck und Fresenius 2010).

Hydroxyethylstärke (HES) ist aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Glykogen immunologisch weitgehend inert. Auch HES kann zu Nierenversagen und einer Störung der Hämostase führen. Diese Nebenwirkungen sind anhängig vom verwendeten Typ der HES sowie der verabreichten Dosis. Unter den Kolloiden wird die Hydroxyethylstärke am häufigsten angewendet (Heck und Fresenius 2010).

Die Kolloide werden weiter in Plasmaersatzmittel und Plasmaexpander eingeteilt. Letztere weisen einen höheren kolloidosmotischen Druck auf als das Plasma und bewirken somit einen Einstrom von Flüssigkeit aus dem Interstitium in die Gefäße. Der Volumeneffekt ist hierbei größer als es der zugeführten Menge entspricht (Heck und Fresenius 2010).

### **1.5.3 Katecholamine**

Wie unter 1.3 beschrieben, reagiert der Organismus mit der Ausschüttung endogener Katecholamine. Dennoch gehören im Bereich der Intensiv- und Notfallmedizin Katecholamine zur Basistherapie, therapeutisch verwendet werden vorwiegend Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin. Sie unterscheiden sich in ihrer Affinität zu den verschiedenen Rezeptoren und wirken dosisabhängig (Heck und Fresenius 2011).

Adrenalin wirkt in niedriger Dosierung hauptsächlich als Agonist am  $\beta$ -Rezeptor und hat eine positiv chronotrope, inotrope und dromotrope Wirkung ( $\beta$ 1-Rezeptoren am Herzen). Über  $\beta$ 2-Rezeptoren in den Bronchien kommt es weiterhin zur Bronchodilatation. In höherer Dosierung kommt auch die vasokonstriktorische Wirkung am  $\alpha$ -Rezeptor zum Tragen (Heck und Fresenius 2011).

Noradrenalin besitzt vorwiegend eine Affinität zu den  $\alpha$ -Rezeptoren, welche überwiegend in den Blutgefäßen vorkommen und wirkt vasokonstriktiv und somit blutdrucksteigernd. Auch in höheren Dosen führt es trotz der Erregung von  $\beta$ 1-Rezeptoren (positiv inotroper Effekt) nicht zur Tachykardie, sondern eher zur Bradykardie, was durch den Barorezeptorenreflex erklärt wird (Heck und Fresenius 2011).

Dopamin nimmt eine Sonderstellung unter den Katecholaminen ein. In niedriger Dosierung vermindert es über D1-Rezeptoren den Gefäßwiderstand der mesenterialen und renalen Strombahn und erhöht so den renalen Blutfluss sowie den kardialen Füllungsdruck und den Lungenskapillardruck. In höherer Dosis kommt es zu agonistischen Wirkungen an Adrenorezeptoren. In noch höherer Dosierung kommt es als indirekte Wirkung zur endogenen Freisetzung von Noradrenalin und somit zu  $\alpha$ -adrenergen Wirkungen (Heck und Fresenius 2011).

Dobutamin ist ein synthetisches Sympathomimetikum mit nicht selektiver agonistischer Wirkung an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren ohne dopaminerge Wirkung. Es senkt den peripheren Widerstand, steigert das Herzzeitvolumen und senkt die Nachlast. Im mittleren Dosierungsbereich wirkt es weitgehend blutdruck- und frequenzneutral (Heck und Fresenius 2011).

#### **1.5.4 Vasokonstriktoren**

In den letzten Jahren wurden zunehmend auch weitere vasokonstriktorische Medikamente als Therapieoptionen im hämorrhagischen Schock diskutiert und getestet. Sie unterscheiden sich von den Katecholaminen in ihrem Wirkmechanismus und in ihrer Pharmakokinetik. Beispielhaft sei hier Vasopressin erwähnt, welches dem körpereigenen Hormon ADH (siehe 1.3) entspricht und eine starke vasokonstriktorische Wirkung besitzt. Auf experimenteller Basis konnten vielversprechende Effekte gezeigt werden: so verbesserte es die Organdurchblutung und die zerebrale Sauerstoffversorgung und ging mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, einen Spon-tankreislauf wiederherzustellen als Adrenalin. Auch in der Therapie einer Asystolie war Vasopressin dem Adrenalin überlegen, und die kombinierte Anwendung der beiden Wirkstoffe beim refraktären Herzstillstand war effektiver als die Therapie mit Adrenalin alleine (Krismer et al. 2006).

#### **1.5.5 Allgemeine Maßnahmen**

Zu den allgemeinen Maßnahmen zählen die Schocklagerung (auch Trendelenburg-Lagerung), das heißt die 30° Kopftief-Lagerung des Patienten, um den Bluttransport in Richtung Herz und Kopf zu unterstützen und die Vorlast zu erhöhen sowie die Gabe von Sauerstoff.



## 2. Fragestellung

Es liegen derzeit verschiedene Meinungen und Therapieregime zur Akut-Behandlung von Patienten im hämorrhagischen Schock vor. Gesichert ist, dass die zügige chirurgische Versorgung höchste Priorität besitzt. Weniger eindeutig sind die Daten darüber, welche präklinische Therapie im unkontrollierten hämorrhagischen Schock erforderlich ist, um die präklinischen und klinischen Überlebensraten zu verbessern und Spätschäden zu minimieren. Während die Empfehlungen für den kontrollierten hämorrhagischen Schock einhellig die forcierte Volumengabe betonen, gibt es für die Therapie des unkontrollierten hämorrhagischen Schocks keine einheitlichen Empfehlungen.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die alleinige Volumentherapie mit Kristalloiden und Kolloiden (fluid resuscitation) oder die Applikation eines kleinen Bolus einer hypertonen Stärkelösung (sog. small volume resuscitation) kombiniert mit Noradrenalin als Vasopressor im dekompensierten unkontrollierten hämorrhagischen Schock Vorteile im Hinblick auf die zerebrale Perfusion und Oxygenierung sowie das Überleben besitzt.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1 Tierversuche**

Die hier beschriebenen Versuche fanden gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 mit Genehmigung des zuständigen Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein statt. Die Versuche wurden im Tier-OP der Klinik für Pädiatrie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel im Zeitraum von November 2004 bis Februar 2005 durchgeführt.

Die Richtlinien der Amerikanischen Physiologischen Gesellschaft und die Utstein-Style Richtlinien zur standardisierten Durchführung von tierexperimentellen Versuchen wurden hierbei eingehalten.

### **3.2 Das Tiermodell Schwein**

Um den unkontrollierten hämorrhagischen Schock unter realistischen Bedingungen untersuchen zu können, benötigt man ein Modell, das der Physiologie des Menschen möglichst nahe kommt. Das Hausschwein wird in zunehmendem Maße als Versuchstier für derartige Fragestellungen ausgewählt, da es der menschlichen Physiologie sehr nahe kommt.

Die Gefäße sind ähnlich groß wie die des Menschen und lassen sich somit problemlos punktieren und mit gebräuchlichen für Menschen verwendeten Kathetern und Schleusen versorgen. Das Blutvolumen des Schweins wird mit ca. 65 ml/kg Körpergewicht angegeben und kommt so dem menschlichen Durchschnittswert von 70 ml/kg Körpergewicht sehr nahe. Bei Tieren mit einem Gewicht von rund 45 kg ergibt sich ein Blutvolumen von knapp drei Litern, wodurch Blutentnahmen bei den Versuchen problemlos möglich sind.

Hannon et al. schreiben dem Schwein eine ausgezeichnete Vergleichbarkeit für eine große Breite klinischer Fragestellungen zu (Hannon et al. 1990). Auch das Verhältnis von Herzgröße zu Körpergewicht sei mit dem des Menschen vergleichbar. Im Vergleich mit Hunden beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Reaktion von Schweinen auf körperlichen Stress dem Menschen ähnlich ist, Hunde jedoch in dieser Hinsicht deutlich unterlegen sind (Hastings et al. 1982).

Sieht man also von anatomischen Unterschieden ab, ist das Schwein mit dem Menschen gut vergleichbar. Auch die verwendeten Instrumente und Geräte gehören zum Klinik-Standard, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen erleichtert.

### **3.3 Versuchstiere**

Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche wurden an Schleswig-Holsteiner Tieflandschweinen (lateinischer Name: *sus scrofa domestica*) durchgeführt, die zum Versuchszeitpunkt 15 – 16 Wochen alt waren und 42 – 46 kg wogen. Es wurden Tiere beiderlei Geschlechts verwendet. Die Versuchstiere wurden vom Versuchsgut Hohenschulen (ehem. Leitung: Prof. Dr. Kalm, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) bereitgestellt und dort in Stallhaltung gezüchtet. Um eine optimale Narkose zu ermöglichen, wurden die Tiere ab der Nacht vor dem jeweiligen Versuchstag nüchtern gehalten, während ihnen aber der Zugang zu Trinkwasser jederzeit möglich war.

Die Untersuchung wurde an insgesamt 14 Tieren durchgeführt, wovon acht Tiere in die Flüssigkeits-Gruppe und sechs Tiere in die Noradrenalin-Gruppe randomisiert wurden.

### 3.4 Prämedikation und Narkose

Für den Transport in den Operationssaal erhielten die Tiere im Stall eine intramuskuläre Prämedikation bestehend aus dem Neuroleptikum Azaperon (Stresnil, Janssen-Cilag Pharma, Wien, Österreich) in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht sowie dem Parasympatholytikum Atropin (Atropinsulfat 0,5 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer Dosierung von 0,05 mg/kg Körpergewicht. Dadurch sollte den Tieren ein schonender Transport ermöglicht werden. Der Transport der Tiere in die Klinik erfolgte in einem für Tiertransporte üblichen und zugelassenen Anhänger, welcher mit Stroh ausgelegt war und Trinkwasser für die Tiere enthielt. Die Transportzeit lag bei ungefähr 15 Minuten.

Im Operationssaal erfolgte dann die Punktion einer Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix® Braunüle® 20 G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Über diesen Zugangsweg konnte dann das Narkotikum Propofol (Disoprivan 2%, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) als Bolus von 2-4 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden.

Daraufhin wurde das Tier in Rückenlage auf den Operationstisch gelegt und an den Vorder- und Hinterläufen mit Klettbändern fixiert. Nach der Präoxygenierung mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 1,0 ( $FiO_2 = 1,0$ ) konnte dann mittels eines Millerlaryngoskops die Intubation mit einem Endotrachealtubus vom Typ Woodbridge (I.D. 7.5 mm, A.D. 11.1 mm, mit Cuff, Portex, UK) unter Spontanatmung durchgeführt werden. Anschließend erfolgte eine volumenkontrollierte Beatmung (Servoventilator 900C, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einem  $FiO_2$  von 0,3 und einer Atemfrequenz von 20/min. Der Beatmungsdruck wurde so gewählt, dass sich das expiratorische Kohlenstoffdioxid ( $etCO_2$ ) im Bereich von 35 – 40 mmHg befand.

Die Narkose wurde mit Propofol in einer Dosierung von 6 – 8 mg/kg Körpergewicht/h, dem Analgetikum Sufentanildihydrogencitrat (Sufenta mite 10, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) in einer Dosierung von 0,3 µg/kg Körpergewicht/h sowie dem Muskelrelaxans Pancuroniumbromid (Pancuronium DeltaSelect, DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht/h aufrechterhalten (Perfusoren Syramed µSP6000, arcomed AG, Regensdorf, Schweiz). Zusätzlich erhielten die Tiere während der gesamten Präparationsphase eine Dauerinfusion von Ringer-Laktat (Ringer-Lactat-Lösung DeltaSelect, DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland) mit einer Infusionsrate von 6 ml/kg Körpergewicht/h.

Während der gesamten Vorbereitungs-, Präparations- und Versuchszeit wurden die Vitalparameter des Schweins überwacht. Die elektrische Herzaktivität wurde mittels eines 5-Kanal-Elektrokardiogramms (Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) überwacht. Über einen Pulsoxymetrie-Sensor (Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul, Datex-

Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) am Ohr wurde kontinuierlich die Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ) gemessen. Mit einem Infrarotabsorptions-Kapnometer (Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) wurden die inspiratorische und expiratorische Kohlenstoffdioxid-Konzentration überwacht. Weiterhin erfolgte ein kontinuierliches Monitoring von Tidalvolumen und Beatmungsdrücken (Datex-Ohmeda M-CAiOV Modul, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) sowie der rektalen Körpertemperatur (Temperatursonde Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland).



Abbildung 1: Monitor mit Darstellung von wichtigen Variablen bzgl. Kreislauf, Beatmung, Hirndruck und Temperatur

## 3.5 Präparation

### 3.5.1 Kopfpräparation

An erster Stelle in der Präparationsphase stand die Kopfpräparation, da sich dies als der zeit-  
aufwendigste Teil herausstellte.

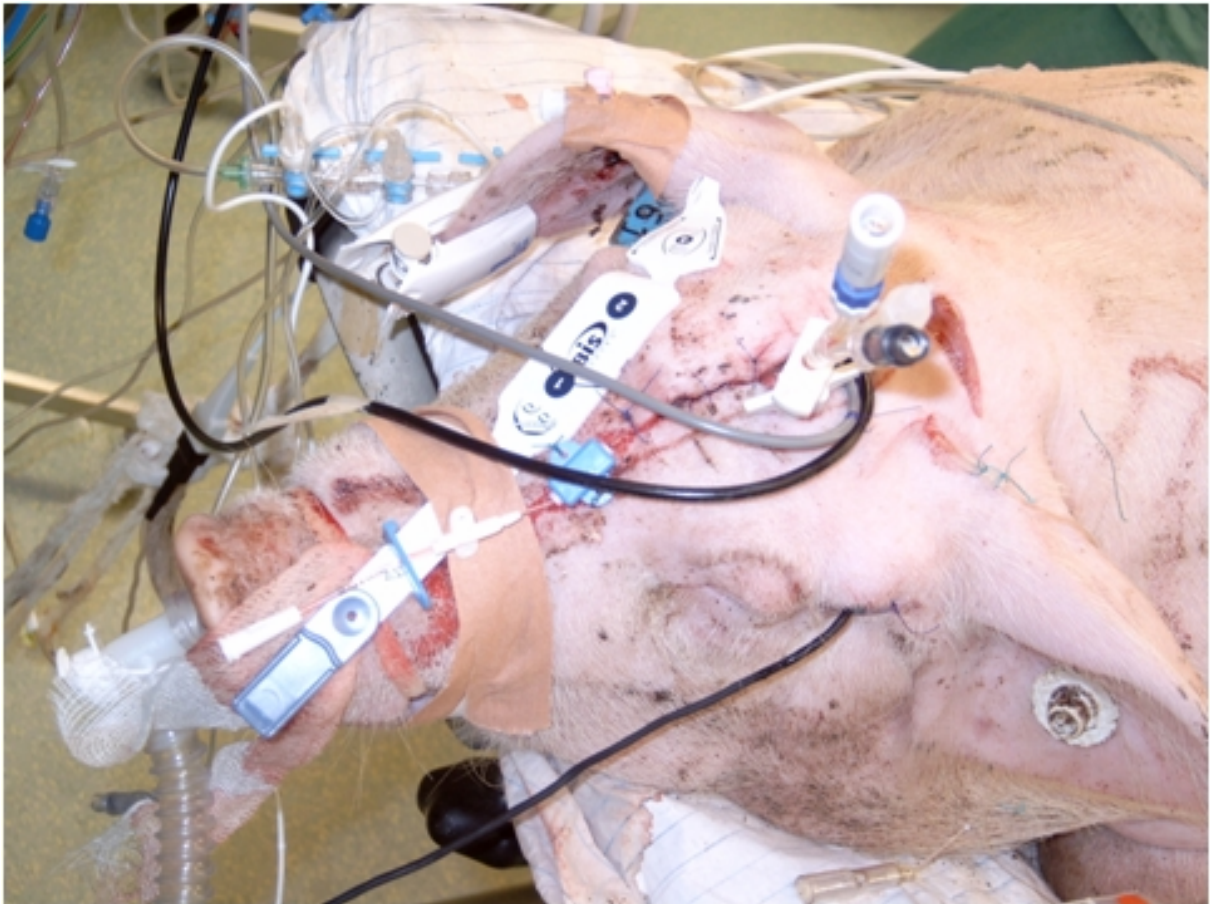
Zur Kopfpräparation wurde das Tier auf den Bauch gedreht und wiederum mit Klettbandern  
fixiert. Der Kopf wurde im frontalen und parietalen Bereich sorgfältig rasiert. Die Kopfschwarte  
wurde dann entlang der Sagittalnaht mithilfe des Elektroauters in einer Länge von etwa 10 cm  
durchtrennt. Anschließend wurde dann mit einem Langenbeck-Schaber die Kopfschwarte late-  
ralwärts beidseits abgehoben. Das Periost wurde dabei belassen. Die Kopfschwartenhälften  
wurden daraufhin mit einer Spreizklemme vom Typ Weitlaner Loktite auseinandergehalten, um  
freie Sicht auf die Kalotte zu erhalten.

Nun wurden zwei Trepanationsbohrlöcher an fest definierten Lokalisationen gesetzt. Das erste  
Bohrloch befand sich direkt auf der Sutura sagittalis, etwa 10 mm unterhalb der Sutura corona-  
lis, also direkt über dem Sinus sagittalis superior. Das zweite Bohrloch mit einem Durchmesser  
von 5 mm befand sich 10 mm links von der Sutura sagittalis und 10 mm unterhalb der Sutura  
coronalis.

Das erste Bohrloch wurde zur cerebrovenösen Druckmessung und für cerebrovenöse Blutent-  
nahmen verwendet. Dazu wurde per Seldingertechnik eine kleine Kanüle (4F) in den Sinus  
sagittalis superior geschoben und am Periost der Kalotte durch eine Naht befestigt. An die Kanü-  
le wurde eine Druckleitung angeschlossen und das System sofort mit der zugehörigen heparani-  
sierten (5 IU Heparin/ml) 0,9% NaCl-Lösung gespült, um einer möglichen Thrombosierung die-  
ses Zugangs entgegenzuwirken. Um die cerebrovenösen Blutentnahmen zu ermöglichen, war  
zusätzlich ein 3-Wege-Hahn zwischengeschaltet.

Das zweite Bohrloch wurde für einen dreilumigen Katheter (Licox IM3.STV, GMS, Kiel, Deutsch-  
land) verwendet, um hierüber den intrakraniellen Druck (ICP), die intrakranielle Temperatur  
und den intrakraniellen Gewebs-Sauerstoffpartialdruck (PbtO<sub>2</sub>) zu messen. Hierfür wurden zu-  
erst die Meningen vorsichtig inzidiert. Danach wurde der sogenannte „Introducer“, eine mit Lu-  
men versehene Wendelschraube, welche als Halterung und Einföhrungserleichterung für die  
einzelnen Mess-Katheter dient, in das Bohrloch gedreht. Nun konnte hierüber der Licox-  
Katheter durch die eröffneten Meningen hindurch direkt ins Hirnparenchym vorgeschoben und  
dann mittels seines Gewindes am Introducer fixiert werden. Nacheinander wurden daraufhin  
die Obturatoren aus den drei Katheterlumina entfernt und die Temperatursonde, die Sauerstoff-

partialdrucksonde (Licox CMP, GMS, Kiel, Deutschland) und die Hirndrucksonde (Ventrix, Integra NeuroSciences, Plainsboro, NJ, USA) eingesetzt. Die Fixierung der Sonden erfolgte über einen Luer-Lock-Verschluss am Katheter. Durch die Konstruktion des Katheters liegt die Temperatursonde etwa 5 mm und die PbtO<sub>2</sub>-Sonde etwa 10 mm tief im frontoparietalen Parenchym, während die Hirndrucksonde im Subduralraum, also extraparenchymal, verbleibt. Die Sauerstoffpartialdrucksonde hat einen Durchmesser von 0,8 mm und erfasst ein maximales Parenchymareal von 13 mm<sup>2</sup>. Den Introducer mit den Sonden zeigt Abbildung 2.



**Abbildung 2: Die Kopfpräparation mit dem Introducer in situ**

Nun wurde das NIRO-300-System (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) vorbereitet, welches mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie den Blutflussindex (BFI) misst. Emitter und Detektor wurden hierfür in eine passende Halterung mit einem Abstand der Optoden von 4 cm gespannt und sogleich mit einer einseitig klebenden Klarsichtfolie überzogen, um die Optoden vor Beschädigungen durch die raue Kalotte zu schützen. Diese Messeinheit wurde nun in eine der vorher erwähnten Kopfschwartentaschen platziert und lag somit direkt auf dem frontoparieta-



len Schädelknochen. Somit konnte zum einen ein größerer Streuverlust von Photonen durch die Kopfschwarte vermieden werden, vor allem jedoch konnte hierdurch eine Verfälschung der Messung durch extrakranielles Blut – die Perfusion der Kopfschwarte – umgangen werden. Um die Messeinheit zu fixieren, wurde zuerst das Leitungskabel an der Kopfhaut vernäht, danach wurden die beiden Kopfschwartenlappen zusammengenäht.

Zur weiteren Fixierung der verschiedenen Messsonden wurde der Kopf des Tieres mit Mullbinden umwickelt und diese durch Pflaster befestigt.

### **3.5.2 Hämodynamik Präparation**

Für die weitere Präparation wurde das Tier zurück auf den Rücken gedreht und wiederum an Vorder- und Hinterläufen mit Klettbinden fixiert.

Im Halsbereich wurde die Arteria carotis communis palpatorisch aufgesucht und dann lateral davon in Seldinger Technik eine 7,5 Fr Schleuse (Percutaneous Sheath 7,5 Fr Arrow, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) in die Vena jugularis interna gelegt. Hierüber konnte ein vierlumiger 7,5 Fr Pulmonalkatheter (Edwards Swan Ganz Combo EDV Thermodilution Catheter, Baxter Laboratories, Irvine, USA) eingeführt werden. Dieser ermöglichte die Messung des Drucks in der Pulmonalarterie (PAP), des Wedge-Drucks (PCWP), des zentralvenösen Drucks (ZVD) sowie des Herzzeitvolumens (HZV), welches mittels der Thermodilutionsmethode bestimmt wurde. Außerdem waren über diesen Zugangsweg auch gemischtvenöse Blutentnahmen möglich.

Im Leistenbereich wurde die Arteria femoralis palpatorisch aufgesucht und per Seldinger Technik ein 4 Fr Katheter gelegt. Über diesen Zugangsweg wurden die Messung des arteriellen Blutdrucks sowie arterielle Blutentnahmen ermöglicht.

In der anderen Leiste wurde nach Palpation der Arteria femoralis medial davon eine weitere 7,5 Fr Schleuse per Seldinger Technik in die Vena femoralis gelegt, um einen adäquaten Zugang zur Volumengabe zu haben.

Zur Fixierung wurden sämtliche Katheter an der Haut fixiert. Als Thrombosierungsprophylaxe wurden alle Katheter mit einer heparinisierten (5 IU Heparin/ml) 0,9% NaCl-Lösung gespült. Die oben erwähnten Medikamente zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden nun an den Zugang in der Vena femoralis angeschlossen und von jetzt an hierüber verabreicht. Auch die spätere Therapie erfolgte über diesen großlumigen Zugang.

### **3.5.3 Bauchchirurgische Präparation**

Nach der Kopf-Präparation sowie der hämodynamischen Instrumentierung wurde ungefähr 60 Minuten gewartet, bis sich die Messparameter auf einem konstanten Niveau befanden. Erst jetzt erfolgte die Eröffnung des Abdomens mittels einer medianen Laparotomie. Der rechte Leberlappen wurde sodann mobilisiert und mit Hilfe von Bauchtüchern aus dem rechten Oberbauch luxiert, um später hier die Inzision durchführen zu können.

### **3.6 Messung und Datenaufzeichnung**

Sämtliche zur Messung von Drücken eingesetzten Katheter wurden mit heparinisierter (5 IU Heparin/ml) 0,9% NaCl-Lösung gefüllt und an Druckaufnehmer (Smith Medical, Kirchseeon, Deutschland) angeschlossen. Diese wurden auf Höhe des rechten Vorhofs gegen den atmosphärischen Luftdruck genullt.

Zur Datenaufzeichnung der hämodynamischen Druckkurven sowie der EKG-Standard-II-Ableitung diente ein Notebook mit der Software ICU-pilot (CMA Microdialysis, Solna, Sweden). Eine LICOX®-Software (GMS Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf, Deutschland) zeichnete die zerebrale Temperatur, die ICP- und PbtO<sub>2</sub>-Daten auf. Die firmeneigene Software des NIRO-300-Systems (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) protokollierte den BFI.

Zusätzlich zur digitalen Erfassung wurden sämtliche Messdaten an festgelegten Zeitpunkten manuell abgelesen und protokolliert.

Die Blutgasanalysen wurden mit dem ABL System 615 (ABL System 615, Radiometer Medical ApS, Kopenhagen, Dänemark) zu festgelegten Zeitpunkten an arteriellem, gemischtvenösem sowie cerebrovenösem Blut durchgeführt (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3: Das ABL System 615 zur Durchführung der Blutgasanalysen.**

Um den Blutverlust zu bestimmen, wurde während des Versuchs die im Sauger enthaltene Menge mittels einer Waage gemessen. Das Blutvolumen konnte dann anhand des spezifischen Gewichts von Blut ( $\rho = 1,055 \text{ g/ml}$ ) errechnet werden.

### 3.7 Das Licox® System

Das Licox® System besteht aus einem dreilumigen Katheter, welcher wie oben erwähnt über ein Bohrloch intrazerebral eingebracht wird. Hierüber werden drei Sonden platziert: eine Temperatursonde, eine Sonde zur Messung des intrazerebralen Drucks (ICP-Sonde) sowie eine Sonde zur Messung des intrakraniellen Gewebssauerstoffpartialdrucks (PbtO<sub>2</sub>-Sonde). Abbildung 4 zeigt ein Foto der Messmodule.

Die PbtO<sub>2</sub>-Sonde ist dabei eine Weiterentwicklung einer sogenannten „Clark-Sonde“. Diese basiert auf dem polarographischen Prinzip von Messkathode und Referenzelektrode, welche in einem Elektrolytmedium inseriert und durch einen Polyethylenmantel getrennt sind. Durch Reduktion der Sauerstoffmoleküle an der Metalloberfläche entsteht ein Elektronenfluss. Die Stromstärke verhält sich dabei parallel zum Sauerstoffgehalt des Mediums. Die Daten werden durch das angeschlossene Computersystem ausgelesen und automatisiert als Mittelwert angegeben. Wichtig ist, dass die Sonde in der weißen Substanz des Gehirns zu liegen kommt, da aufgrund der im Vergleich zur grauen Substanz geringer ausgeprägten Regulationsmechanismen des zerebralen Blutflusses die Verteilung der Messwerte dort homogener ist (Lübbers, D.W. 1977).

Die eingesetzte ICP-Sonde arbeitet mit einem fiberoptischen Messverfahren. In der Sonde wird über fiberoptische Fasern einem Reflektor Licht zugeführt. Veränderungen des intrakraniellen Drucks führen zu Bewegungen der drucksensitiven Membran an der Katheterspitze mit Verlagerung des Reflektionszentrums, wodurch zwei unterschiedlich starke efferente Lichtbündel entstehen. Über einen Blasebalgmechanismus wird dann das Kammervolumen so verändert, dass der Reflektor wieder im Reflektionszentrum positioniert wird. Ein Druckaufnehmer im Blasebalg registriert den Luftdruck in der Sonde, welcher nun dem intrazerebralen Druck entspricht. Diese Methode zur Bestimmung des intrakraniellen Drucks scheint den epiduralen und subduralen Messverfahren überlegen zu sein und erlaubt durch die intraparenchymatöse Messung Aussagen zur Ödementwicklung und regionalem kapillarem Blutfluss (van Aken et al. 2007).



Abbildung 4: Messmodule des Licox® Systems. ICP-Modul (links) sowie Modul zur Temperatur- und PbtO<sub>2</sub>-Messung (rechts).

### 3.8 Das NIRO-300-System

Das NIRO-300-System besteht aus einem Emitter und einem Detektor, welche – wie bereits erwähnt – in einer Tasche der Kopfschwarte auf dem frontoparietalen Schädelknochen platziert wurden. Die Messdaten wurden mittels der firmeneigenen Software auf einem Computer aufgezeichnet und ausgewertet. Abbildung 5 zeigt den Monitor des NIRO-300-Systems. Die Messung basiert auf dem Prinzip der Nah-Infrarot-Spektroskopie. Hierbei gilt es insbesondere zwei Parameter zu beachten: den Tissue Oxygenation Index (TOI) und den Blood Flow Index (BFI).

Während der TOI eine kontinuierliche Messung darstellt, wird der BFI mittels der Injektion eines Farbstoffes gemessen. Durch vier gepulste Laserdioden wird Licht in vier verschiedenen Wellenlängen (775 nm, 810 nm, 850 nm und 910 nm) abgegeben. Danach wird das reflektierte, gestreute Licht von drei Photodioden detektiert. Im Gegensatz zu sichtbarem Licht wird dieses infrarote Licht von biologischem Gewebe weniger absorbiert und kann somit in tiefere Schichten eindringen. Oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin besitzen unterschiedliche Absorptionsspektren. Da es neben der Absorption auch zu einer Streuung des Lichts in biologisches Gewebe kommt, kann das Lambert-Beer Gesetz ( $A = \alpha * c * d$ ; A = Extinktion,  $\alpha$  = spez. Extinktionskoeffizient, c = Konzentration, d = Schichtdicke) in einer modifizierten Version angewandt und damit die Konzentration bestimmt werden:  $A = \alpha * c * d * B + G$  (A = Extinktion,  $\alpha$  = spez. Extinktionskoeffizient, c = Konzentration, d = Schichtdicke, B = Korrekturfaktor für den optischen Weg durch Streuung, G = nicht bestimmbare Streuverluste). Unter der Annahme, dass G, d und B konstant bleiben, ergibt sich somit für die Extinktion A eine Proportionalität zur Konzentrationsänderung. Auf diesem Wege lassen sich durch diese Methode Veränderungen der Konzentration von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin verfolgen.

Der TOI stellt dabei das Verhältnis von oxygeniertem Hämoglobin zum Gesamt-Gewebs-Hämoglobin dar und wird folgendermaßen als prozentualer Wert ausgedrückt:

$$\text{TOI} = \frac{k * \text{O}_2\text{Hb}}{k * \text{O}_2\text{Hb} + k * \text{HHb}} * 100$$

k als unbekannte Streuungskonstante kürzt sich in dieser Formel heraus und der TOI bietet damit eine prozentuelle Angabe.



Abbildung 5: Der NIRO 300 Monitor.

Die Messung des BFI funktioniert nach dem gleichen Prinzip; hier wird jedoch der Indikator-Farbstoff Indocyanin Grün (ICG) injiziert. Über das oben angesprochene modifizierte Lambert-Beer-Gesetz wird danach mittels des spezifischen Extinktionskoeffizienten des ICG seine Konzentration im Gewebe bestimmt. Um der variablen Anflutungszeit des ICG gerecht zu werden, wird der BFI anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{BFI} = \frac{\text{maximale } \Delta\text{ICG Absorption}}{\text{rise time}}$$

„Rise time“ ist dabei definiert als die Zeit (in Sekunden) zwischen 10% und 90% der maximalen ICG-Absorption. Dabei ist der BFI proportional zum zerebralen Blutfluss, jedoch sind die Messungen nur innerhalb eines Individuums direkt vergleichbar und nicht zwischen verschiedenen Individuen, da der Proportionalitätsfaktor unbekannt ist (Bein et al. 2006).

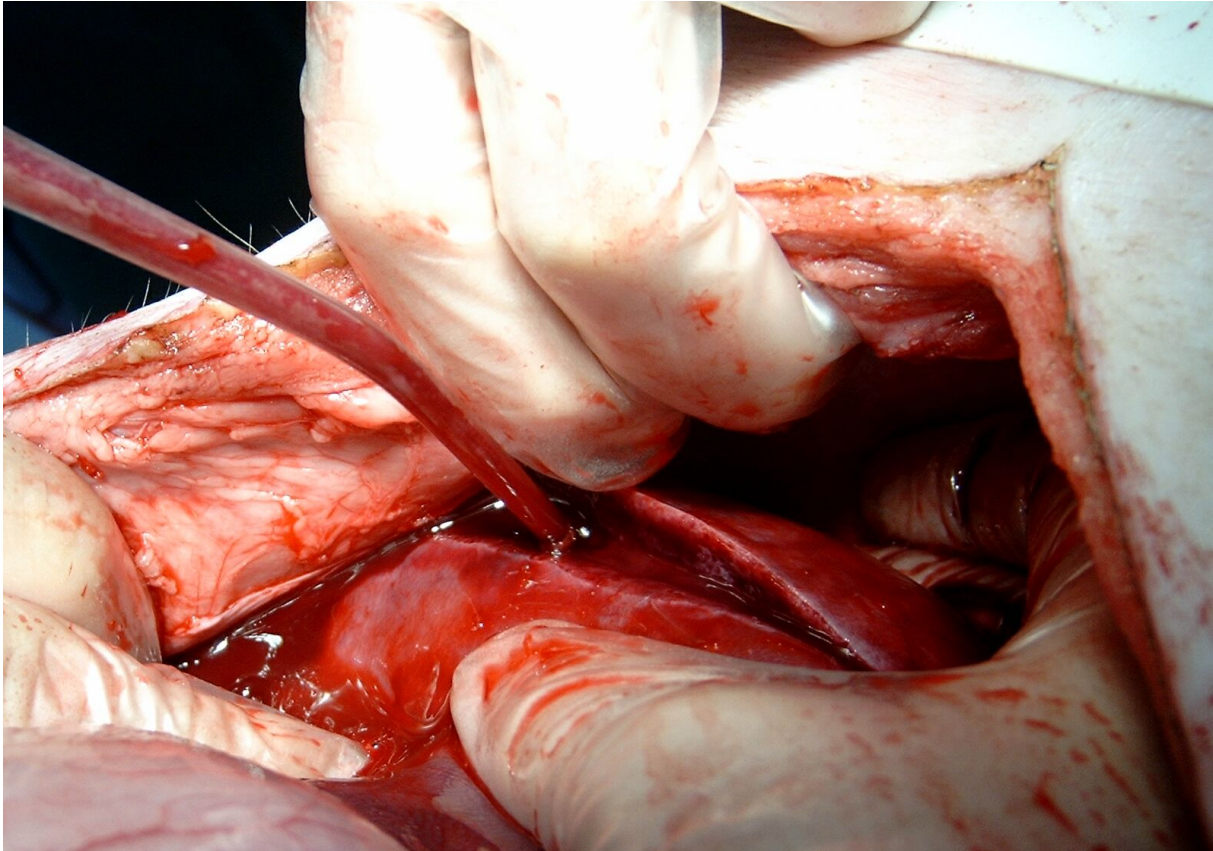
Auf dem Markt befinden sich Nah-Infrarot-Spektroskopie-Systeme von zwei konkurrierenden Herstellern, die sich geringfügig in ihrer Technik und der Benennung und Skalierung von Messparametern unterscheiden. Ein aktueller Vergleich der beiden Systeme belegt ihre prinzipi-



elle Vergleichbarkeit (Nagdyman et al. 2008), sodass in dieser Untersuchung auch Studien, die das Konkurrenzprodukt verwendeten, in die Diskussion einbezogen werden.

### 3.9 Versuchsprotokoll

Nach der chirurgischen Präparation wurde noch einmal ungefähr fünfzehn Minuten gewartet, bis alle hämodynamischen und zerebralen Messparameter konstant stabil waren. Diese wurden dann als Baseline (Ausgangswerte) protokolliert, gleichzeitig erfolgte die Messung der arteriellen, gemischtvenösen und ceberovenösen Blutgaswerte.



**Abbildung 6: Der rechte Leberlappen nach der Inzision**

Nun wurde die Propofol-Dosis auf 4 mg/kg Körpergewicht/h reduziert und die Gabe von Ringer-Laktat pausiert. Der präparierte rechte Leberlappen wurde jetzt mit einem standardisierten Schnitt von 12 cm Länge und 3 cm Tiefe eröffnet (siehe Abbildung 6). Das war der Beginn der sogenannten „Traumaphase“ zur Simulation einer Verletzung mit starker unkontrollierter Blutung, wie es beispielsweise bei einem Verkehrsunfall der Fall sein könnte. In dieser Phase erfolgten noch keinerlei Therapiemaßnahmen.

Das Ende dieser Phase war durch den Übergang des kompensierten zum dekompensierten hämorrhagischen Schock festgelegt. Ersterer machte sich durch das Ansteigen der Herzfrequenz bei beinahe konstantem arteriellen Blutdruck bemerkbar. Nach etwa 30 Minuten war das Errei-

chen des dekompensierten hämorrhagischen Schocks deutlich an der plötzlich abfallenden Herzfrequenz erkennbar. Der genaue Zeitpunkt dafür im Versuchsprotokoll war definiert entweder durch den Abfall des arteriellen Mitteldrucks (MAP) unter 25 mmHg oder durch den Abfall der Herzfrequenz um mindestens 20 % ihres Maximums.

Sofort wurden wiederum Baseline-Werte protokolliert und Blutgase bestimmt als Ausgangsdaten für die jetzt beginnende „Therapie-Phase“. Anschließend wurden die Tiere entsprechend der Randomisierung therapiert. Die Dauer der Therapie betrug bei beiden Gruppen 30 Minuten und sollte die Erstversorgung sowie den Transport durch einen Notarzt in die Klinik simulieren.

Die Randomisierung erfolgte in eine der beiden Gruppen:

Gruppe I – „Fluid resuscitation“: Die Tiere dieser Gruppe erhielten eine Kombination aus einer kristalloiden Lösung (Ringer-Laktat) in einer Dosierung von 40 ml/kg Körpergewicht sowie einer kolloiden Lösung auf der Basis von Hydroxyethylstärke (Voluven® 130/0,4, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) in einer Dosierung von 20 ml/kg Körpergewicht, verteilt über die gesamten 30 Minuten.

Gruppe II – „Hyperhaes + Noradrenalin“: Die Tiere dieser Gruppe erhielten zuerst einen Bolus von 500 µg Noradrenalin (Arterenol, Aventis Pharma, Frankfurt a. M., Deutschland) und danach eine perfusorgesteuerte Dauerinfusion von Noradrenalin mit einer Infusionsrate von 60 µg/kg Körpergewicht/h. Gleichzeitig erhielten diese Tiere eine Bolusinfusion von 4 ml/kg Körpergewicht HHS (HyperHAES®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) über zwei Minuten.

In beiden Gruppen wurde der  $FiO_2$  auf 1,0 erhöht.

Nach Ablauf der 30 Minuten begann die „Klinik-Phase“, welche die erfolgreiche chirurgische Versorgung der Verletzung in der Klinik simulieren sollte. Die Blutung wurde durch manuelle Kompression des rechten Leberlappens gestoppt, der  $FiO_2$  wurde auf 0,5 gesenkt und die Tiere erhielten gruppenunabhängig kristalloide (Ringer-Laktat) und kolloidale (Hydroxyethylstärke 130/0,4) Infusionslösungen mit einer Infusionsrate von je 10 ml/kg Körpergewicht/h. Unter dieser Therapie wurden sämtliche Messdaten weitere 60 Minuten überwacht.

Eine genaue Übersicht der definierten Messzeitpunkte und therapeutischen Interventionen gibt Abbildung 7.

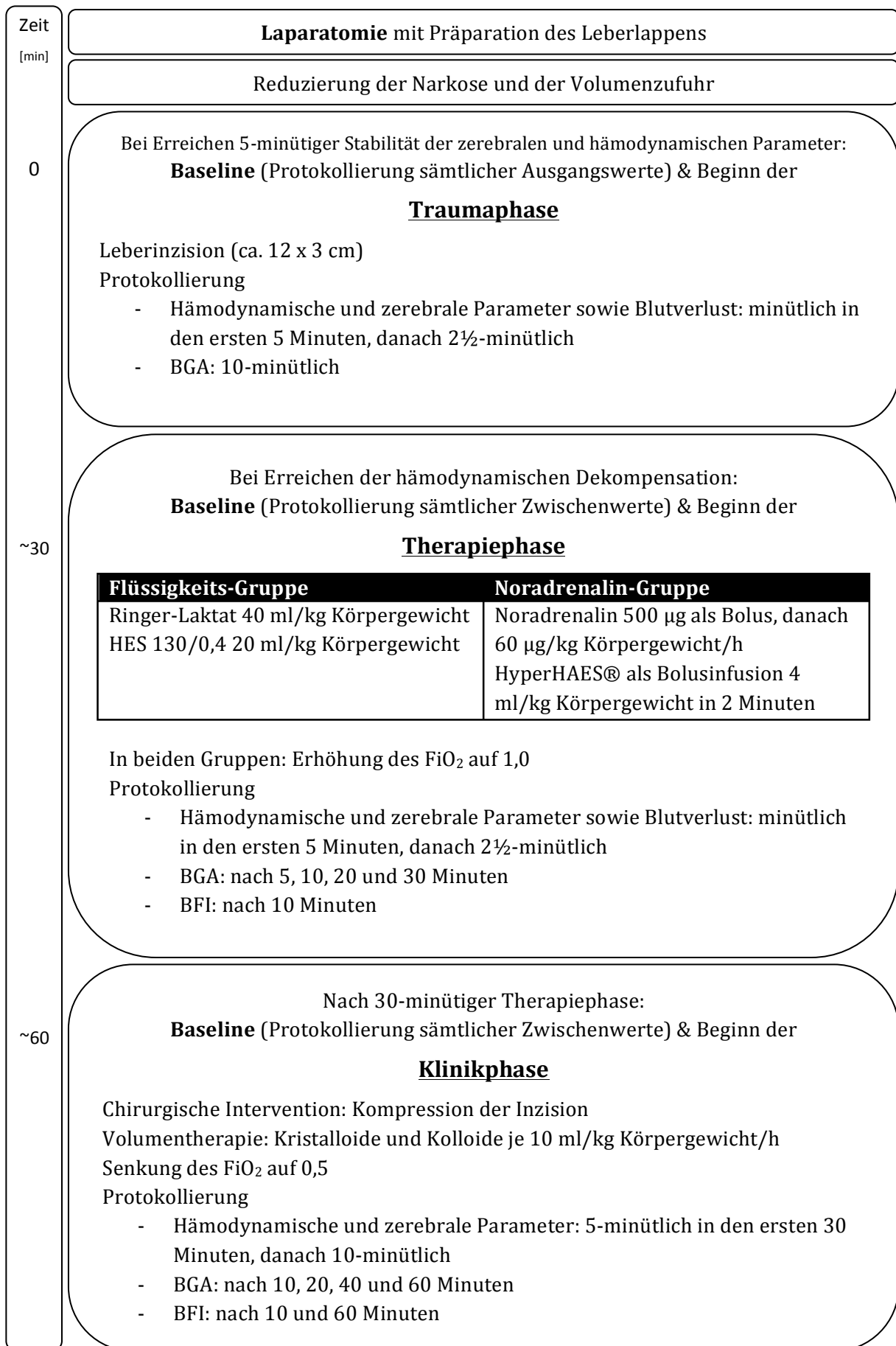


Abbildung 7: Versuchsprotokoll

### **3.10 Statistische Analyse**

Die Ergebnisse dieser Versuche sind jeweils als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM) angegeben.

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Software GraphPad Prism Version 4.03 für Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Hierbei kam die einseitige Varianzanalyse zum Vergleich der Messparameter innerhalb einer Therapiegruppe sowie die zweiseitige Varianzanalyse zum Vergleich der beiden Therapiegruppen untereinander zum Einsatz. Bei Mehrfachtestungen wurde mit der Bonferroni-Methode eine p-Wert-Korrektur vorgenommen. Bei weniger als 5 überlebenden Versuchstieren pro Gruppe wurden keine statistischen Tests mehr durchgeführt.

Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

Vor Versuchsbeginn wiesen die Tiere in den beiden Versuchsgruppen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Gewichts sowie der hämodynamischen und zerebralen Parameter auf.

Die festgelegten Kriterien zur pharmakologischen Intervention, also der Beginn der Therapiephase, waren in der Flüssigkeits-Gruppe nach  $38 \pm 4$  Minuten, in der Noradrenalin-Gruppe nach  $37 \pm 3$  Minuten erreicht. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Blutverlust in der Flüssigkeits-Gruppe  $38 \pm 4,7$  ml/kg Körpergewicht und in der Noradrenalin-Gruppe  $43,5 \pm 2,8$  ml/kg Körpergewicht.

Der Vergleich der hämodynamischen Daten (siehe Tabelle 1) zeigte einen schnelleren Anstieg des ZVD in der Fluid Gruppe bei vergleichbarem Verlauf des MAP in beiden Gruppen. Auch die Herzfrequenz zeigte sich über die Therapiephase und die ersten Minuten der chirurgischen Blutstillung vergleichbar, ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur 60 Minuten nach der chirurgischen Blutstillung.

In Tabelle 2 ist der kurzfristige Verlauf von MAP und HZV noch einmal gesondert dargestellt. Hier zeigt sich, dass das Herzzeitvolumen in der Noradrenalin-Gruppe in den ersten Minuten nach Therapiebeginn schneller anstieg als in der Flüssigkeits-Gruppe. Statistische Signifikanz bestand beim Herzzeitvolumen zu den Zeitpunkten eine, zwei, drei und vier Minuten nach Therapiebeginn. Im weiteren Versuchsverlauf zeigten sich die Gruppenunterschiede bzgl. des HZV nicht mehr signifikant.

		BL	Th - 10	Th	Th + 5	Th + 20	C	C + 10	C + 60
MAP [mmHg]	FL	75 ± 4	36 ± 2	23 ± 1	29 ± 2	41 ± 6	47 ± 6	52 ± 8	61 ± 10
	NA	83 ± 6	38 ± 3	25 ± 2	34 ± 1	32 ± 6	38 ± 3	48 ± 2	54 ± 5
HR [1/min]	FL	100 ± 9	172 ± 11	193 ± 9	186 ± 7	159 ± 11	144 ± 15	154 ± 5	*146 ± 11
	NA	100 ± 9	179 ± 17	205 ± 12	198 ± 14	156 ± 44	209 ± 23	209 ± 17	*216 ± 19
ZVD [mmHg]	FL	6,9 ± 0,4	3,1 ± 0,4	2,1 ± 0,4	3,0 ± 0,3	6,3 ± 0,9	*7,0 ± 1,3	6,0 ± 1,0	7,0 ± 0,5
	NA	7,7 ± 0,6	4,7 ± 0,8	3,5 ± 0,4	4,4 ± 0,5	4,3 ± 1,1	*2,7 ± 1,2	4,3 ± 1,5	5,3 ± 1,8
HZV [L/min]	FL	6,6 ± 0,5	5,1 ± 0,8	3,5 ± 0,6	6,3 ± 0,9	6,1 ± 0,9	7,2 ± 0,6	7,7 ± 0,9	9,1 ± 1,3
	NA	6,1 ± 0,4	7,0 ± 1,0	5,2 ± 1,1	10,9 ± 2,2	3,2 ± 0,2	3,5 ± 0,4	4,2 ± 0,1	6,7 ± 0,9
etCO2 [mmHg]	FL	41 ± 3	36 ± 2	25 ± 3	36 ± 3	43 ± 7	45 ± 3	43 ± 3	41 ± 3
	NA	40 ± 2	35 ± 2	25 ± 2	41 ± 2	39 ± 9	48 ± 0	52 ± 2	51 ± 1

**Tabelle 1: Hämodynamische Daten. BL: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Th-10: 10 Minuten vor Therapiebeginn, Th: Beginn der Therapiephase, Th+5: 5 Minuten nach Therapiebeginn, Th+20: 20 Minuten nach Therapiebeginn, C: Ende der Therapiephase und chirurgische Blutstillung, C+10: 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung. FL: Flüssigkeits-Gruppe, NA: Noradrenalin-Gruppe; \* p < 0.05.**

		BL	Th	Th + 1	Th + 2	Th + 3	Th + 4	Th + 5
MAP [mmHg]	FL	75 ± 4	23 ± 1	24 ± 1	25 ± 1	26 ± 1	28 ± 1	29 ± 2
	NA	83 ± 6	25 ± 2	28 ± 2	29 ± 5	35 ± 1	35 ± 1	34 ± 1
HZV [L/min]	FL	6,6 ± 0,5	3,5 ± 0,6	*4,4 ± 1,0	*4,7 ± 0,8	***5,3 ± 0,9	**5,6 ± 0,9	6,3 ± 0,9
	NA	6,1 ± 0,4	5,2 ± 1,1	*9,2 ± 2,7	*10,0 ± 2,5	***11,7 ± 2,5	**11,0 ± 2,3	10,9 ± 2,2

**Tabelle 2: MAP und HZV im kurzfristigen Verlauf. BL: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Th: Beginn der Therapiephase, Th + x: jeweils x Minuten nach Therapiebeginn. FL: Flüssigkeits-Gruppe, NA: Noradrenalin-Gruppe; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001.**

In der arteriellen Blutgasanalyse (siehe Tabelle 3) zeigten sich die größten Unterschiede bei der Hämoglobin-Konzentration: Während die Konzentration in der Flüssigkeits-Gruppe nach Therapiebeginn stetig abfiel, war der Abfall in der Noradrenalin-Gruppe deutlich geringer ausgeprägt (siehe auch Abbildung 8). Am Versuchsende, 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, hatte die Hämoglobin-Konzentration jeweils das Minimum erreicht; in der Flüssigkeits-Gruppe betrug es dann noch 36 % des Baseline-Wertes, in der Noradrenalin-Gruppe noch 65 % des Baseline-Wertes. Zu den Zeitpunkten 20 Minuten nach Therapiebeginn, chirurgische Blutstillung, sowie 10 und 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung waren die Gruppenunterschiede statistisch signifikant.

Die Natrium-Konzentration veränderte sich in der Flüssigkeits-Gruppe praktisch nicht, in der Noradrenalin-Gruppe war dagegen ab dem Zeitpunkt 5 Minuten nach Therapiebeginn ein Anstieg von ca. 10 % zu erkennen, der auch bis zum Versuchsende bestehen blieb und über diesen Zeitraum hinweg statistisch signifikant war.

Eine statistische Signifikanz im Gruppenunterschied war hinsichtlich des  $\text{PaO}_2$  zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Therapiebeginn gegeben.

Die Gruppenunterschiede bzgl. der Kaliumkonzentration, des pH sowie des  $\text{PaCO}_2$  waren statistisch nicht signifikant.



		BL	Th - 10	Th	Th + 5	Th + 20	C	C + 10	C + 60
Na <sup>+</sup> [mmol/L]	FL	131 ± 2	132 ± 2	131 ± 1	***133 ± 2	*135 ± 2	***135 ± 2	**134 ± 2	*134 ± 2
	NA	135 ± 1	133 ± 1	132 ± 1	***147 ± 1	*143 ± 1	***146 ± 2	**145 ± 0	*143 ± 1
K <sup>+</sup> [mmol/L]	FL	4,3 ± 0,1	5,2 ± 0,2	6,0 ± 0,2	5,3 ± 0,4	4,1 ± 0,2	4,2 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,5 ± 0,3
	NA	4,3 ± 0,1	5,7 ± 0,4	5,9 ± 0,2	5,1 ± 0,8	6,0 ± 1,9	4,7 ± 0,5	4,0 ± 0,2	4,6 ± 0,3
Hb [g/dL]	FL	8,1 ± 0,3	8,3 ± 0,2	6,9 ± 0,6	6,1 ± 0,6	**3,6 ± 0,3	***3,2 ± 0,1	*3,2 ± 0,2	*2,9 ± 0,3
	NA	7,9 ± 0,4	8,0 ± 0,3	7,6 ± 0,5	6,3 ± 0,5	**5,9 ± 0,6	***6,4 ± 0,5	*5,5 ± 0,4	*5,1 ± 0,3
pH	FL	7,48 ± 0,03	7,48 ± 0,02	7,40 ± 0,04	7,29 ± 0,02	7,23 ± 0,03	7,27 ± 0,03	7,31 ± 0,03	7,34 ± 0,05
	NA	7,51 ± 0,03	7,50 ± 0,02	7,49 ± 0,02	7,30 ± 0,03	7,36 ± 0,02	7,25 ± 0,05	7,28 ± 0,04	7,31 ± 0,04
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	FL	45 ± 3	39 ± 2	36 ± 2	44 ± 1	51 ± 4	49 ± 4	49 ± 3	45 ± 2
	NA	41 ± 2	39 ± 1	35 ± 1	48 ± 2	44 ± 6	50 ± 2	53 ± 1	52 ± 2
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	FL	148 ± 5	144 ± 11	141 ± 9	**427 ± 17	402 ± 44	395 ± 24	235 ± 22	253 ± 7
	NA	137 ± 10	122 ± 6	130 ± 8	**316 ± 36	387 ± 36	320 ± 45	226 ± 8	222 ± 5
Laktat [mmol/L]	FL	3,2 ± 0,8	3,7 ± 0,6	7,6 ± 1,2	8,8 ± 1,1	9,5 ± 0,9	9,3 ± 1,2	8,9 ± 1,1	7,1 ± 2,1
	NA	3,6 ± 1,1	4,5 ± 1,2	6,5 ± 0,9	9,7 ± 1,3	10,2 ± 3,4	10,1 ± 2,0	8,3 ± 1,3	7,9 ± 1,2

**Tabelle 3: Arterielle Blutgasanalyse. BL: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Th-10: 10 Minuten vor Therapiebeginn, Th: Beginn der Therapiephase, Th+5: 5 Minuten nach Therapiebeginn, Th+20: 20 Minuten nach Therapiebeginn, C: Ende der Therapiephase und chirurgische Blutstillung, C+10: 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung. FL: Flüssigkeits-Gruppe, NA: Noradrenalin-Gruppe; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001.**

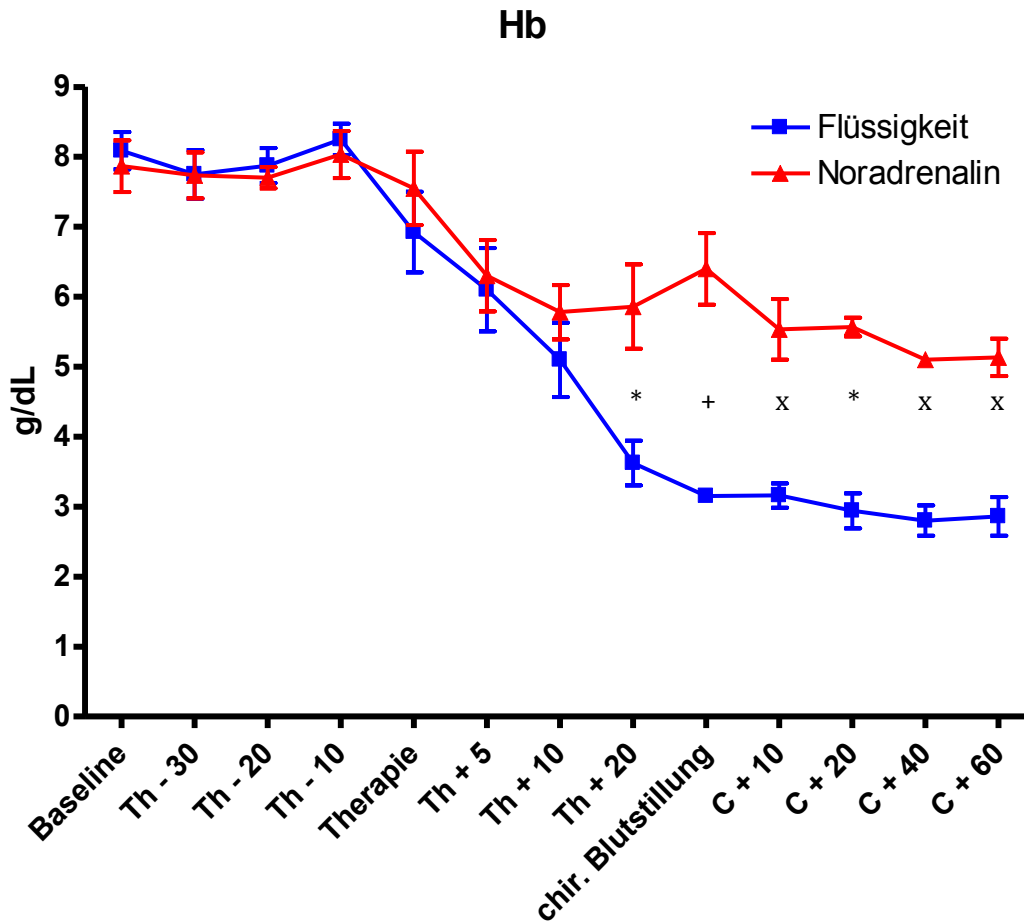


Abbildung 8: Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Hb; g/dl). Baseline: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Th-30: 30 Minuten vor Therapiebeginn, +20: 20 Minuten vor Therapiebeginn, -10: 10 Minuten vor Therapiebeginn, Therapie: Beginn der Therapiephase, Th+5: 5 Minuten nach Beginn der Therapiephase, Th+10: 10 Minuten nach Beginn Therapiebeginn, Th+20: 20 Minuten nach Beginn Therapiebeginn, chir. Blutstillung: Ende der Therapiephase und chirurgische Blutstillung, C+10: 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+20: 20 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+40: 40 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung. FL: Flüssigkeits-Gruppe, NA: Noradrenalin-Gruppe; x  $p < 0.05$ ; \*  $p < 0.01$ ; +  $p < 0.001$ .

In der Nah-Infrarot-Spektroskopie zeigte sich für den BFI und BFI% keine statistische Signifikanz beim Gruppenvergleich. Der BFI% ist eine prozentuale Angabe des BFI, wobei der Ausgangswert als 100% festgelegt ist. Für den TOI bestand im Gruppenvergleich 20 Minuten nach Therapiebeginn eine statistische Signifikanz, nicht jedoch zu den für den BFI herangezogenen anderen Zeitpunkten.

		Baseline	Therapie	Th + 10	C + 10	C + 60
BFI	FL:	0,022542 ± 0,002601	0,009366 ± 0,001620	0,014344 ± 0,003229	0,036572 ± 0,005302	0,022844 ± 0,007912
	NA:	0,018427 ± 0,001540	0,006523 ± 0,000649	0,010898 ± 0,001988	0,021634 ± 0,005915	0,021173 ± 0,000389
BFI%	FL:	100	46 ± 10	68 ± 13	185 ± 28	125 ± 45
[%]	NA:	100	35 ± 2	62 ± 11	126 ± 17	134 ± 20
TOI [%]	FL:	67,5 ± 2,6	53,9 ± 4,2	59,1 ± 3,4	60,8 ± 4,4	56,8 ± 1,1
	NA:	63,8 ± 1,2	55,0 ± 3,3	54,8 ± 1,8	61,3 ± 4,3	56,0 ± 5,1

Tabelle 4: NIRO-Daten. Baseline: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Therapie: Beginn der Therapiephase, Th+10: 10 Minuten nach Therapiebeginn, C+10: 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung. FL: Flüssigkeits-Gruppe, NA: Noradrenalin-Gruppe.

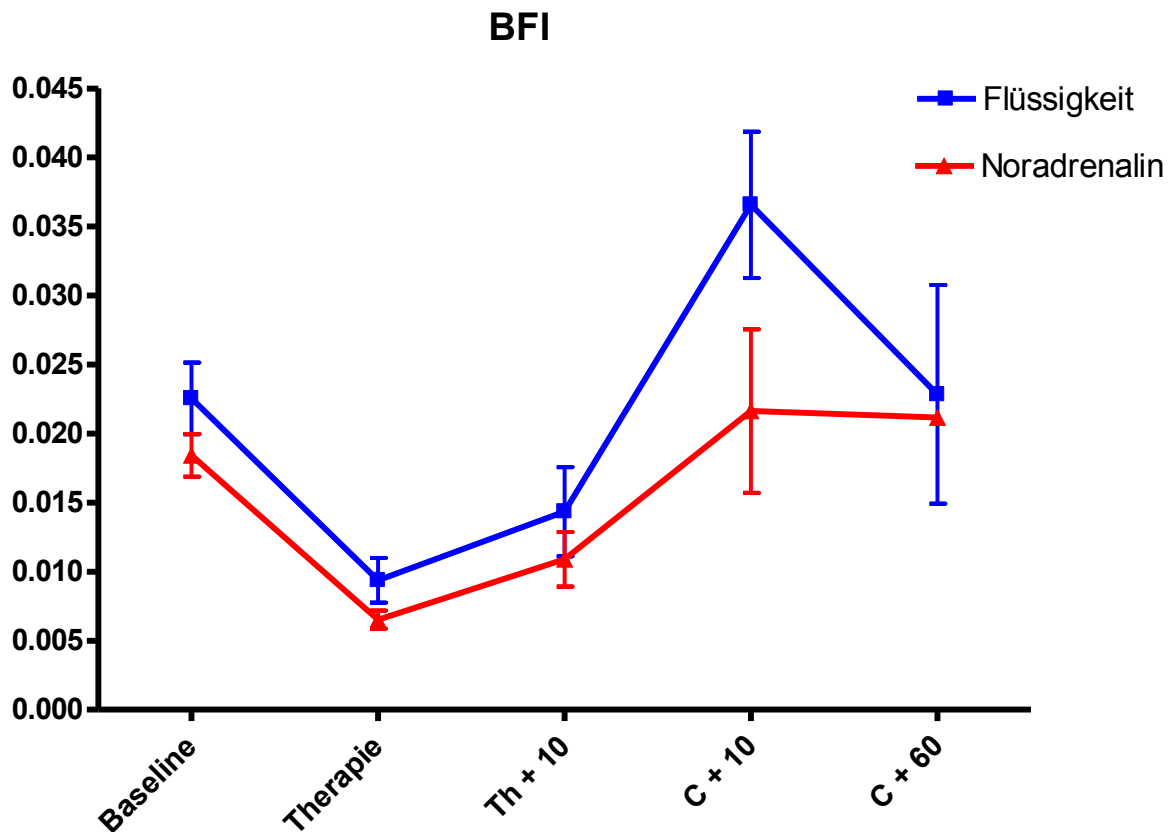


Abbildung 9: Verlauf des BFI. Baseline: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Therapie: Beginn der Therapiephase, Th+10: 10 Minuten nach Beginn der Therapiephase, C+10: 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung.

Die zerebralen Daten (siehe Tabelle 5 & Abbildung 10 & Abbildung 11) wiesen vor allem Unterschiede im Verlauf des intrazerebralen Drucks sowie des PbtO<sub>2</sub> auf. Der Baseline Wert des PbtO<sub>2</sub> wurde in der Flüssigkeits-Gruppe 10 Minuten nach Therapiebeginn erreicht und überschritten, in der Noradrenalin-Gruppe nach 2 Minuten. Der ICP überschritt den Baseline-Wert in der Flüssigkeits-Gruppe zu Beginn der Klinikphase, in der Noradrenalin-Gruppe bei Versuchsende und war zu allen Zeitpunkten in der Noradrenalin-Gruppe niedriger. Eine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich bestand nicht.

		<b>BL</b>	<b>Th - 10</b>	<b>Th</b>	<b>Th + 10</b>	<b>Th + 20</b>	<b>C</b>	<b>C + 10</b>	<b>C + 60</b>
<b>PbtO<sub>2</sub></b> <b>[mmHg]</b>	<b>FL</b>	13,61 ±	9,04 ±	4,54 ±	16,55 ±	32,93 ±	35,08 ±	19,74 ±	14,48 ±
		3,52	2,52	1,50	5,37	10,10	12,08	9,33	7,40
	<b>NA</b>	15,33 ±	9,72 ±	5,20 ±	25,45 ±	27,90 ±	24,30 ±	18,40 ±	15,00 ±
		3,66	2,51	0,75	6,32	10,48	10,67	10,52	6,46
<b>ICP</b> <b>[mmHg]</b>	<b>FL</b>	14,63 ±	11,63 ±	9,63 ±	12,88 ±	14,25 ±	16,00 ±	16,60 ±	18,80 ±
		2,15	2,29	2,05	2,43	2,52	3,21	3,53	3,35
	<b>NA</b>	13,17 ±	10,67 ±	8,50 ±	9,00 ±	9,00 ±	9,67 ±	11,00 ±	14,33 ±
		1,28	1,48	1,28	0,89	1,08	1,45	1,53	1,33
<b>CPP</b> <b>[mmHg]</b>	<b>FL</b>	60,13 ±	24,50 ±	13,00 ±	20,63 ±	31,57 ±	31,00 ±	29,67 ±	42,20 ±
		4,43	2,67	2,51	2,92	4,22	6,45	7,84	8,98
	<b>NA</b>	69,33 ±	27,50 ±	17,50 ±	25,80 ±	22,75 ±	28,33 ±	36,67 ±	40,00 ±
		6,62	3,72	6,35	4,28	6,41	3,71	2,40	5,51

**Tabelle 5: Zerebrale Daten. BL: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Th-10: 10 Minuten vor Therapiebeginn, Th: Beginn der Therapiephase, Th+10: 10 Minuten nach Therapiebeginn, Th+20: 20 Minuten nach Therapiebeginn, C: Ende der Therapiephase und chirurgische Blutstillung, C+10: 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung. FL: Flüssigkeits-Gruppe, NA: Noradrenalin-Gruppe.**

## PbtO<sub>2</sub>

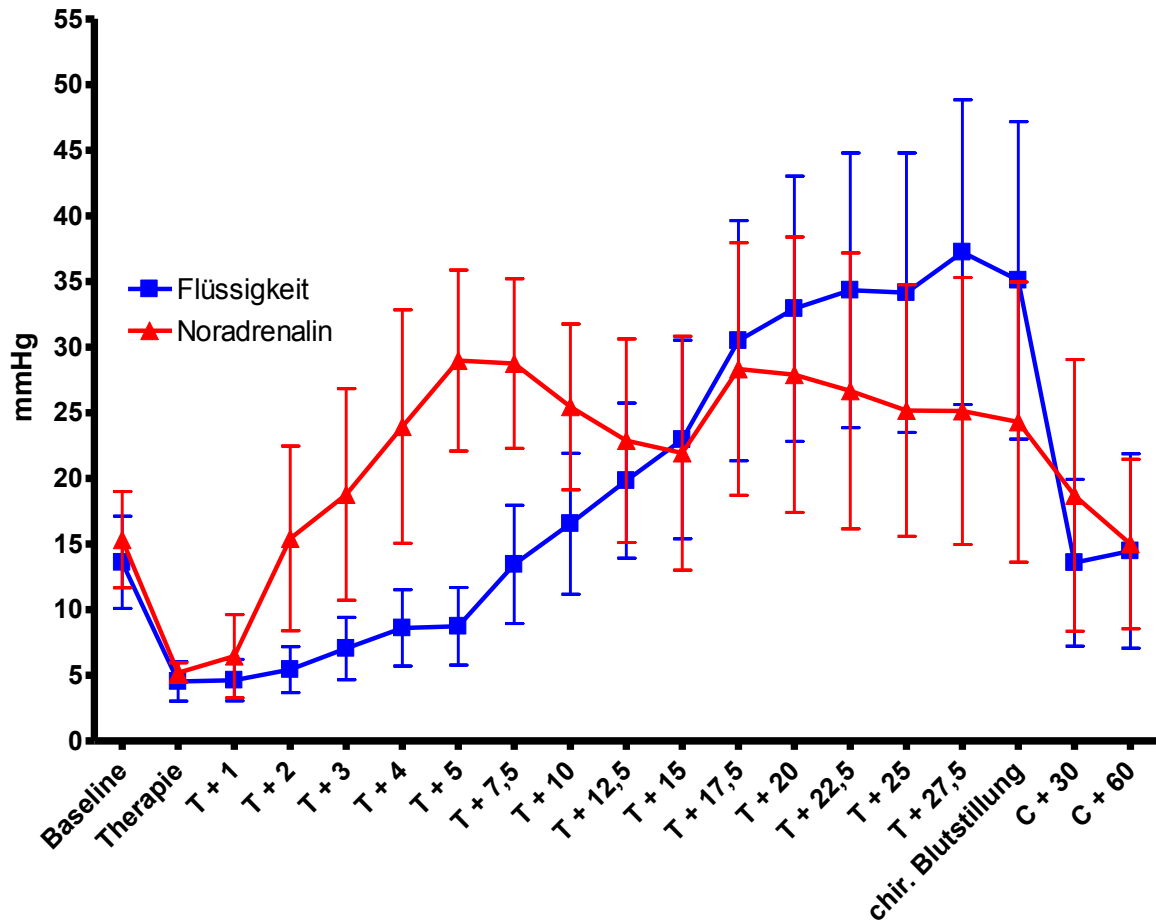


Abbildung 10: Verlauf des Hirngewebssauerstoffpartialdrucks (PbtO<sub>2</sub>; mmHg). Die Therapiephase ist hervorgehoben. Baseline: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Therapie: Beginn der Therapiephase, Th+x: jeweils x Minuten nach Beginn der Therapiephase, chir. Blutstillung: Ende der Therapiephase und chirurgische Blutstillung, C+30: 30 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung.

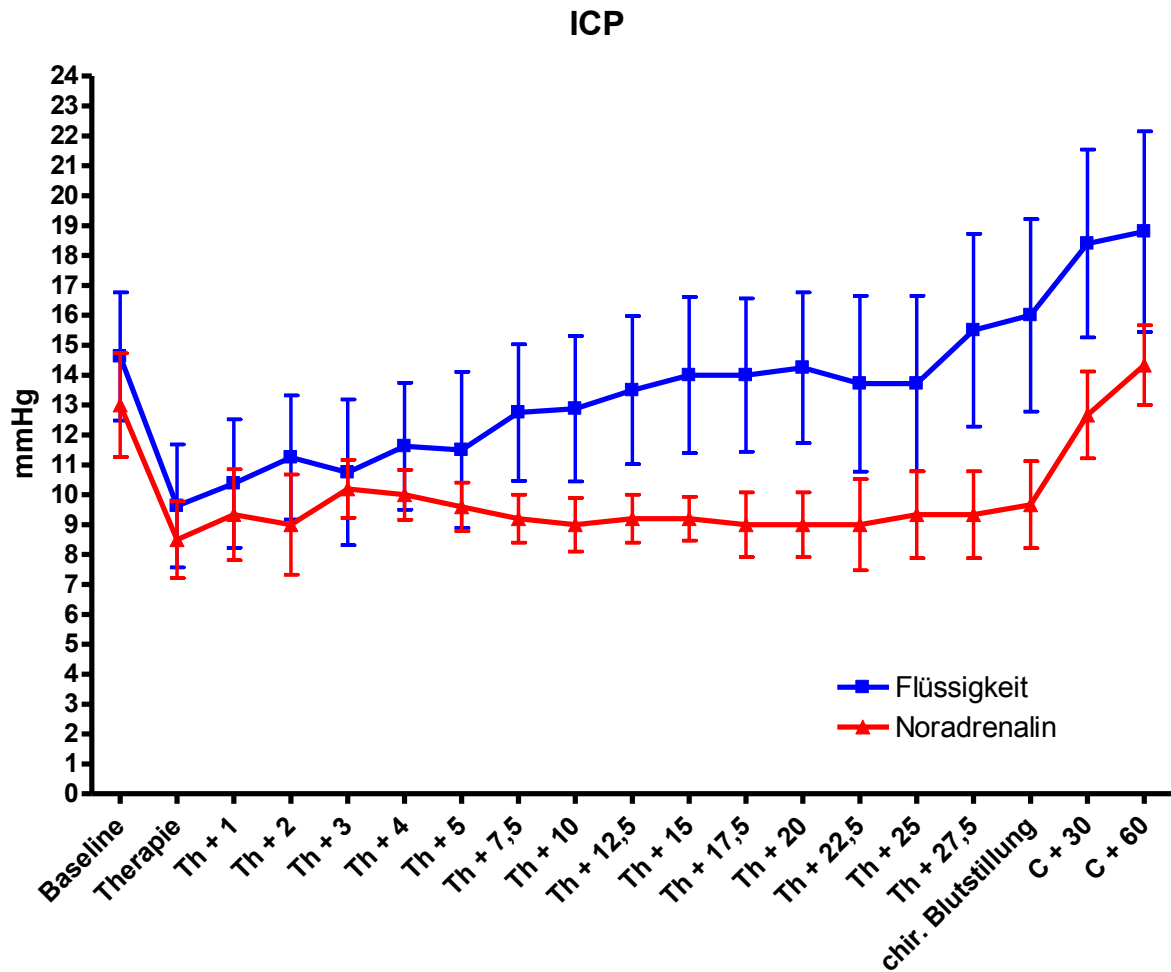


Abbildung 11: Verlauf des intrazerebralen Drucks (ICP; mmHg). Die Therapiephase ist hervorgehoben. Baseline: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Therapie: Beginn der Therapiephase, Th+x: jeweils x Minuten nach Beginn der Therapiephase, chir. Blutstillung: Ende der Therapiephase und chirurgische Blutstillung, C+30: 30 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, C+60: 60 Minuten nach chirurgischer Blutstillung.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve (siehe Abbildung 12) zeigt, dass in der Flüssigkeits-Gruppe 5 von 8 Tieren bis Versuchsende überlebten (62,5 %), in der Noradrenalin-Gruppe 3 von 6 Tieren (50 %).

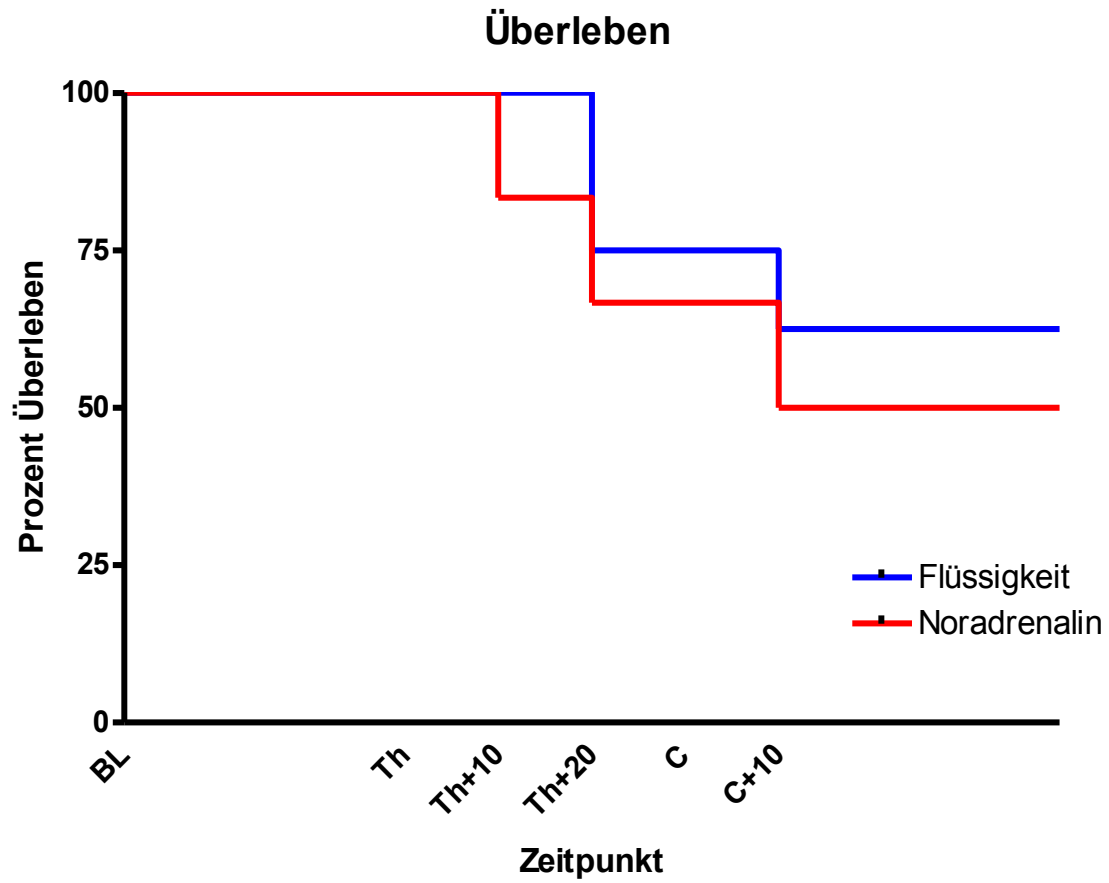


Abbildung 12: Überleben. Baseline: Baseline bei Beginn Lebertrauma, Therapie: Beginn der Therapiephase, Th+x: jeweils x Minuten nach Beginn der Therapiephase, C: Ende der Therapiephase und chirurgische Blutstillung, C+10: 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung.

## 5. Diskussion

Beim Vergleich der beiden Gruppen fällt auf, dass sich die Entwicklung der Messparameter in der Therapiephase von der Entwicklung in der Klinikphase unterschied. So fand sich bei der Noradrenalin-Gruppe während der Therapiephase eine tendenziell raschere Verbesserung der Kreislaufparameter, etwa ein Anstieg des Herzzeitvolumens. Zu Beginn der Klinikphase dagegen wies die Flüssigkeits-Gruppe einen höheren MAP, ein höheres Herzzeitvolumen und eine niedrigere Herzfrequenz auf. Statistische Signifikanz bestand lediglich für das Herzzeitvolumen.

Die Hämoglobinkonzentration war in der Noradrenalin-Gruppe signifikant höher und zeigte einen stabileren Verlauf. Die Blutgasanalyse zeigte ansonsten keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen.

Die zerebralen Daten wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. In absoluten Zahlen konnte jedoch in der Flüssigkeits-Gruppe ein klinisch relevanter Anstieg des Hirndrucks dokumentiert werden. Der BFI und der Hirngewebssauerstoffpartialdruck waren dennoch in beiden Gruppen vergleichbar.



## 5.1 Hämodynamik

Betrachtet man die hämodynamischen Ergebnisse, so zeigte die Noradrenalin-Gruppe zu Beginn der Therapiephase, insbesondere in den ersten Minuten nach Therapiebeginn, einen statistisch zwar nicht signifikanten aber tendenziell stärkeren Anstieg von MAP, ZVD sowie  $\text{etCO}_2$ . Das Herzzeitvolumen war zu Beginn der Therapiephase signifikant höher in der Noradrenalin-Gruppe. Diese Unterschiede bestanden, obwohl nur eine geringe Menge Volumen zugeführt wurde. Das endexpiratorische  $\text{CO}_2$  befand sich nach 5 Minuten Therapie wieder auf Baseline-Niveau, was dafür spricht, dass sich die Durchblutungssituation verbessert hat. Der MAP dagegen erreichte das Baseline-Niveau nicht, stieg in der Noradrenalin-Gruppe aber tendenziell stärker an als in der Flüssigkeits-Gruppe (34 mmHg gegenüber 29 mmHg zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Therapiebeginn). In der Literatur wird in der Regel ein MAP von etwa 50 – 60 mmHg als untere Grenze für die Aufrechterhaltung der Autoregulation und damit einer suffizienten Hirndurchblutung angegeben (Duschek et Schandry 2007, Larsen et al. 1994). Diese Werte wurden jedoch in beiden Gruppen – zumindest während der Therapiephase – nicht erreicht.

Es ist aber umstritten, ob eine isolierte Betrachtung des MAP sinnvoll ist. Was die Mikrozirkulation betrifft, konnten Dubin und Kollegen keine Verbesserung durch eine Erhöhung des MAP durch Noradrenalin feststellen (Dubin et al. 2009). Die globale Sauerstoffversorgung sowie die Gewebsoxygenierung ließen sich jedoch durch eine Anhebung des MAP mittels Noradrenalin verbessern (Jhanji et al. 2009).

In der Noradrenalin-Gruppe stellte sich das Herzminutenvolumen in den ersten 4 Minuten der Therapiephase signifikant höher dar als in der Flüssigkeits-Gruppe. Im weiteren Verlauf sank es in der Noradrenalin-Gruppe jedoch rasch vom zwischenzeitlichen Maximum von 11,69 L/min (Zeitpunkt 3 Minuten nach Therapiebeginn) auf das Minimum von 2,56 L/min (15 Minuten nach Therapiebeginn), das Herzzeitvolumen bei Therapiebeginn wurde bereits nach 10 Minuten Therapie unterschritten. Dies kann wahrscheinlich auf den kurzfristigen Effekt des Noradrenalin-Bolus zurückzuführen sein.

Durch den Verzicht auf eine aggressive Volumentherapie steht dem Herzen initial weniger Volumen zur Verfügung. Daher ist davon auszugehen, dass die Zentralisation fortbesteht. Auch wenn das niedrige Herzminutenvolumen mittel- und langfristig sicher nicht ausreichend ist, so ist bei unkontrollierter Blutung abzuwägen zwischen einem niedrigen Herzminutenvolumen mit ausreichender zerebraler Oxygenierung und einem höheren Herzminutenvolumen mit Verdünnungskoagulopathie, da es bei der Flüssigkeits-Gruppe zu einer massiven Verdünnung des Blutes kam.

Zusammengefasst waren die hämodynamischen Daten der Noradrenalin-Gruppe nur kurzfristig, in den ersten fünf bis maximal zehn Minuten, tendenziell besser als in der Flüssigkeits-Gruppe. Mittelfristig, schon nach 20, spätestens 30 Minuten Therapie, waren die hämodynamischen Variablen in der Flüssigkeits-Gruppe tendenziell günstiger zu bewerten. Der Effekt des Noradrenalin-Bolus war also klar sichtbar, hielt aber nicht sehr lange an. Bei einer Halbwertszeit des Noradrenalins von ca. 2 Minuten ist dies durchaus nachvollziehbar. Die auf den Bolus folgende kontinuierliche Applikation von Noradrenalin konnte diesen Effekt anscheinend nicht in ausreichendem Maße aufrechterhalten. Hier könnte man weitergehend untersuchen, ob eine Dosissteigerung oder eine erneute oder wiederholte Bolus-Gabe vorteilhaft sind.

## 5.2 Blutgasanalyse

Es fällt auf, dass die arterielle Natriumkonzentration in der Noradrenalin-Gruppe signifikant höher war als in der Flüssigkeits-Gruppe, sich aber dennoch innerhalb der Grenzen der Normwerte bewegte. Diese Beobachtung findet in der Literatur Bestätigung (Chiara et al. 2003). Man geht davon aus, dass es durch den Übertritt von Wasser nach intravasal auch zu einer Mobilisation von Natrium-Ionen kommt. Im Gegensatz zur Flüssigkeitszufuhr von außen – wie bei der Flüssigkeits-Gruppe – steigt dadurch die Natriumkonzentration im Serum. Weiter war der Anstieg der Natriumkonzentration auch ein Effekt der hypertonen small volume resuscitation, da die verwendete Infusionslösung HyperHAES® eine Natriumkonzentration von 7,2 % aufwies.

Bei Erreichen des Dekompensationsstadiums, also zum Beginn der Therapiephase, war in beiden Gruppen eine Hyperkaliämie mit Werten um 6,0 mmol/l zu beobachten. Fünf Minuten nach Therapiebeginn zeigte sich die Hyperkaliämie in beiden Gruppen rückläufig mit einer arteriellen Kaliumkonzentration von 5,3 mmol/L in der Flüssigkeits-Gruppe gegenüber 5,1 mmol/L in der Noradrenalin-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz dieser Differenz. Der zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Therapiebeginn dokumentierte Mittelwert von 6,0 mmol/L kam durch eine massiv ausgeprägte Hyperkaliämie eines Tieres kurz vor dem Versterben zustande (Kaliumkonzentration dieses Tieres 9,7 mmol/L), ohne deren Einbeziehung der Wert der Noradrenalin-Gruppe ebenfalls auf dem Niveau der Flüssigkeits-Gruppe wäre. Der Anstieg des Serumkaliums kann auf zwei Ursachen zurückgeführt werden. Zum einen geht die im Rahmen des Schockgeschehens auch beobachtete Azidose mit einer Erhöhung des Kaliumspiegels einher, zum anderen ist ein erhöhter Kaliumspiegel auch als Indikator einer Zellschädigung zu interpretieren. Eine Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass im hämorrhagischen Schock ein direkter Zusammenhang zwischen der Kaliumkonzentration und dem Grad der Verschlechterung der Hämodynamik besteht sowie die Kaliumkonzentration mit Markern der Gewebshypoxie korreliert (Rocha Filho, Nani et al. 2010). Die nach fünf Minuten Therapie tendenziell geringer ausgeprägte Hyperkaliämie in der Noradrenalin-Gruppe könnte also Hinweis auf eine bessere hämodynamische Situation sein, dies lässt sich jedoch mangels Signifikanz statistisch nicht untermauern. Dass die Kaliumkonzentration in der Noradrenalin-Gruppe sich nicht signifikant anders entwickelte als in der Flüssigkeits-Gruppe könnte dafür sprechen, dass auch eine geringe Menge an zugeführtem Volumen zusammen mit Noradrenalin in der Noradrenalin-Gruppe eine vergleichbare Kompensation der Kreislaufsituation erreichen kann wie bei einer aggressiven Volumentherapie.

Die Hämoglobinkonzentration sank in beiden Gruppen blutungsbedingt ab, der Abfall schien mit – 1,2 g/dL in der Flüssigkeits-Gruppe und – 0,3 g/dL in der Noradrenalin-Gruppe vom Zeitpunkt Baseline bis Therapiebeginn jedoch eher gering ausgeprägt zu sein im Hinblick auf den hohen

Blutverlust von etwa zwei Litern. Da zu Beginn einer Blutung der Verlust von Serum sowie festen Blutbestandteilen wie dem Hämoglobin in gleichem Maße erfolgt, tritt eine Änderung der Konzentration des Hämoglobin erst im weiteren Verlauf durch Verdünnungseffekte auf – dazu zählen die körpereigene Verdünnung durch Einstrom von Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum, sowie die Verdünnung durch Gabe von Infusionslösungen (Hallbach 2006).

Diesen Verdünnungseffekt konnte man bereits nach 5 Minuten Therapie in beiden Gruppen beobachten. Ab dem Zeitpunkt 20 Minuten nach Therapiebeginn bis zum Versuchsende war die Hämoglobinkonzentration in der Flüssigkeits-Gruppe signifikant niedriger als in der Noradrenalin-Gruppe. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz dieser Differenz ist nur schwer möglich. Absolute Zahlen für die Hämoglobinkonzentration als Grenzwert für eine regionale oder globale Hypoxämie festzulegen ist nach aktuellem Kenntnisstand schwierig, da die Hämoglobinkonzentration nur eine von verschiedenen Stellschrauben der Sauerstofftransportkapazität darstellt (Striebel 2010). Ein konkreter Grenzwert wird lediglich für die Indikation zur Erythrozytentransfusion angegeben, nämlich eine „kritische Hämoglobinkonzentration“ von  $< 6,0$  g/dL (Heck und Fresenius 2010). Eine klinische Relevanz kann man daher durchaus annehmen, denn mit einer Hämoglobinkonzentration von  $6,4$  g/dL bei in der Untersuchung simuliertem Eintreffen in der Klinik würde für die Noradrenalin-Gruppe formell keine unmittelbare Transfusionsindikation bestehen, während die Hämoglobinkonzentration in der Flüssigkeits-Gruppe mit  $3,2$  g/dL zum selben Zeitpunkt nur halb so hoch war und eine sofortige Transfusion notwendig gemacht hätte. Andererseits erlauben die Hämoglobin-Werte allein keine Einschätzung der Sauerstoffversorgung der lebenswichtigen Organe.

Wahrscheinlich kann man weiter folgern, dass es durch die starke Verdünnung in der Flüssigkeits-Gruppe zu einer verstärkten Blutung gekommen ist, denn die trotz einheitlicher Volumenzufuhr in der Klinikphase bestehende signifikante Differenz der Hämoglobinkonzentrationen lässt auf einen ausgeprägteren Verlust von Hämoglobin in der Flüssigkeits-Gruppe schließen.

Bezüglich des  $\text{PaCO}_2$  waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Der Sauerstoffpartialdruck in der Flüssigkeits-Gruppe war während des gesamten Versuchsablaufs tendenziell höher, allerdings war dieser Unterschied vor Therapiebeginn auch schon vorhanden. Fünf Minuten nach Therapiebeginn war die Differenz im  $\text{PaO}_2$  statistisch signifikant. Als Normwert für einen Erwachsenen unter Spontanatmung wird ein Wert von etwa  $100$  mmHg angegeben (Striebel 2010). Da beide Gruppen zu allen Zeitpunkten über diesem Normwert lagen, insbesondere auch zu dem Zeitpunkt der signifikanten Differenz zwischen den Gruppen, ist dies wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

### 5.3 Zerebrale Daten

Es fällt auf, dass sich die kurzfristigen Ergebnisse von den mittel- und langfristigen unterscheiden. In der Noradrenalin-Gruppe stiegen der zerebrale Perfusionsdruck sowie der Hirngewebs-sauerstoffpartialdruck tendenziell schneller an (Zeitpunkt 10 Minuten nach Therapiebeginn), wogegen in der Flüssigkeits-Gruppe höhere absolute Werte erreicht wurden, allerdings erst 20 Minuten nach Therapiebeginn. Der Baseline Wert des  $P_{btO_2}$  wurde in der Flüssigkeits-Gruppe 10 Minuten nach Therapiebeginn erreicht und überschritten, in der Noradrenalin-Gruppe bereits nach 2 Minuten. Hervorzuheben ist, dass die Steigerung des  $P_{btO_2}$  und des CPP in der Noradrenalin-Gruppe nicht mit einer nennenswerten Erhöhung des Hirndrucks einherging. Während der Therapiephase und sogar noch zu Anfang der Klinikphase stieg der Hirndruck in der Noradrenalin-Gruppe nicht einmal bis auf das Ausgangsniveau, wohingegen selbiges in der Flüssigkeits-Gruppe schon kurz vor der Klinikphase überschritten wurde und danach noch weiter anstieg. Auch wenn eine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich nicht gegeben war, legen die absolut erreichten Werte eine klinische Relevanz des Hirndrucks nahe. Man kann vermuten, dass die Volumentherapie mit Kristalloiden zu einem relevanten Anstieg des ICP führen kann, auch wenn man bei Werten des ICP von unter 20 mmHg noch nicht von einem Hirnödem sprechen kann. Als Normalwert für den Menschen wird ein Hirndruck im Bereich von 5 mmHg bis 15 mmHg angegeben (Kramme 2011). Die Werte der Noradrenalin-Gruppe bewegten sich zu allen Zeitpunkten innerhalb dieser Normalwerte, in der Flüssigkeits-Gruppe befanden sich die Werte ab Beginn der Klinikphase oberhalb dieser Normwerte. Auch die Studienlage belegt eindeutig eine Hirndruckerhöhung bei Verwendung kristalloider im Gegensatz zu kolloidalen Lösungen, wobei prinzipiell auch Kolloide zu einem erhöhten Hirndruck führen können (Qureshi et Suarez 2000, Anderson et al. 1997).

Doch der ICP ist nicht alleine entscheidend. Eine Arbeitsgruppe fand heraus, dass die Orientierung der Therapie am  $P_{btO_2}$  anstelle von ICP/ CPP zu einer Reduzierung der Mortalität und damit zu besseren Langzeitergebnissen führte (Narotam et al. 2009). Somit scheint es sinnvoller, die Oxygenierung des Gewebes selbst zu beachten als die Faktoren, die nur indirekt an der Oxygenierung beteiligt sind. Auch wurde dem  $P_{btO_2}$  eine starke Bedeutung für das Outcome bei Kopfverletzungen zugemessen (Low 2009, Maloney-Wilensky et al. 2009, Valadka et al. 1998). Da schon ein kurzer Sauerstoffmangel in den Zellen des Gehirns zu einem nachhaltigen Schaden führen kann, scheint es angebracht, die Oxygenierung nicht nur anhand ihres Absolutwertes zu beurteilen, sondern auch bezüglich der Geschwindigkeit ihres Anstiegs. Zwar war der absolut erreichte  $P_{btO_2}$  in der Flüssigkeits-Gruppe höher, doch das Baseline-Niveau wurde in beiden Gruppen nicht nur erreicht, sondern deutlich überschritten. Somit kann man die Oxygenierung

in beiden Gruppen als ausreichend bezeichnen. Die Zeit zum Erreichen bzw. Überschreiten des Baseline-Wertes betrug jedoch in der Flüssigkeits-Gruppe 10 Minuten, in der Noradrenalin-Gruppe nur 2 Minuten. In der Klinikphase wurde der  $\text{FiO}_2$  auf 0,5 reduziert. Dies erklärt wohl den Abfall des  $\text{PbtO}_2$  zum Zeitpunkt 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung in beiden Gruppen, während im Vergleich der beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied bestand.

Leider ist die Messung des  $\text{PbtO}_2$  invasiv und daher nicht bei jedem Patienten möglich, im präklinischen Setting beispielsweise nicht praktikabel. Die Nah-Infrarot-Spektroskopie kann womöglich diese Lücke füllen. Kürzlich wurde sie erfolgreich bei der Behandlung von Kriegsverletzten im Irak eingesetzt und scheint relevante Aussagen treffen zu können (Beilman et Blondet 2009). In der vorliegenden Untersuchung unterschied sich der TOI in beiden Gruppen zu den Vergleichszeitpunkten nicht signifikant, er war zwar in der Flüssigkeits-Gruppe nach 10 Minuten Therapie etwas höher als in der Noradrenalin-Gruppe, verhielt sich jedoch, da er auch zu Ausgangsbedingungen höher war, in beiden Gruppen analog. Dies verwundert etwas, da in einer Arbeit festgestellt wurde, dass NIRO-Messungen mit invasiven hämodynamischen Messungen korrelieren (Mulier et al. 2008) und der MAP in der Noradrenalin-Gruppe höher war. Des Weiteren sollen sich Änderungen der Oxygenierung mittels NIRO-Messungen sogar schneller erkennen lassen als in der herkömmlichen Puls-Oxymetrie (Tobias 2008), wobei die Puls-Oxymetrie selbst keine Aussagen über die zerebrale sondern lediglich über die periphere Oxygenierung treffen kann. Insbesondere die Ergebnisse des  $\text{PbtO}_2$  würden daher günstigere Werte für die Noradrenalin-Gruppe zumindest kurzfristig auch beim TOI erwarten lassen.

Allerdings wird der TOI auch durch andere Variablen, wie z.B. den  $\text{etCO}_2$ , den Blutdruck und das zerebrale Blutvolumen beeinflusst (Tisdall et al. 2009). Möglicherweise war der Effekt des Noradrenalin-Bolus nach 10 Minuten schon so weit abgeklungen, dass er sich im TOI, der schnell auf Änderungen reagiert, nicht mehr nachweisen ließ.

Da der BFI ja nur intraindividuell und nicht interindividuell vergleichbar ist kann man zur Beurteilung den  $\text{BFI}\%$  heranziehen. Hier fiel auf, dass zum Zeitpunkt des Beginns der Therapiephase der  $\text{BFI}\%$  in der Noradrenalin-Gruppe etwas niedriger war. Der Anstieg 10 Minuten nach Therapiebeginn war dagegen in der Noradrenalin-Gruppe größer, allerdings ohne statistische Signifikanz, auch wenn der absolute Wert in der Flüssigkeits-Gruppe höher war. Die Therapie mit Small Volume Resuscitation und Noradrenalin vermochte offenbar den zerebralen Blutfluss schneller zu steigern als die reine Volumentherapie. Bei der nächsten Messung, 10 Minuten nach chirurgischer Blutstillung, wies dagegen die Flüssigkeits-Gruppe einen höheren BFI auf, der fast

beim Doppelten des Ausgangswertes lag. Auch in der Noradrenalin-Gruppe war der BFI% um 26% höher als zu Ausgangsbedingungen. Am ehesten folgte der BFI als Maß der zerebralen Perfusion hier dem verbesserten Herzminutenvolumen.

## 5.4 Weiterführende Überlegungen

Die Kontroverse um die Art und den Zeitpunkt der Volumentherapie wurde bereits in der Einleitung angesprochen (siehe 1.5).

Von großer Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen kontrolliertem und unkontrolliertem hämorrhagischen Schock. Bei einer kontrollierten Blutungssituation ist die forcierte Volumengabe unstrittig (H. A. Adams 2005). Für den unkontrollierten hämorrhagischen Schock dagegen gehen die Empfehlungen mehrheitlich in Richtung einer vorsichtigen Volumengabe. So wies eine Arbeitsgruppe in Versuchen mit Ratten einen Vorteil im Überleben sowie eine verminderte Apoptose viszeraler Organe nach, wenn die Tiere nach dem Prinzip der permissiven Hypotension (MAP bei 40 mmHg) anstelle der aggressiven Volumentherapie behandelt wurden (Lu et al. 2005, Lu et al. 2007). Bei Verwendung von hypertonen Flüssigkeiten kommt es weiterhin zu einer verminderten Lungenschädigung im Sinne von Lungenödem und letztendlich der sogenannten Schocklunge (Zhao et al. 2009).

Bezüglich der Art des Volumenersatzes beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock scheinen Kolloide vorteilhaft zu sein. Eine Studie an Hunden zeigte, dass die Verwendung von Hydroxyethylstärke im Vergleich zu Ringer-Laktat zu einer höheren Sauerstoffversorgung und einem niedrigeren Serum-Laktat führte (Friedman et al. 2003). Der niedrigere Laktat-Spiegel jedoch fand sich in dieser Untersuchung nicht bestätigt, da er in der Noradrenalin-Gruppe zu den meisten Zeitpunkten oberhalb der Werte der Flüssigkeits-Gruppe lag. Allerdings unterliegt der Laktat-Wert vielen Einflüssen und ist bei einem derartigen Trauma erwartungsgemäß stark erhöht. Änderungen im Verlauf können nicht nur auf einen bestimmten Einflussfaktor zurückgeführt werden und sollten daher als absolute Werte nicht überbewertet werden (Kaplan et al. 2008, Knichwitz 2002, James et al. 1999).

Dem gegenüber steht das Ergebnis einer Untersuchung an Schweinen zum Vergleich von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock, in der zwar der Volumeneffekt des HES erwartungsgemäß höher war, die unkontrollierte Blutung jedoch weiter zunahm, während sie in der Gruppe bei Einsatz von Kristalloiden reduziert wurde (Zaar et al. 2009).

Bezüglich der Small Volume Resuscitation konnte die Verwendung einer hypertonen Lösung im Vergleich zu Ringer-Laktat außer einer verbesserten Hämodynamik auch einen positiven Einfluss auf die Immunantwort und eine Verminderung von End-Organ-Schäden zeigen (Vincenzi et al. 2009).



Dass in der vorliegenden Untersuchung in der Noradrenalin-Gruppe Hämodynamik und zerebrale Oxygenierung im Vergleich zur Flüssigkeits-Gruppe nicht signifikant schlechter waren, der Hämoglobin-Wert bei Therapiebeginn aber signifikant höher war, legt den Schluss nahe, dass eine zurückhaltende Volumentherapie im Sinne der Small Volume Resuscitation beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock vorteilhaft sein könnte.

## 5.5 Einschränkungen

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen sich nicht uneingeschränkt auf eine Trauma-Situation beim Menschen übertragen.

Die Tiere waren zum Zeitpunkt des Traumas in Narkose, also unter dem Einfluss von Medikamenten, die einen Einfluss auf Hirnfunktionen sowie den Kreislauf haben. Ob und in welchem Maße dies Auswirkungen auf die Ergebnisse hat, ist schwer abzuschätzen, muss aber bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Im dritten Versuchsabschnitt, der Klinikphase, wurden nicht alle Therapieoptionen angewendet, die im Schockraum eines Krankenhauses tatsächlich zur Verfügung stehen, wie z.B. der Einsatz von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasma oder Gerinnungsfaktoren, bei dieser Schwere eines Traumas normalerweise das Routinevorgehen wäre.

Obwohl das Schwein als Versuchstier gut mit dem Menschen verglichen werden kann, sind Spezies-spezifische Abweichungen selbstverständlich nicht auszuschließen.

Die Messung des BFI wäre sicher noch an anderen Zeitpunkten interessant gewesen, unterliegt jedoch einer Einschränkung. Da zur Messung ein Farbstoff (ICG) injiziert werden muss, kann die Messung nicht beliebig oft und beliebig schnell hintereinander durchgeführt werden. Um verwertbare Ergebnisse zu erhalten, muss die Konzentration im Blut vor erneuter Injektion wieder abgefallen sein, was zum einen von der Kreislaufsituation, von der verstrichenen Zeit und der Leberfunktion bzw. Leberperfusion abhängig ist, da ICG hepatisch eliminiert wird.

## 6. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen den Schluss nahe, dass im unkontrollierten hämorrhagischen Schock die kombinierte Therapie mit Noradrenalin und einer Small Volume Resuscitation gegenüber der aggressiven Volumentherapie allein für einen kurzen Zeitraum eine sinnvolle Alternative sein kann. In der Therapiephase wies die Noradrenalin-Gruppe einen tendenziell schnelleren Anstieg von relevanten hämodynamischen Parametern und der zerebralen Oxygenierung auf. Die Unterschiede waren zwar nur an einigen Zeitpunkten statistisch signifikant, was wahrscheinlich zum Teil durch die geringe Gruppengröße erklärt werden kann. Jedoch bleibt festzuhalten, dass sich trotz geringer Volumenzufuhr die Kreislaufsituation und die zerebrale Oxygenierung auf zumindest gleichem Niveau mit der Flüssigkeits-Gruppe befanden. Die Besserung der zerebralen Oxygenierung hatte bei Small Volume Resuscitation keine nennenswerte Erhöhung des Hirndrucks zur Folge.

Die Small Volume Resuscitation schien auch einen günstigen Effekt auf die unkontrollierte Blutung zu haben, da sich die Hämoglobinkonzentration hier signifikant höher zeigte, und das auch unter und nach einer im Verlauf begonnenen Volumentherapie mit Kristalloiden.

Nach einer Small Volume Resuscitation muss sich allerdings eine weitere Flüssigkeitssubstitution anschließen, insbesondere bei längeren Versorgungs- und Transportzeiten. Letztlich muss bis zur endgültigen Versorgung der Blutung in der Klinik ein Kompromiss zwischen Volumensubstitution einerseits und den daraus resultierenden Effekten (Verdünnung, Koagulopathie, Hirndruck-Anstieg) andererseits getroffen werden.

Insgesamt stellt sich die Therapie mit Noradrenalin und Small Volume Resuscitation beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock als durchaus erfolgversprechend dar, wenn man anschließend eine adäquate Versorgung in der Klinik voraussetzt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Ergebnisse zu verifizieren und um beispielsweise den Gerinnungsstatus oder den Effekt mehrerer Noradrenalin-Bolus-Gaben sowie anderer Noradrenalin-Dosierungen zu klären.

## 7. Zusammenfassung

Das Trauma liegt nach wie vor an der Spitze der Todesursachen von Menschen unter 45 Jahren. Viele Patienten versterben auf dem Transport in die Klinik oder sind beim Eintreffen in der Klinik nicht mehr therapierbar. Dies gilt insbesondere für am Unfallort nicht stillbare Blutungen. Ziel der Studie war es, zwei Therapieansätze im unkontrollierten hämorrhagischen Schock zu vergleichen.

Dazu wurde bei 14 Schweinen in Allgemeinanästhesie eine Leberverletzung induziert. Bei Beginn der dekompenzierten Schockphase wurden die Tiere in zwei Gruppen randomisiert und eine Gruppe (Flüssigkeits-Gruppe, n = 8) für 30 Minuten mit aggressiver Volumetherapie behandelt (Ringer-Laktat 40ml/kg Körpergewicht und Voluven 130/0,4 20 ml/kg Körpergewicht), die andere Gruppe (Noradrenalin-Gruppe, n = 6) mit Small Volume Resuscitation und Noradrenalin (Noradrenalin 500 µg als Bolus, danach 60 µg/kg Körpergewicht/h und HyperHAES als Bolusinfusion 4 ml/kg Körpergewicht in 2 Minuten). Nach 30 Minuten Therapiephase erfolgte eine Kompression der Inzision und damit eine Blutstillung sowie eine gruppenunabhängige Volumensubstitution mit kristalloiden und kollidalen Infusionslösungen. Zu bestimmten Zeitpunkten wurden hämodynamische (MAP, HR, ZVD, CO, etCO<sub>2</sub>) und zerebrale (ICP, CPP, PbtO<sub>2</sub>, BFI, TOI) Daten protokolliert sowie Blutgasanalysen durchgeführt (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Hb, pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, Laktat).

In der Noradrenalin-Gruppe konnte in den ersten Minuten ein signifikant höheres HZV beobachtet werden, die übrigen hämodynamischen und die zerebralen Parameter zeigten ein vergleichbares Verhalten ohne signifikante Unterschiede. Nach 20-30 Minuten zeigte die Flüssigkeits-Gruppe in einigen Variablen (MAP, ZVD, Herzzeitvolumen, PbtO<sub>2</sub>) höhere Werte, aber ebenfalls ohne Signifikanz. Ein signifikanter Unterschied bestand in der Hämoglobinkonzentration, diese war in der Noradrenalin-Gruppe ab 20 Minuten nach Therapiebeginn kontinuierlich signifikant höher. Der TOI und der BFI waren in beiden Gruppen vergleichbar, allerdings konnte in der Flüssigkeits-Gruppe ein klinisch relevanter Anstieg des Hirndrucks registriert werden, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Insgesamt war in der Noradrenalin-Gruppe eine schnellere Stabilisierung der relevanten Variablen erkennbar, wenngleich mittelfristig in der Flüssigkeits-Gruppe bei manchen Variablen höhere absolute Werte erreicht wurden.

Die Kombination aus Small Volume Resuscitation und Noradrenalin kann beim unkontrollierten hämorrhagischen Schock eine vergleichbare Stabilisierung des Kreislaufs und der zerebralen

Oxygenierung erreichen, in der Noradrenalin-Gruppe gelingt dies ohne Entwicklung eines klinisch relevanten Hirndrucks. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Ergebnisse zu verifizieren und um andere Noradrenalin-Dosierungen zu untersuchen.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon	HR	Herzfrequenz
ANP	Atriales natriuretisches Peptid	HZV	Herzzeitvolumen
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrom	ICG	Indocyanin Grün
BFI	Blutfluss Index	ICP	Intrazerebraler Druck
CBF	Zerebraler Blutfluss	MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
CO	Cardiac Output	NA	Noradrenalin
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck	PAP	Pulmonalarterieller Druck
etCO <sub>2</sub>	Endexpiratorischer CO <sub>2</sub> Partialdruck	PbtO <sub>2</sub>	Hirngewebs-sauerstoffpartialdruck
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration	PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
FR	Fluid Resuscitation	SEM	Mittelwert ± Standardfehler
HES	Hydroxyethylstärke	TOI	Tissue Oxygenation Index
		ZVD	Zentralvenöser Druck

## 9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 9.1 Abbildungen

Abbildung 1: Monitor mit Darstellung von wichtigen Variablen bzgl. Kreislauf, Beatmung, Hirndruck und Temperatur .....	22
Abbildung 2: Die Kopfpräparation mit dem Introducer in situ.....	24
Abbildung 3: Das ABL System 615 zur Durchführung der Blutgasanalysen.....	28
Abbildung 4: Messmodule des Licox® Systems. ICP-Modul (links) sowie Modul zur Temperatur- und PbtO <sub>2</sub> -Messung (rechts) .....	30
Abbildung 5: Der NIRO 300 Monitor .....	32
Abbildung 6: Der rechte Leberlappen nach der Inzision .....	34
Abbildung 7: Versuchsprotokoll .....	30
Abbildung 8: Verlauf der Hämoglobinkonzentration .....	42
Abbildung 9: Verlauf des BFI.....	43
Abbildung 10: Verlauf des Hirngewebssauerstoffpartialdrucks .....	45
Abbildung 11: Verlauf des intrazerebralen Drucks.....	46
Abbildung 12: Überleben .....	47

## 9.2 Tabellen

Tabelle 1: Hämodynamische Daten .....	39
Tabelle 2: MAP und HZV im kurzfristigen Verlauf .....	39
Tabelle 3: Arterielle Blutgasanalyse .....	41
Tabelle 4: NIRO-Daten.....	43
Tabelle 5: Zerebrale Daten .....	44



## 10. Literatur

1. Adams H. A. (2005): Hypovolämischer Schock, Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI – Teil II. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 46, 111–24.
2. Almond GW (1997): Research applications using pigs. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 12, 707–16.
3. Anderson JT, Wisner DH, Sullivan PE, et al. (1997): Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: short- and long-term effects. *The Journal of trauma*. 42, 592-600; discussion 600-1.
4. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D (2000): Epidemiologie des Schwerverletzten Eine prospektive Erfassung der präklinischen und klinischen Versorgung. *Der Unfallchirurg*. 103, 355–63.
5. Bardt TF, Unterberg AW, Härtl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR (1998): Monitoring of brain tissue PO<sub>2</sub> in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir. Suppl*. 71, 153–6.
6. Beilman GJ, Blondet JJ (2009): Near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygen saturation in battlefield injuries: a case series report. *World journal of emergency surgery : WJES*. 4, 25.
7. Bein B, Meybohm P, Cavus E, et al. (2006): A comparison of transcranial Doppler with near infrared spectroscopy and indocyanine green during hemorrhagic shock: a prospective experimental study. *Critical care (London, England)*. 10, R18.
8. Bernhard M, Helm M, Aul A, Gries A (2004): Präklinisches Management des Polytraumas. *Der Anaesthesist*. 53, 887-902; quiz 903-4.
9. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, et al. (1994): Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N. Engl. J. Med*. 331, 1105–9.
10. Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Slavin KV (2009): Near infrared technology in neuroscience: past, present and future. *Neurol. Res*. 31, 605–14.
11. Chiara O, Pelosi P, Brazzi L, et al. (2003): Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran, and hypertonic saline solutions. *Crit. Care Med*. 31, 1915–22.

12. Dings J, Jäger A, Meixensberger J, Roosen K (1998): Brain tissue pO<sub>2</sub> and outcome after severe head injury. *Neurol. Res.* 20 Suppl 1, S71-5.
13. Dinzelbacher P (2000): *Mensch und Tier in der Geschichte Europas*. Kröner, Stuttgart.
14. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. (2009): Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Critical care (London, England)*. 13, R92.
15. Duschek S, Schandry R (2007): Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin. Auton. Res.* 17, 69–76.
16. Ferreira ELA, Terzi RGG, Silva WA, Moraes AC de (2005): Early colloid replacement therapy in a near-fatal model of hemorrhagic shock. *Anesth. Analg.* 101, 1785–91.
17. Fowler R, Pepe PE (2002): Fluid resuscitation of the patient with major trauma. *Current opinion in anaesthesiology*. 15, 173–8.
18. Fresenius M, Heck M (2011): *Repetitorium Intensivmedizin, Vorbereitung auf die Prüfung "Intensivmedizin"*. Springer Berlin.
19. Friedman Z, Berkenstadt H, Preisman S, Perel A (2003): A comparison of lactated ringer's solution to hydroxyethyl starch 6% in a model of severe hemorrhagic shock and continuous bleeding in dogs. *Anesth. Analg.* 96, 39-45, table of contents.
20. Hai SA (2004): Permissive hypotensive resuscitation--an evolving concept in trauma. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 54, 434–6.
21. Hallbach J (2006): *Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg*. Thieme, Stuttgart.
22. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE (1990): Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci.* 40, 293–8.
23. Hastings AB, White FC, Sanders TM, Bloor CM (1982): Comparative physiological responses to exercise stress. *J Appl Physiol.* 52, 1077–83.
24. Heck M, Fresenius M (2010): *Repetitorium Anästhesiologie, Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*. 6th ed. Springer-Verlag, Berlin.
25. Hirshberg A, Hoyt DB, Mattox KL (2006): Timing of fluid resuscitation shapes the hemodynamic response to uncontrolled hemorrhage: analysis using dynamic modeling. *The Journal of trauma*. 60, 1221–7.

- 26.** Idris AH, Becker LB, Ornato JP, et al. (1996): Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. *Circulation*. 94, 2324–36.
- 27.** James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE (1999): Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 354, 505–8.
- 28.** Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM (2009): The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit. Care Med*. 37, 1961–6.
- 29.** Johnston AJ, Steiner LA, Gupta AK, Menon DK (2003): Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *British journal of anaesthesia*. 90, 774–86.
- 30.** Kaplan LJ, Kellum JA (2008): Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock*. 29, 662–6.
- 31.** Kauvar DS, Wade CE (2005): The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Critical care (London, England)*. 9 Suppl 5, S1-9.
- 32.** Knichwitz G (2002): Kann die Laktatkonzentration immer als Hypoxiemarker interpretiert werden? *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 37, 352–6.
- 33.** Kovách AG (1970): The function of the central nervous system after haemorrhage. *Journal of clinical pathology. Supplement (Royal College of Pathologists)*. 4, 202–12.
- 34.** Kramme R (2011): *Medizintechnik, Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. 4th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- 35.** Krismer AC, Dünser MW, Lindner KH, et al. (2006): Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and different shock states: a review of the literature. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 6, 51–68.
- 36.** Kroppenstedt S, Thomale U, Griebenow M, et al. (2003): Effects of early and late intravenous norepinephrine infusion on cerebral perfusion, microcirculation, brain-tissue oxygenation, and edema formation in brain-injured rats. *Crit. Care Med*. 31, 2211–21.

37. Kwan I, Bunn F, Roberts I (2003): Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. Cochrane database of systematic reviews (Online), CD002245.
38. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM (1994): Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke*. 25, 1985–8.
39. Lefering R (2008 Oct 1): Das schwere Trauma. *Notfall + Rettungsmedizin*. 11, 373–6.
40. Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE (2009): Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience and biobehavioral reviews*.
41. Löscher W. M (1993): Sind die Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbar? *Dtsch Med Wschr*. 118, 1254–63.
42. Low D (2009): Prediction of Outcome Utilizing Both Physiological and Biochemical parameters in Severe Head Injury. *J. Neurotrauma*.
43. Lu Y, Cai X, Gu L, Wang Q, Bao D (2005): Effects of different means of fluid resuscitation on apoptosis of visceral organs in rats with hemorrhagic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 85, 1252–6.
44. Lu Y, Cai X, Gu L, Wang Q, Huang W, Bao D (2007): Experimental study of controlled fluid resuscitation in the treatment of severe and uncontrolled hemorrhagic shock. *The Journal of trauma*. 63, 798–804.
45. Lübbers DW (1977): The significance of the local oxygen pressure and of the PO<sub>2</sub> histogram for the evaluation of the state of oxygen supply to various organs. *Prakt Anaesth*. 12, 184–93.
46. Maloney-Wilensky E, Gracias V, Itkin A, et al. (2009): Brain tissue oxygen and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic review. *Crit. Care Med*. 37, 2057–63.
47. Meybohm P, Renner J, Boening A, et al. (2007): Impact of norepinephrine and fluid on cerebral oxygenation in experimental hemorrhagic shock. *Pediatr. Res*. 62, 440–4.
48. Mock CN, Jurkovich GJ, Amon-Kotei D, Arreola-Risa C, Maier RV (1998): Trauma mortality patterns in three nations at different economic levels: implications for global trauma system development. *The Journal of trauma*. 44, 804-12; discussion 812-4.

49. Morales D, Madigan J, Cullinane S, et al. (1999): Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 100, 226–9.
50. Mulier KE, Skarda DE, Taylor JH, et al. (2008): Near-infrared spectroscopy in patients with severe sepsis: correlation with invasive hemodynamic measurements. *Surgical infections*. 9, 515–9.
51. Müllner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G (2004): Vasopressors for shock. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD003709.
52. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F (2008): Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatric anaesthesia*. 18, 160–6.
53. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N (2009): Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J. Neurosurg*.
54. Nouria S, Elatrous S, Dimassi S, et al. (2005): Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med*. 33, 2339–43.
55. Perel P, Roberts I (2007): Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, CD000567.
56. Poloujadoff M, Borron SW, Amathieu R, et al. (2007): Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 107, 591–6.
57. Qureshi AI, Suarez JI (2000): Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit. Care Med*. 28, 3301–13.
58. Reinert M, Barth A, Rothen HU, Schaller B, Takala J, Seiler RW (2003): Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate and glucose in patients with severe head injury. *Acta neurochirurgica*. 145, 341-9; discussion 349-50.
59. Riddez L, Boström L, Hahn R (1999): More precise indications for fluid therapy during transportation to hospital are required. *Lakartidningen*. 96, 3896–8.
60. Riddez L, Drobin D, Sjöstrand F, Svensén C, Hahn RG (2002): Lower dose of hypertonic saline dextran reduces the risk of lethal rebleeding in uncontrolled hemorrhage. *Shock*. 17, 377–82.

61. Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LAC, et al. (2010): Potassium in hemorrhagic shock: a potential marker of tissue hypoxia. *J Trauma*. 68, 1335–41.
62. Sampalis JS, Tamim H, Denis R, et al. (1997): Ineffectiveness of on-site intravenous lines: is prehospital time the culprit? *The Journal of trauma*. 43, 608-15; discussion 615-7.
63. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. (2007): Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical care (London, England)*. 11, R17.
64. Stern SA (2001): Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Current opinion in critical care*. 7, 422–30.
65. Striebel HW (2010): *Die Anästhesie, Grundlagen und Praxis*. 2nd ed. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, s.l.
66. Tisdall MM, Taylor C, Tachtsidis I, Leung TS, Elwell CE, Smith M (2009): The effect on cerebral tissue oxygenation index of changes in the concentrations of inspired oxygen and end-tidal carbon dioxide in healthy adult volunteers. *Anesth. Analg.* 109, 906–13.
67. Tobias JD (2008): Cerebral oximetry monitoring with near infrared spectroscopy detects alterations in oxygenation before pulse oximetry. *Journal of intensive care medicine*. 23, 384–8.
68. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS (1998): Relationship of brain tissue PO<sub>2</sub> to outcome after severe head injury. *Crit. Care Med.* 26, 1576–81.
69. van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T, van Aken-Reinhart-Zimpfer-Welte (2007): *Intensivmedizin, 495 Tabellen*. 2nd ed. Thieme, Stuttgart.
70. Vincenzi R, Cepeda LA, Pirani WM, Sannomyia P, Rocha-E-Silva M, Cruz RJ (2009): Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock. *Am. J. Surg.* 198, 407–14.
71. Zaar M, Lauritzen B, Secher NH, et al. (2009): Initial administration of hydroxyethyl starch vs lactated Ringer after liver trauma in the pig. *British journal of anaesthesia*. 102, 221–6.
72. Zakaria ER, Tsakadze NL, Garrison RN (2006): Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 140, 579-87; discussion 587-8.

**73.** Zhao W, Gao J, Shi Y, Xu S (2009): Effects of different fluid resuscitation regimes on lung injury and expression of pulmonary aquaporin 1 and aquaporin 5 in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Chinese critical care medicine*. 21, 282-5.

## 11. Lebenslauf

### PERSÖNLICHE ANGABEN:

---

- Familienstand: verheiratet
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geburtsdatum: 18.11.1980
- Geburtsort: Esslingen a. N.
- Eltern: Dieter Puntschuh, ehem. Lehrer  
Ute Puntschuh, geb. Pailer, Lehrerin

### AUSBILDUNG

---

1987 – 1991	Grundschule	Hebelschule Gaggenau
1991 – 2000	Gymnasium	Goethe-Gymnasium Gaggenau
2001 – 2002	Studium (Wirtschaftsinformatik)	Universität Mannheim
2002 – 2005	Studium (Medizin)	Martin-Luther-Universität Halle
2005 – 2009	Studium (Medizin)	Christian-Albrechts-Universität Kiel

#### *Abschlüsse*

- Abitur 2000
- Staatsexamen Medizin 2009

### BERUFLICHE LAUFBAHN

---

10/2009 – 01/2011:	Assistenzarzt Innere Medizin (Kardiologie) am Klinikum Uelzen
02/2011 – 11/2011:	Assistenzarzt Medizin am St. Claraspital Basel
Seit 02/2012:	Assistenzarzt Medizin am Universitätsspital Basel