

**Sauerstoff-Defizit kontrollierter hämorrhagischer
Schock – Etablierung eines Modells am
akut instrumentierten Hausschwein**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

Vorgelegt von
Alexander Gehring
geb. in Marburg an der Lahn

Betreut von
Dr. med. habil. Jan P. Roesner

Rostock, den 20.02.2010

urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0131-3

**Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock:
Prof. Dr. med. Reisinger**

- 1. Gutachter: PD. Dr. med. habil. Jan P. Roesner**
Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie
Universitätsklinikum Rostock
Schillingallee Rostock
18055 Rostock
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski, FRCA**
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
- 3. Gutachter: PD. Dr. C.M. Bünger**
Stellvertr. Leiter Arbeitsbereich Gefäßchirurgie
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Abt. für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Rostock
Schillingallee Rostock
18055 Rostock

Eröffnung des Verfahrens: 02.03.2010

Eingang der Gutachten: 09.06.2010

Verteidigung: 04.08.2010

Inhaltsverzeichnis

1.	<i>EINLEITUNG</i>	6
1.1	Vorwort	6
1.2	Hypovolämischer und hämorrhagischer Schock	9
1.2.1	Definition und Formen	9
1.2.2	Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks	10
1.2.3	Ischämie/ Reperfusions-Schaden	14
1.2.4	Multiorganversagen	16
1.2.5	Organmanifestation des Schocks	17
1.2.5.1	Lunge	18
1.2.5.2	Niere	18
1.2.5.3	Leber	19
1.2.5.4	Darm	19
1.2.5.5	Herz	19
1.2.5.6	Gehirn	20
1.2.6	Therapie des Schocks	20
1.3	Experimentelle Modelle des hämorrhagischen Schocks	21
1.3.1	Die traditionellen Modelle (Modifiziert nach Deitch 1998 [15])	21
1.3.2	Ein zusätzliches Hämorrhagiemodell mit perfusionsbezogenem Endpunkt	24
2.	<i>MATERIAL UND METHODEN</i>	26
2.1	Material	26
2.1.1	Versuchsgenehmigung	26
2.1.2	Versuchstiere	26
2.1.3	Anästhesie	27
2.1.3.1	Prämedikation und Narkose	27
2.1.3.2	Beatmung	27
2.1.3.3	Basisflüssigkeitszufuhr	27
2.1.4	Präparation	28
2.1.4.1	Vena jugularis interna links	28
2.1.4.2	Vena jugularis interna rechts	29
2.1.4.3	Arteria femoralis dextra/sinistra	30
2.2	Messmethoden	30
2.2.1	Indirekte Kalorimetrie	30
2.2.2	Hämodynamik	33
2.2.3	EKG und Herzfrequenz	33
2.2.4	Herzzeitvolumen (HZV)	33
2.2.5	Intravasale Druckmessung	34
2.2.6	Blutgase und Blutbild	34
2.2.7	Klinische Chemie	34
2.2.8	Endotoxinbestimmung	35
2.2.9	Neurological Deficit Scores (NDS) für Schweine	35
2.3	Studienprotokoll des Sauerstoffdefizits und hämorrhagischen Schocks	36
2.4	Statistik	39

3.	<i>ERGEBNISSE</i>	40
3.1	Hämodynamik.....	40
3.2	Blutgasanalysen.....	42
3.3	Korrelationen	43
3.4	Inflammationsparameter	44
3.5	Neurologisches Outcome	46
3.6	Lunge	48
3.7	Herz.....	48
3.8	Leber	48
3.9	Niere	49
3.10	Pankreas	49
3.11	Weitere Plasmaparameter.....	49
4.	<i>DISKUSSION</i>	50
4.1	Methodikdiskussion	50
4.1.1	Das Schwein als Versuchstier für die Herz-Kreislauf-Forschung.....	50
4.1.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	51
4.1.3	Alter	51
4.1.4	Anästhesie.....	52
4.1.5	Heparin.....	52
4.1.6	PiCCO (pulse-induced contour cardiac output)	52
4.1.7	Tiermodelle.....	53
4.1.7.1	Vor-/Nachteile der klassischen hämorrhagischen Schockmodelle.....	53
4.1.7.2	Perfusionsbezogene Hämorrhagiemodelle (O ₂ D und Korrelate)	55
4.1.7.3	Beschränkungen der Tiermodelle	58
4.2	Ergebnisdiskussion	59
4.2.1	Hämodynamik.....	59
4.2.2	Blutgasanalyse	60
4.2.3	Hämoglobin/ Hämatokrit/ entnommene Blutmenge	61
4.2.4	Minderperfusion/ Stress	61
4.2.4.1	Laktat	61
4.2.4.2	Basenüberschuss (base excess, BE)	62
4.2.5	Inflammatorische Antwort	62
4.2.5.1	TnF-α	63
4.2.5.2	IL-6	64
4.2.5.3	IL-10	65
4.2.6	Organschaden.....	65
4.2.6.1	Herz.....	65
4.2.6.2	Lunge	66
4.2.6.3	Leber	67
4.2.6.4	Niere.....	67
4.2.6.5	Darm	68
4.2.6.6	Neurologisches System: S100 B und neurological deficit score	69
4.2.7	Letalität	70
4.2.8	Vergleich Rixenarbeit	70
4.2.9	Bewertung der Methode.....	72
4.3	Schlussfolgerung	73
5.	<i>ZUSAMMENFASSUNG</i>	74
6.	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	76

7.	<i>ANHANG</i>	95
7.1	Abbildungsverzeichnis	95
7.2	Tabellenverzeichnis	96
7.3	Abkürzungsverzeichnis	97
7.4	Danksagung	100
7.5	Selbständigkeitserklärung	101
7.6	Lebenslauf	102
7.7	Thesen zur Dissertation	103

1. Einleitung

1.1 Vorwort

Jährlich ereignen sich in der BRD 7-8 Mio. Unfälle [1]. Davon gab es im Jahre 2003 354.534 Unfälle mit Personenschaden. 6.613 Personen kamen hierbei zu Tode und 462.170 Menschen wurden dabei verletzt [2]. Somit reihen sich Traumata an die 3. Stelle in der Todesursachenstatistik nach Krebserkrankungen und Herzerkrankungen ein [3].

Zwar konnte die Letalität von schwerverletzten Patienten in den letzten 20 Jahren durch entscheidende Fortschritte in der Medizin deutlich gesenkt werden, trotzdem ist die Verletzung einschließlich der Unfälle bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 25 Jahren immer noch die Haupttodesursache. Bei Männern dieser Altersgruppe verursachen sie knapp 70 Prozent, bei Frauen fast 50 Prozent der Todesfälle [4]. Bis zu 60 % dieser Todesopfer im Straßenverkehr sterben bereits vor dem Erreichen des Krankenhauses, davon etwa ein Drittel am hämorrhagischen Schock und dessen Folgen [5, 6]. Die häufigsten Verletzungen, die innerhalb der ersten Stunden zum Tode führen, sind durch Hämorrhagie und Gehirnverletzungen bedingt [7]. Dabei stellt der traumatisch-hämorrhagische Schock die häufigste Schockform nach Verkehrsunfällen dar. Ursächlich steht hier neben dem ausgeprägten Gewebetrauma der gleichzeitige erhebliche Verlust von Intravasalvolumen im Vordergrund. Die ischämische Schädigung, zusammen mit dem durch die Therapie (Volumengabe, Transfusion, Katecholamintherapie) induzierten postischämischen Reperfusionsschaden, führen nicht selten zum Multiorganversagen (MOV). Das MOV stellt neben der Sepsis die Hauptursache für die hohe Letalität bei dieser Schockform dar [8].

Im Hinblick auf die heute immer noch hohe Letalität, Morbidität und dem enormen menschlichen, medizinischen und finanziellen Aufwand in der Versorgung von Traumapatienten, beruhen Fortschritte in der traumatisch/hämorrhagischen Schockforschung weiterhin auf Studien, die klinisch relevante Tiermodelle nutzen. So können die hämorrhagischen Schockmodelle genutzt werden, um die Pathophysiologie und immunologischen Veränderungen zu verstehen, die über eine erhöhte Infektanfälligkeit zum Multiorganversagen führen können. In den letzten Jahrzehnten entstanden eine Reihe von tierexperimentellen hämorrhagischen Schockmodellen mit

dem Ziel, die schädlichen Prozesse beim Traumapatienten zu verstehen und zu beeinflussen [3, 9]. Mehrere Reviews sind zu diesem Thema veröffentlicht worden [9-14].

In der Literatur werden heute immer noch die drei klassischen traumatisch-hämorrhagischen Schockmodelle beschrieben [15]:

- 1) Unkontrollierte Blutung („uncontrolled-hemorrhage“ Modell)
- 2) Entbluten eines zuvor festgelegten Hämorrhagievolumens in einem zuvor festgelegten Zeitraum („fixed-volume“ Modell)
- 3) Blutverlust bis zu einem bestimmten Blutdruck (bzw. Herz-Zeit-Volumen), der für einen zuvor festgelegten Zeitraum beibehalten wird („fixed-pressure“ Modell“)

Siegel et al. [16] und andere zeigten aber, dass die traditionelle Messung von Stellgrößen wie Blutdruck oder Herzfrequenz nur inadäquat das Ausmaß der zellulären Schädigung widerspiegelt, da diese makrovaskulären, hämodynamischen Variablen von physiologischen Kompensationsmechanismen beeinflusst werden [17]. Deshalb wurde nach dem heutigen Wissensstand über die Pathophysiologie und den Vorstellungen des hämorrhagischen Schocks (HS), welcher sich in der Definition des American College of Surgeons widerspiegelt: „Inadäquate Organperfusion und Gewebeoxygenierung“, ein viertes Schockmodell eingeführt. Dieses Modell gibt besser die Schwere einer hypovolämischen Dekompensation durch die Messung perfusionsbezogener Parameter (Sauerstoffdefizit, Base Excess, Laktat) wider. Dieses „Sauerstoff“-Defizit Hämorrhagiemodell mit dem Endpunkt:

- 4) Blutverlust bis zu einem bestimmten Sauerstoffdefizit in einem zuvor festgelegten Zeitraum, scheint eine zuverlässige Basis für zukünftige Untersuchungen, insbesondere für die Entwicklung besserer pharmakologischer Therapiemöglichkeiten, zu bieten [9, 10, 18].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, das Modell des hämorrhagischen Schocks mit den Variablen Organperfusion und Gewebeoxygenierung (kumulatives (c) Sauerstoffdefizit (O_2D)), zu verbessern. Der cO_2D korreliert gut mit dem zellulären Insult, so dass dieses Modell die Methode der Wahl für das Studium des hämorrhagischen Schocks zu sein scheint.

Frühere Modelle mit O_2D als Endpunkt [9, 18] waren zum Teil im Ablauf kompliziert und aufwendig. Auch zeitraubende Blutprobenerhebungen und Berechnungen

erschwerten die Handhabung. Diese Modelle sind zwar sehr zuverlässig, reflektieren jedoch nicht den genauen O_2D zu einem bestimmten Zeitpunkt. Grund dafür ist eine Verzögerungszeit der O_2D -Werte von bis zu 5-10 min. Dies kann zu Über- bzw. Unterinterpretation der O_2D -Werte von bis zu $10-20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 10 \text{ min}^{-1}$ führen. Durch die Integration des Stoffwechselmonitors Deltatrac[™] II. (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) konnte das Modell des kumulativen Sauerstoffdefizites verbessert werden. Dieses Gerät kann das Sauerstoffangebot, den Sauerstoffverbrauch (VO_2) sowie die CO_2 -Produktion jede Minute bestimmen und ermöglicht somit eine minütliche Berechnung des O_2D .

Ausgestattet mit dieser Technik wurde bei 14 anästhesierten männlichen deutschen Hausschweinen einen cO_2D von $95-120 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ induziert. Danach erfolgte die Resuscitation (Reperfusion) mit dem entnommenen Blut. Anschließend wurden die Schweine vom Respirator geweant, in den Tierstall verlegt und für 72 h nachbeobachtet.

1.2 Hypovolämischer und hämorrhagischer Schock

1.2.1 Definition und Formen

Der hypovolämische Schock wurde von den Mitgliedern der Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAG) „Schock“ der Sektion „Wissenschaft und Forschung“ (SWF) der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI) als Zustand unzureichender Durchblutung vitaler Organe mit konsekutivem Missverhältnis von Sauerstoff-Angebot und -Verbrauch infolge intravasalen Volumenmangels mit kritisch verminderter kardialer Vorlast definiert.

Zu den speziellen Formen des hypovolämischen Schocks zählen der hämorrhagische, hypovolämische, traumatisch-hämorrhagische und der traumatisch-hypovolämische Schock (*Tabelle 1*) [19, 20].

Tabelle 1: Ursachen für die einzelnen Formen des hypovolämischen Schocks [19, 20]

Formen des hypovolämischen Schocks	Ursachen
hämorrhagischer Schock	Äußere Blutungen: - Stichverletzungen, Polytrauma Innere Blutungen: - <i>gastrointestinal:</i> Ösophagusvarizen, Ulkus ventriculi oder duodeni, Magen-/Dickdarmtumoren, Meckel-Divertikel, Hämorrhoidalblutungen - <i>Gynäkologie/Geburtshilfe:</i> Uterusruptur, Placenta praevia, Extrauterin gravidität oder postpartale Uterusatonie - <i>andere:</i> nicht-traumatische Ruptur von Gefäßen, wie z.B. bei einem Aortenaneurysma, Aneurysma spurium oder bei Angiodysplasien, Gefäßarrosionen bei Tumoren oder chronischen Entzündungen, nasopharyngeale Blutungen, Varizenblutungen usw.
hypovolämischer Schock	Äußere Flüssigkeitsverluste: - Hyperthermie, erhöhte Umgebungstemperaturen, profuse Durchfälle, anhaltendes Erbrechen, renale Verluste bei Diabetes insipidus, hyperosmolares, diabetisches Koma, hochdosierte Diuretikatherapie, Polyurie bei akutem Nierenversagen Innere Flüssigkeitsverluste: - Sequestration größerer Flüssigkeitsmengen bei Ileus, Peritonitis, Leberzirrhose und akuter Pankreatitis - bei älteren Menschen inadäquate Flüssigkeitszufuhr wegen mangelndem Durstgefühl
Traumatisch-hämorrhagischer Schock	- außen einwirkende physikalische oder chemische Noxen
Traumatisch-hypovolämischer Schock	- großflächige Verbrennungen oder ausgedehnte Abschürfungen bzw. Verätzungen

1.2.2 Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks [21]

Alle Unterformen des hypovolämischen Schocks haben ein Missverhältnis zwischen O₂-Angebot und -Verbrauch durch den akuten Volumenmangel gemeinsam. Außerdem beeinflussen alle Formen zelluläre metabolische Prozesse, die zum Zelluntergang, Organdysfunktion und MOV führen. Je länger ein Schockzustand dauert, desto ausgeprägter sind die Veränderungen auf zellulärer Ebene [22]. **Abbildung 1** gibt einen Überblick über das Schockgeschehen.

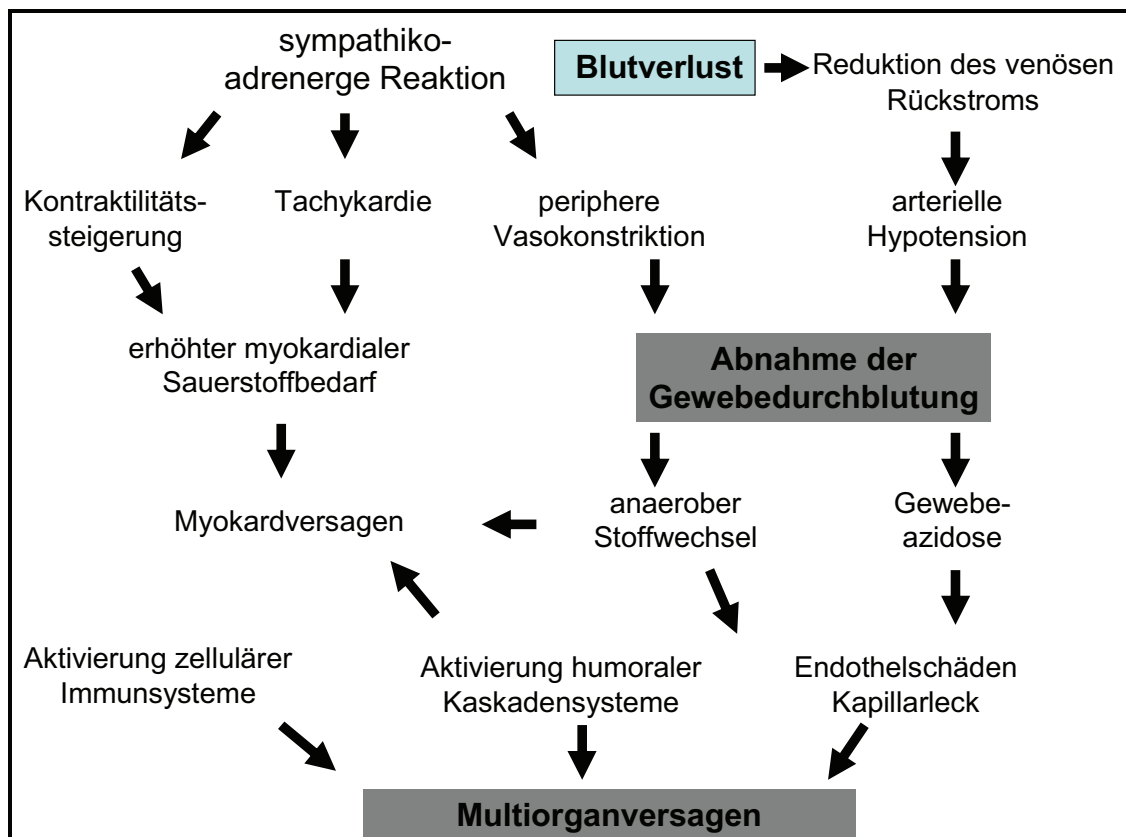


Abbildung 1: Das Schockgeschehen (modifiziert nach [21])

Ein ausreichender arterieller Mitteldruck (MAP) (Normwerte: 70-90 mmHg [23]) ist die entscheidende treibende Kraft für die Perfusion aller Organe und wird unter physiologischen Bedingungen konstant gehalten [24].

Um das Herzzeitvolumen (HZV) konstant zu halten, muss das Produkt von Herzminutenvolumen und totalem peripherem Widerstand optimal aufeinander abgestimmt werden. Ebenso Schlagvolumen und Herzfrequenz mit ihren Determinanten Blutvolumen bzw. venösem Rückstrom. Die sympathoadrenerge Reaktion über β_1 - bzw. α -Adrenorezeptoren stabilisiert das Schlagvolumen (SV), erhöht die Herzfrequenz (HF) und führt zur Vasokonstriktion (Änderung von $1/r^4$) mit Zunahme des totalen peripheren Widerstandes (TPR). Das antidiuretische Hormon (ADH), das

atriale natriuretische Peptid (ANP) und der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus sind an der Regulation des Blutvolumens und der Vasokonstriktion beteiligt. Auf der anderen Seite steht der Gesamtquerschnitt aller Eingangswiderstände der Organe, welche über kleinste Änderungen des Gefäßradius reguliert werden. Diese Mechanismen stellen sicher, dass das O_2 -Angebot jedes einzelnen Organs (Durchblutung x arterieller O_2 -Gehalt) den jeweiligen O_2 -Verbrauch (Durchblutung x arteriovenöse O_2 -Gehalts-Differenz) decken kann.

Kommt es nun zu einer Reduzierung des Blutvolumens (Hypovolämie) und damit zu einem gestörten venösen Rückstrom, folgt eine Abnahme des Schlagvolumens und letztendlich eine Abnahme des HZV. Bei zunächst konstantem peripherem Widerstand sinkt der arterielle Blutdruck. Die daraus bedingten verminderten intravasalen Füllungs- und Druckverhältnisse im venösen Niederdruck- und arteriellen Hochdrucksystem werden vom Körper registriert. Dafür dienen Dehnungs- und Baro- sowie Chemorezeptoren im Bereich des rechten Vorhofes, der pulmonalen Strombahn, dem Aortenbogen und dem Karotissinus. Um diese Situation zu kompensieren, wird eine Reihe von physiologischen Regelkreisen aktiviert wie z. B. die sympathikoadrenerge Reaktion. Damit versucht der Körper dem Absinken des Blutdruckes entgegenzuwirken. Diese neurohumorale Reaktion wird als Zentralisation bezeichnet und sichert über eine Erhöhung des Organwiderstandes und somit eine Durchblutungsabnahme von Haut, Muskulatur, Magen-Darm-Trakt und Niere die Perfusion von sog. Vitalorganen wie Myokard und Gehirn (ZNS). Die Zentralisation dient dem temporären Überleben, aber auf Kosten der Mikrozirkulation anderer Organe. Persistiert diese langfristige Minderperfusion, ist dieser Zustand nicht mit dem Leben zu vereinbaren [21, 24].

Die Kompensationsmechanismen, mit denen der Körper auf die Veränderungen reagiert, lassen sich anhand der Aktivierungszeit und ihrer Wirkdauer in kurz- und mittelfristige Mechanismen unterscheiden [25].

Kurzfristige Mechanismen:

Das Ziel der kurzfristigen Mechanismen ist es, das Gefäßbett auf ein vermindertes intravasales Volumen anzupassen. Diese Mechanismen sind innerhalb von Sekunden wirksam und werden neural und hormonal vermittelt [26]. Die Folge ist eine Umverteilung des HZV von der Haut, Muskulatur, Niere, Splanchnikusgebiet zu den so genannten Vitalorganen Herz und Gehirn. Die Sauerstoffversorgung dieser Organe ist stärker perfusionsabhängig.

Mittelfristige Mechanismen [27]:

Die mittelfristigen Mechanismen verfolgen das Ziel, eine absolute Steigerung bzw. eine Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens innerhalb von Minuten zu bewirken, wobei das Wirkungsmaximum erst nach Stunden eintritt.

Zu diesen Mechanismen zählen die transkapilläre Flüssigkeitsfiltration/-reabsorption und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Als Folge kommt es zur Reabsorption von Flüssigkeit aus Interstitium in den Intravasalraum und zu einer gesteigerten renalen Rückresorption von Natrium, Wasser unter renaler Sekretion von Kalium und Protonen.

Im weiteren Schockverlauf ändert sich aber die Reaktivität der Gefäße. Die Arteriolen erweitern sich (verstärkt durch saure Metaboliten) trotz anhaltender Ausschüttung von Katecholaminen. Jedoch bleibt die postkapilläre Vasokonstriktion erhalten. Folge ist ein Anstieg des hydrostatischen Drucks mit Transsudation von Flüssigkeit aus dem Plasma ins Gewebe [19].

Der Schock dekompensiert, wenn die physiologischen Kompensationsmechanismen das HZV nicht mehr aufrechterhalten können und somit das perfusionsabhängige Sauerstoffangebot sinkt. Nun kann die kombinierte Energiegewinnung aus aerober/ anaerober Glykolyse nicht mehr genügend Energie in Form von Adenosin-Triphosphat (ATP) für wichtige Stoffwechselprozesse liefern.

Das Resultat sind irreversible Gewebeschäden [28], Aktivierung des Immunsystems mit konsekutiver Mediatorfreisetzung (z. B. Zytokine, Sauerstoffradikale), Zerstörung der endothelialen Integrität und Zellfunktionsstörungen, die im Multiorganversagen enden können. Diese komplexe systemische inflammatorische Reaktion (SIRS) kann im Rahmen der beiden traumatischen Schockformen bereits initial durch Freisetzung von Thromboxan und anderer Mediatoren aus dem beschädigten Gewebe initiiert werden [29].

Die Verarmung an ATP bewirkt eine gestörte Membranpermeabilität und gefährdet so H^+ -, Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen-Homöostase. Folge ist ein Kalziumionenanstieg im Mitochondrium. Dies bedingt zusammen mit dem Abbau von ATP und dem damit verbundenen Anstieg an zytosolischen Phosphationen (P_i) eine Öffnung von so genannten "permeability transition-" (PT-) Poren in der mitochondrialen Membran. Durch die Öffnung der PT-Poren kommt es zur weiteren Hydrolyse von ATP. Dies hat den Verlust

der mitochondrialen ATP-Synthese und eine Schwellung der Mitochondrien mit Aufbrechung der Mitochondrienmembran zur Folge.

Eine Reihe von experimentellen Untersuchungen haben ergeben, dass das Schockgeschehen nur dann reversibel ist, wenn die Mitochondrien als Kraftwerke für die Energieversorgung der Zelle ihre Funktion wieder aufnehmen können. Kann dies nicht geschehen resultiert der Zelltod [30].

Alle ischämiebedingten Prozesse haben in der Mikrozirkulation erhebliche Konsequenzen und können das Sauerstoffdefizit durch Beeinträchtigung der Makro- und Mikrozirkulation weiter beeinträchtigen. So führt die Abnahme der intrazellulären ATP-Konzentration zu einer Öffnung ATP-sensitiven K^+ -Kanäle mit Hyperpolarisation der Zellmembran der glatten Gefäßmuskelzellen, wodurch spannungsabhängige Kalziumkanäle blockiert werden. Die Folge ist eine elektromechanische Entkopplung und eine deletäre Vasoplegie [31].

Eine weitere Folge der ischämiebedingten Hypoxie ist die Freisetzung saurer Metaboliten aus anaerobem Stoffwechsel, was zu einer Azidose und letztendlich zum Wirkungsverlust der Katecholamine an präkapillären Sphinktern führt [32].

Die Flüssigkeitsverluste führen zu einer Hämokonzentration, was zu einer generalisierten Aggregation von Thrombozyten und Erythrozyten im Bereich der Mikrozirkulation führt. (Sludge-Phänomen; sludge = Schlamm). Folgen sind die mechanische Obstruktion der Strombahn und eine aufgrund erhöhter Blutviskosität Verlangsamung des Blutstromes [19, 26].

Der Körper reagiert mit einer weiteren Steigerung der sympathikoadrenergen Antwort, um einer weiteren Reduktion des arteriellen Blutdrucks entgegen zu wirken. Die vorliegende Störung der Makrozirkulation bewirkt zwangsläufig auch eine Störung der Mikrozirkulation. Persistiert die Mikrozirkulationsstörung, hat dies im Sinne eines Circulus vitiosus eine weitere Verschlechterung der Makrozirkulation zur Folge. Ursächlich dafür werden die Kompensationsmechanismen verantwortlich gemacht, die physiologischerweise zur Stabilisierung der Makrohämodynamik zugunsten der lebenswichtigen Organe wie Herz und Gehirn dienen [26]. Ohne Therapie endet dies in einem irreversiblen und tödlichen Teufelskreis. **Abbildung 2** verdeutlicht schematisch den Circulus vitiosus des hypovolämischen, hämorrhagischen Schocks.

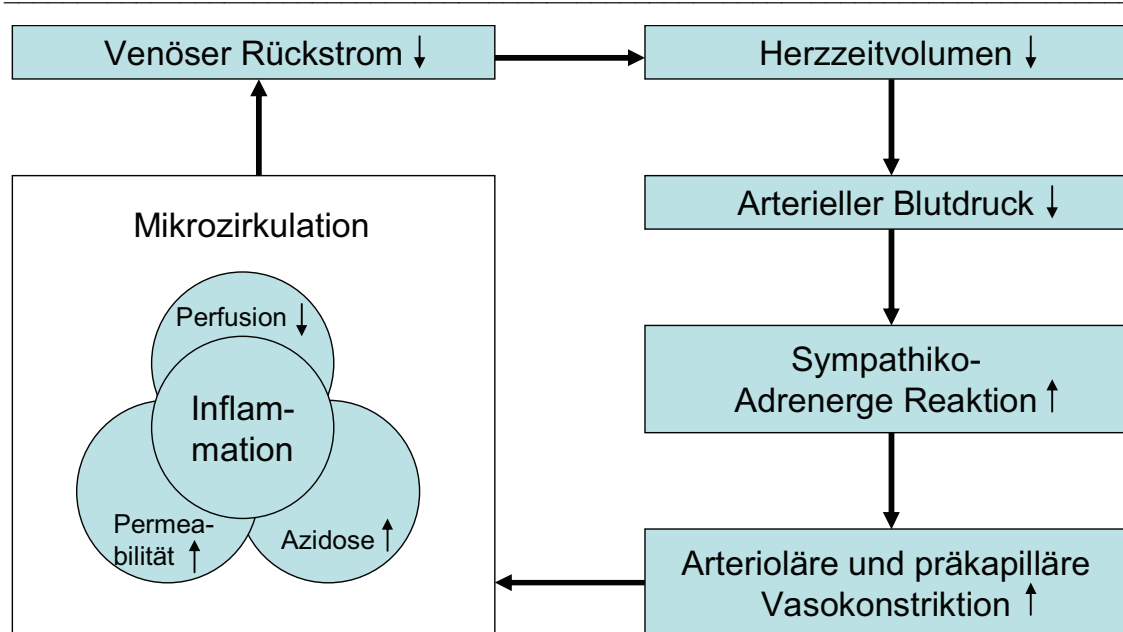


Abbildung 2: Circulus vitiosus des hypovolämischen Schocks [21]

1.2.3 Ischämie/ Reperfusions-Schaden

Pathophysiologisch ist der Schock eng mit den Begriffen Ischämie und Reperfusion verbunden und wird durch die Minderversorgung der Gewebe sowie die inflammatorische Antwort bei Wiederherstellung der Perfusion nach temporärer Ischämie geprägt [22]. Durch die Minderperfusion wird kompensatorisch die anaerobe Glykolyse gesteigert, um die Energiehomöostase aufrecht zu erhalten. Wenn dies nicht ausreicht, resultiert vermehrt ein Abbau von ATP über Adenosindiphosphat (ADP) zu Adenosinmonophosphat (AMP). Dieses kann durch Abnahme der mitochondrialen Aktivität nicht mehr rephosphoryliert werden, deshalb wird es durch die gleichzeitige Zunahme der Aktivität der zytosolischen 5'Endonukleotidase zu Adenosin dephosphoryliert. Das entstandene Adenosin wird zu Inosin desaminiert und weiter zu Hypoxanthin + O₂ und Xanthin + O₂ abgebaut [33]. Kommt es nun durch die Einleitung therapeutischer Maßnahmen wieder zur Reperfusion, wird Sauerstoff im Gewebe wieder verfügbar. Dies bewirkt aber, dass die entstandenen Metaboliten Hypoxanthin/Xanthin durch die Xanthinoxidase/-reduktase zu Superoxidanionen oxidiert werden. Aus diesen Sauerstoffradikalen können unter Katalyse von Eisen (Haber-Weiss- und Fenton-Reaktion) hochtoxische Hydroxylradikale (OH[•]), Superoxid (O₂^{••}) und das Wasserstoffperoxid (H₂O₂) entstehen [19].

Freie Radikale erzeugen eine oxidative Schädigung von Zellmembranen, Zellorganellen, DNS-Strangbrüche, Alterationen im Energiehaushalt sowie Störungen von Ionenhomöostasen. Versagen die zelleigenen enzymatischen (Superoxiddismutase,

Katalase und Glutathionperoxidase) und nichtenzymatischen Schutzsysteme (Harnsäure, Glutathion, Melatonin, Karotinoide u. a.), spricht man von oxidativem Stress. Dieser kann komplexe inflammatorische Reaktionen auslösen [34, 35].

Obwohl die Reperfusion für das Überleben unabdingbar ist, verstärkt sie den ischämischen Schaden durch eine Entzündungsreaktion. Bei diesem sog. Reflow-Paradox lagern sich Leukozyten durch eine verstärkte Adhäsion an das Endothel insbesondere im Bereich der postkapillären Venolen an. Ortsständige Makrophagen sezernieren zusätzliche Sauerstoffradikale, NO und andere proinflammatorische Mediatoren (z. B. Zytokine wie TNF-alpha, Interleukin- (IL-)6, IL 1 β , u. a.). Diese freigesetzten Mediatoren führen zu einer gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche der Endothelzellen ("vascular adhesion molecule-1, VCAM-1; "intercellular adhesion molecule-1", ICAM-1), aber auch auf der Oberfläche von polymorphkernigen Leukozyten (PMN).

Die Interaktion der Adhäsionsmoleküle auf der Oberfläche der PMN und des Endothels führt zu einem "rolling" der PMN entlang des Endothels, gefolgt von einer Adhäsion, Emigration und letztendlich zu einer Sequestrierung in das Parenchym der betroffenen Organe (siehe *Abbildung 3*).

Als Ursache für eine erhöhte Leukozytenextravasation wird die Beteiligung von in der Ischämiephase im Endothel gebildeten Interleukin-1 und Platelet Activating Factor [36] sowie in der Reperfusionsphase gebildeten reaktiven Sauerstoffintermediaten angesehen [37].

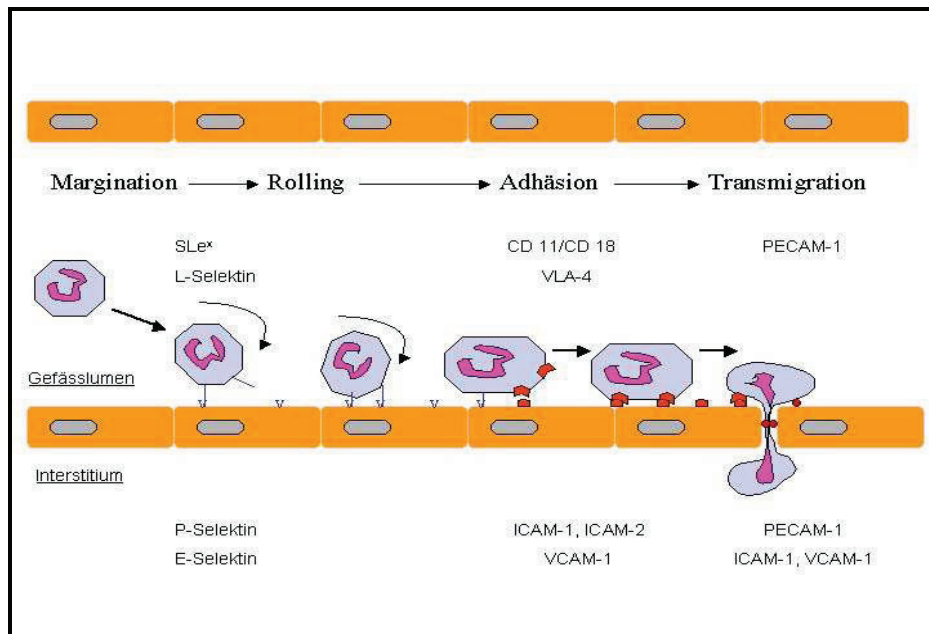


Abbildung 3: Leukozyten-Endothel-Interaktion (modifiziert nach [38, 39])

Lässt sich in vier Teilschritte, Margination, Rolling, Adhäsion und Transmigration, untergliedern. Der Vorgang der Interaktion wird durch verschiedene Adhäsionsmoleküle vermittelt. SLe^x = Sialyl Lewis X Glykoprotein; CD = Cluster of Differentiation; VLA-4 = Very Late Antigene 4; ICAM = Intercellular Adhesion Moelcule; VCAM = Vascular Cell Adhesion Molecule; PECAM = Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule

Es folgt die Freisetzung zytotoxischer Produkte (reaktive Superoxidanionen, Proteasen) aus den eingewanderten und aktivierten PMN. Dies erzeugt eine massive Schädigung von Endothel- und Parenchymzellen mit einer gesteigerten vaskulären Permeabilität ("Leakage"), wodurch das interstitielle Ödem und damit der Druckanstieg im Gewebe zunehmen. Begleitet wird dieser Vorgang von einer weiteren Abnahme der funktionellen Kapillardichte durch Kompression von außen.

1.2.4 Multiorganversagen

Aufgrund der Weiterentwicklung der Notfallmedizin überleben die Patienten nach Polytrauma und Schock häufiger die ersten Stunden nach dem auslösenden Ereignis. Jedoch entwickeln sie im weiteren Verlauf mit 20-30 % ein Multiorganversagen (MOV), was mit einer hohen Letalität assoziiert ist und oft die Entstehung einer Sepsis begünstigt [22]. Ein MOV stellt definitionsgemäß das simultane oder sequentielle Versagen von zwei oder mehreren vitalen Organsystemen dar. Am häufigsten sind hierbei die Lunge, Herz-/Kreislaufsystem, Niere, Leber und das hämatologische System sowie der Gastrointestinaltrakt betroffen [21, 22]. Klassischerweise folgt dem pulmonalen das hepatische, danach das intestinale und renale Versagen, während sich das myokardiale Versagen oft erst in der Spätphase manifestiert [40].

Ursächlich hierfür ist die im Laufe der Ischämie- und Reperfusion-Phase ausgelöste systemische Entzündungsreaktion. Abhängig von der Dauer und der Schwere des Schockzustandes werden humorale und zelluläre Mediatoren ausgeschüttet, welche zur Entstehung der Organdysfunktion bis zum Organversagen führen. Auch wenn man den Schockzustand durch adäquate Therapie durchbricht, kann sich das systemische inflammatorische Antwort-Syndrom (SIRS) verselbstständigen.

Als Folge der systemischen Entzündungsreaktion kommt es in einer Gegenregulation zu einer kompensatorischen anti-inflammatorischen Reaktion (CARS=compensatory anti-inflammatory response syndrome). Dieser Prozess ist durch anti-inflammatorische Mediatoren gekennzeichnet wie z. B. Interleukin (IL)-4, IL-10, IL-13, IL-Rezeptorantagonisten oder durch Mediatoren, die sowohl proinflammatorisch als auch anti-inflammatorisch wirken, wie z. B. IL-6 und IL-8. Klinisch manifestiert sich das als Anergie mit resultierender Immunsuppression und erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Infektionen.

Der wechselnde Ablauf von SIRS und CARS wird als MARS (=mixed antagonistic response syndrome) bezeichnet [21, 41].

Ob und wann es letztendlich zur Entwicklung eines MOV kommt, entscheidet das Zusammenspiel der Intensität von Inflammation, anti-inflammatorischen und immunsuppressiven Mechanismen.

Prinzipiell kann man ein frühes, auf der Basis einer überschießenden hyperinflammatorischen Reaktion getriggertes MOV von einem späten, durch immunologische Anergie dominierten und deshalb häufig durch nosokomiale Infektionen mitverursachtes MOV unterscheiden [13].

1.2.5 Organmanifestation des Schocks

Die generalisierte Kreislaufstörung beim Schock zieht viele Organe in Mitleidenschaft [42].

Durch längere Dauer der Zentralisation kommt es zu einer ischämischen Schädigung der betroffenen Organe [43]. Bis etwa 1960 stand bezüglich der Schockmanifestation die Niere im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen. Durch die verbesserte Therapie mittels Hämofiltration und -dialyse konnte die Mortalität durch ein akutes Nierenversagen verringert werden. Die respiratorische Insuffizienz rückte daraufhin zunehmend als lebensbedrohliche Schockkomplikation in den Vordergrund [44].

1.2.5.1 Lunge

Klinisch manifestiert sich die Schocklunge als respiratorische Insuffizienz bedingt durch Perfusionsstörung und Endothelschädigung mit nachfolgender Leukozyteninfiltration [44-46]. Es kommt zur Ausbildung von Atelektasen mit Erhöhung des Rechts-Links-Shunts, Abnahme der Compliance, Bildung von Thrombozyten- und Granulozytenaggregationen, Mikrothrombenbildung, Störung der Mikrozirkulation sowie Entstehung eines interstitiellen Lungenödems [44, 47].

Klinisch manifestiert sich diese Störung des pulmonalen Gasaustausches als Hypoxie, meist initial begleitet von einer durch kompensatorische Hyperventilation erzeugte Hypokapnie. Diese funktionellen und morphologischen Lungenveränderungen können zu einem akuten Lungenversagen (ARDS) führen [19].

1.2.5.2 Niere

Die Schockniere ist Folge einer hypoxischen Tubulusschädigung durch passagere Durchblutungs-minderung der Niere. In der Folge entsteht ein akutes Nierenversagen, das sich durch Oligurie oder Anurie mit konsekutiver Urämie innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen manifestiert. Das akute Nierenversagen weist ein charakteristisches Profil auf:

1. die Phase der hypoxischen Schädigung,
2. die oligurische-anurische Phase,
3. eine polyurische Phase und anschließend
4. die Regenerations-Phase. [48]

In der Frühphase des Schocks mit akutem Blutdruckabfall, kommt es durch die sympathoadrenerge Konstriktion der Vas afferens zur Abnahme der Nierendurchblutung und glomerulären Filtration [47]. Von der adrenergen renalen Vasokonstriktion ist vor allem die Nierenrinde betroffen. Dies bedingt die Umverteilung der renalen Durchblutung mit relativer Zunahme der Durchblutung der äußeren Markzone [48]. Als Folge kann man funktionelle Veränderungen wie Oligurie, Anurie, metabolische Azidose, Hyperkaliämie und eine Retention von harnpflichtigen Substanzen beobachten. In der Frühphase der Schockniere sind diese Symptome mit einer adäquaten Therapie meist reversibel [49].

Eine gesunde Niere toleriert unter normothermen Bedingungen eine Ischämiezeit von bis zu 90 min. Nach Ablauf der Ischämietolerenz treten neben den funktionellen Störungen auch morphologische Veränderungen hinzu [19]. Kommt es zu einer

Verlegung der Nierengefäße, Glomerula und Tubuli durch Mikrothromben und Zelldetritus kann dieser Zustand irreversibel sein [49].

1.2.5.3 Leber

Die Leber sowie die gesamte Splanchnikusdurchblutung sind von der Zentralisation des Kreislaufs im Schock stark betroffen [43]. Im Schock kommt es zu einer Reduzierung des Blutflusses über die A. hepatica aber auch über die V. portae. Als Folge dieser Minderdurchblutung sind die Leberfunktion, Entgiftung, Phagozytose und Gerinnungsfaktorenproduktion eingeschränkt, was sich durch erhöhte Transaminasen, Verminderung der Gerinnungsfaktoren, Abfall der Cholinesterase und Ikterus darstellt. Zu den morphologischen Veränderungen im Schock zählen Mikrothromben in den Sinusoiden und Zentralvenen, perizentrale Parenchymnekrosen und Verminderung des Glykogengehalts [47, 49]. Zwischen morphologischen Veränderungen der Leber und den Leberfunktionsstörungen lassen sich relativ gute Übereinstimmungen erkennen. Die Leber besitzt den größten Teil des retikuloendothelialen Systems (RES), welches in der Infektabwehr eine wichtige Rolle einnimmt. Im Schock kann eine Verminderung der Clearancefunktion des RES für Toxine und Bakterien beobachtet werden.

1.2.5.4 Darm

Schon kurze Ischämiephasen reichen aus, um die Integrität der Darmmukosa zu beeinträchtigen. Dabei kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen, Endothelläsionen und einer Permeabilitätssteigerung der intestinalen Gefäße mit Entstehung eines interstitiellen Ödems. Dies bewirkt den Flüssigkeitsaustritt in die Darmwand, Darmlumen und das Abdomen mit dem Resultat der Verstärkung der Hypovolämie. Wegen der verminderten Durchblutung kommt es zu einem Zusammenbruch der Schleimhautbarriere, in deren Folge Bakterien und Endotoxine translozieren können. Durch die eingeschränkte Clearancefunktion des RES der Leber kann aus einem primär nicht septischen Krankheitsbild (hämorrhagischer Schock) ein septisches entstehen [19, 47].

1.2.5.5 Herz

Die verminderte kardiale Vorlast beim hypovolämischen Schock ist v. a. der Grund für eine verringerte Herzleistung [43]. Die schockinduzierte Sympathikusaktivierung verursacht eine Tachykardie, was zu einem gesteigerten O₂-Verbrauch führt. Bei

koronarkranken Patienten kann dies eine Myokardischämie provozieren [50]. Als Folge der verminderten Koronarperfusion kann eine Herzinsuffizienz entstehen [44, 47].

1.2.5.6 Gehirn

Obwohl Neurone sehr ischämieempfindlich sind, kommt es durch die Autoregulation der Hirndurchblutung in der Frühphase des Schocks zu keinen ausgeprägten Durchblutungsstörungen. Erst bei deutlichem Abfall des MAP-Wertes auf unter 60 mmHg kommt es zu Störungen der ischämieempfindlichen Kortex- und Rückenmarksareale. Bei weiterem Blutdruck-Abfall tritt eine zerebrale Hypoxie und Azidose auf, wodurch die Autoregulation aufgehoben wird. Die Durchblutung erfolgt dann abhängig vom Perfusionsdruck. Klinisch kann man Bewusstseinstörung, Verwirrtheit, Krampfanfall und Koma beobachten [47, 50].

1.2.6 Therapie des Schocks

Für eine erfolgreiche Therapie muss das Schocksyndrom frühzeitig erkannt werden. Die initiale Therapie besteht in der Beseitigung der Ursache des Schocks und in einer Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufes mit ausreichender Perfusion der Endstrombahn und Sauerstoffversorgung des Gewebes [51].

Beim hypovolämischen Schock stellt die Volumensubstitution mittels kristalloider oder kolloidaler Lösung den entscheidenden kausaltherapeutischen Ansatz dar. Über die Erhöhung des venösen Rückstroms kommt es zur Steigerung des HZV und dadurch zur Unterbrechung der schockinduzierten Makrozirkulationsstörung [52].

Somit wird eine Normovolämie unter Inkaufnahme einer Dilution der vorhandenen Blutbestandteile angestrebt, um eine suffiziente Perfusion lebenswichtiger Organe zu erreichen. Erst danach erfolgt die gezielte Substitution mit Blutkomponenten.

1.3 Experimentelle Modelle des hämorrhagischen Schocks

Es gibt eine große Vielfalt von Modellen zum hämorrhagischen Schock. Der schmale Grad zwischen der klinischen Relevanz und dem Streben nach maximaler experimenteller Standardisierung und Vergleichbarkeit benötigt eine sorgfältige Wahl des Modells durch den Forscher, um eine spezielle Fragestellung beantworten zu können [10] (siehe *Abbildung 4*).

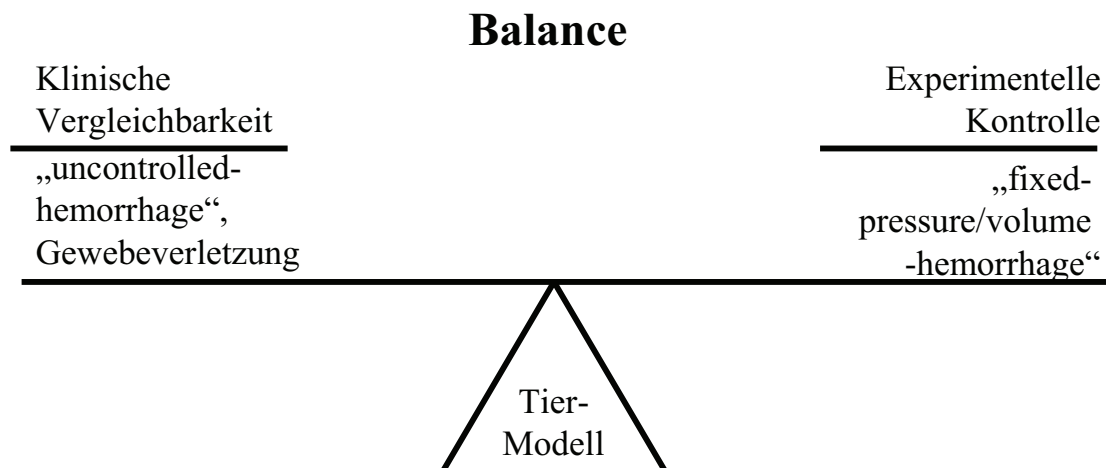


Abbildung 4: Tiermodelle: Balance zwischen experimenteller Kontrolle und klinischer Vergleichbarkeit

1.3.1 Die traditionellen Modelle (Modifiziert nach Deitch 1998 [15])

Es wurden zahlreiche Tiermodelle entwickelt, mit dem Versuch die kritischen Endpunkte des traumatisch-hämorrhagischen Schocks zu simulieren. Die in der Literatur beschriebenen traditionellen hämorrhagischen Schockmodelle lassen sich in 3 Typen unterteilen. Genauere Beschreibung der Modelle siehe Diskussion Punkt 4.1.7):

1. „Fixed-volume“-Modell: Entnahme eines festgelegten Blutvolumens; der Blutdruck ist nicht konstant (*Tabelle 2*)
2. „Fixed-pressure“-Modell oder Wiggers preparation: Entnahme eines Blutvolumens bis zu einem festgelegten arteriellen Mitteldruck (MAP) (*Tabelle 3*)
3. „Uncontrolled-hemorrhage“-Modell: Unkontrollierte, kontinuierliche Blutung (*Tabelle 4*)

Die nachfolgende **Tabelle 2** gibt eine Übersicht über einige „Fixed-Volumen“ Schockmodelle.

Tabelle 2: „Fixed-volume“ Schockmodelle (Schwein)

Autoren	Entnommenes Blutvolumen	Zusätzliche Versuchs-kriterien	Untersuchung
Traverso et al. 1984	60 %	- 60 % des geschätzten gesamten Kör-per-blutvolumens in 15, 30, 100 oder 130 Minuten - keine Retransfusion - Beobachtungsperiode: 24 h	-Wirkung unterschiedlicher Schwere-grade bei fixiertem Hämorrhagievolumen
Hannon et al. 1989	37,5 ml/kg exponentiell in 1 h	- Tiere bei Bewusstsein - Retransfusion: Infusion - Beobachtungsperiode: 4 h	
Gelfand et al. 1991	40 %	- Blutentzug über 30 min - keine Transfusion - Beobachtungsperiode: 6 h	- Bakterielle Translokation
Initiale Abnahme des Blutdruckes auf 30-40 mmHg, dann kompensatorische Zunahme auf 60mmHg			
Errando et al. 1998	30 %		- kardiovaskuläre Effekte intravenöser Anästhetikagabe
Friedlander et al. 1998	20 %		- Schockwirkung auf arteriellen, mesenterialen Blutfluss bei gesteigerten intraabdominellen Drücken
Noone et al. 1998	30 %	- Blutentzug über 60 min	- Auswirkungen zweier Hämoglobin-lösungen auf den Blutfluss
Rhee et al. 1998	40 %	- Blutentzug über 15 min	- Wirkung des hämorrhagischen Schocks und des anschließenden Flüssigkeits-ersatzes in Form von Ringer-Laktat-Lsg. auf die Neutrophilenaktivierung
Wladis et al. 1998	50 %	- zusätzliche Hypothermie über 4 h nach Blutentzug	- metabolische und endokrine Effekte der Hypothermie
Zink et al. 1998	30 ml/kg KGW	- Blutentzug über 30 min - zusätzliche traumatische Gehirnverletzung und Ethanolgabe in den Magen	- Auswirkungen von Ethanol auf die traumatische Gehirnverletzung mit/ohne hämorrhagischen Schock
Manley et al. 1999	70 %		- Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes während dem Schock, Flüssigkeits-ersatz und Änderungen bei Ventilation
Moomey et al. 1999	40-60 %	- vor Blutentzug penetrierende Verletzung durch Bolzenschuss	- Laktatgehalt, Basendefizit und sauerstoffabhängige Variablen im Blut
Sinaasappel et al. 1999	40 oder 50 %	- teilweise Flüssigkeitsersatz	- mikrovaskulärer und venöser Sauerstoff-druck im Interstitium

Die nachfolgende **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die „Fixed-pressure“ Schockmodelle des Schweines.

Tabelle 3: „Fixed-pressure“ Schockmodelle (Schwein)

Autoren	Zielwert des Blutentzuges	ZusätzlicheVersuchskriterien	Untersuchung
Brand et al. 1991	40 mmHg in 10 min für 1 h	- keine Retransfusion - Beobachtungsperiode: Schock, 24 h, 48 h	- hämodynamische und die metabolische Veränderungen
Schlichting & Lyberg et al. 1995	50 mmHg in 15 min für 3 h	- keine Retransfusion - Beobachtungsperiode: 90 min	- hämodynamische und die metabolische Veränderungen
Initiale Abnahme des Blutdruckes auf 40 mmHg (für 30 min), dann kompensatorische Zunahme auf 50 mmHg			
Nordin et al. 1998	40-50 mmHg MAP 70 % Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV)	- Untersuchung der Sauerstoffversorgung - Flüssigkeitsersatz mit Ringer-Laktat-Lösung	- Effekte der Therapie mit Pentoxifylline
Nordin et al. 1998	40-50 mmHg MAP 70% Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV)	- Kristalloider Volumenersatz - teilweise Applikation vasoaktiver Medikamente während Flüssigkeits-substitution	- Intramukosaler pH-Wert des Darms zur Erfassung von Medikamentenwirkungen
Puyana et al. 1999	45 mmHg MAP	- Retransfusion des entzogenen Blutes und Flüssigkeitsersatz mit Ringer-Laktat Lösung	- pH-Wert im Darm
Krause et al. 2000	30 mmHg MAP	- nach Erreichen des MAP-Zielwertes, weiterer Blutverlust mit gleichzeitiger Gabe von Kristalloiden - anschließend Blutretrofusion - teilweise Induktion einer Hypothermie	- Effekte der Hypothermie auf hämodynamische, metabolische und koagulatorische Parameter

Einen Überblick über die „Uncontrolled-Hemorrhage“ Schockmodelle des Schweines gibt **Tabelle 4**.

Tabelle 4: „Uncontrolled-Hemorrhage“ Schockmodelle (Schwein)

Autoren	Induktion der unkontrollierten Hämorrhagie	ZusätzlicheVersuchskriterien	Untersuchung
Bickell et al.	5 mm Aorteneröffnung	- keine Retransfusion - Beobachtungsperiode: 120 min	- hämodynamische Antwort
Doucet & Hall et al. 1999	Incision der Aorta abdominalis	- Blutentzug von 25ml/kg KGW aus A.femoralis - MAP: 30 mmHg	- verschiedene Flüssigkeitstherapien
Novak et al. 1999	Punktion der A. femoralis und A. axillaris	- Hirntrauma - Untersuchung bis 70 min nach beiden Traumata	- standardisierte und alternative Therapiemaßnahmen
Alspaugh et al. 2000	Anschnitt der Milz	- Kryogenetisches Hirntrauma	- Wirkung von Phenylephrin als erste Therapiemaßnahme

1.3.2 Ein zusätzliches Hämorrhagiemodell mit perfusionsbezogenem Endpunkt

Viele klinische Studien haben gezeigt, dass Traumapatienten in einem Schockzustand eine inadäquate Gewebepfusion und eine metabolische Azidose aufweisen [16, 53, 54], obwohl sich die traditionellen Endpunkte (z. B. Blutdruck) bereits normalisiert haben [55-58].

Die physiologischen Messparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) spiegeln nur inadäquat das Ausmaß des hämorrhagischen Schocks wider, da sie durch physiologische Kompensationsmechanismen beeinflusst werden [16, 55]. Die **Tabelle 5** gibt einen historischen Überblick über die Entwicklung der hämorrhagischen Schockmodelle mit Sauerstoffschuld oder Sauerstoffdefizit (oxygen debt, O₂D) als Variable.

Tabelle 5: Historischer Überblick der hämorrhagischen Schockmodelle mit der Variable Sauerstoffdefizit (oxygen debt).

Autoren	Modell	Methode	Resultat
Crowell & Smith et al. 1964	Hund	- Hypotension mit 30 mmHg; verschiedene kumulative Sauerstoffdefizite waren erlaubt	- O ₂ D als Überlebensindikator
Rush et al. 1965	Hund	- veränderten Hämorrhagievolumen; 30 min Hämorrhagie, erreichtes O ₂ D variierte	- O ₂ D als Indikator der kardiovaskulären Änderung; der Endpunkt „survival“ wurde nicht beurteilt
Goodyer et al. 1967	Hund	- Hypotension mit 30-50 mmHg; - verschiedene cO ₂ Ds waren erlaubt	- Irreversibilität des Schocks wird durch periphere Mechanismen bestimmt; der Endpunkt „survival“ wurde nicht beurteilt
Jones et al. 1968	Hund	- Hypotension mit 30 mmHg; ein cO ₂ D von 120 cm ³ /kg war erlaubt	- O ₂ D als Überlebensindikator
Rothe et al. 1968	Hund	- Hypotension mit 30 mmHg; verschiedene cO ₂ Ds waren erlaubt	- keine Korrelation zwischen O ₂ D und survival (Überleben)
Neuhof et al. 1973	Kaninchen	- 30 min Hämorrhagie (1 ml/kg per min); Ziel-O ₂ D erreicht	- O ₂ D als Überlebensindikator
Schoenberg et al. 1985	Hund	- Hypotension mit 30 mmHg; verschiedene cO ₂ Ds waren erlaubt	- Keine Korrelation zwischen O ₂ D und survival (Überleben)
Reinhart et al. 1989	Hund	- Hypotension mit 40 mmHg; verschiedene cO ₂ Ds waren erlaubt	- Sauerstoffaufnahme im Überschuss zur Wiederherstellung mit Hydroxyethylstärke; der Endpunkt „survival“ wurde nicht beurteilt
Dunham et al. 1991	Hund	- vorherbestimmter O ₂ D nach 60 min; unabhängig vom Blutdruck und Hämorrhagievolumen	- O ₂ D als Überlebensindikator und Indikator für die Sterbewahrscheinlichkeit - für den Hund definiert
Sheffer et al. 1997	Computer	- Computersimulation des myokardialen Sauerstoffdefizits	- für Hämorrhagie mit 100ml/min: Zeitintervall von Verletzung zum kardialen O ₂ D gegenteilig mit Infusionsrate verbunden - der Endpunkt „survival“ wurde nicht beurteilt

A. Gehring

Sauerstoff-Defizit kontrollierter hämorrhagischer Schock – Etablierung eines Modells am akut instrumentierten Hausschwein

Siegel et al. 1997	Hund	- vorbestimmter O ₂ D nach 60 min - unabhängig vom Blutdruck und Hämorrhagievolumen	- Überlegenheit von rekombinaten Hämoglobin gegenüber Kolloide oder Vollblut bei der Resuscitation
Rixen et al. 2001	Schwein	- vorbestimmter O ₂ D nach 60 min - unabhängig vom Blutdruck und Hämorrhagievolumen	- O ₂ D als Überlebensindikator und Indikator für die Sterbewahrscheinlichkeit - für das Schwein definiert
Siegel et al. 2003	Hund	- vorbestimmter O ₂ D nach 60 min - unabhängig vom Blutdruck und Hämorrhagievolumen	- Festlegung einer kritischen Höhe (30 % des Blutverlustes) der partiellen Resuscitation, um einen O ₂ D wieder zu erreichen, bei dem es nicht zu bleibenden Organschäden kommt

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Versuchsgenehmigung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Studie. Die Tierversuche wurden vom Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern gemäß dem §15 des deutschen Tierschutzgesetzes, der American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care Liaison guidelines und dem Leitfaden für den Schutz und Gebrauch von Labortieren (Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, publication no. 86-23) genehmigt (Aktenzeichen LALLF M-V/TSD/7221.3-1.1-066/06).

2.1.2 Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 14 männlichen Schweinen der Gattung „Deutsches Hausschwein“ mit einem Gewicht zwischen 30–35 kg (Mittelwert $32,4 \pm 0,9$ kg) durchgeführt. Die für die Untersuchung eingesetzten Tiere stammten von J. Wübbel, Sauenzuchtanlage Parkentin, Am Stegebach 34a, 18209 Bartelshagen. Eine Woche vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in der „Zentralen Tierhaltung, im Institut für experimentelle Chirurgie“ (Universität Rostock, Direktorin Frau Prof. B. Vollmar) untergebracht. Damit wurde eine Akklimatisierung der Tiere und somit bestmögliche Voraussetzungen für die Untersuchungen gewährleistet. Ernährt wurden die Tiere nach einer Standarddiät. 12 h vor dem Versuchsbeginn wurden sie unter Nahrungskarenz gesetzt, hatten jedoch freien Zugang zu Trinkwasser.

2.1.3 Anästhesie

2.1.3.1 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation der Schweine erfolgte intramuskulär mit Azaperone (4 mg*kg⁻¹; Stresnil VET[®], Janssen Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) und Midazolam (0,2 mg*kg⁻¹; Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Nach 15-30 Minuten waren die Tiere soweit sediert, dass eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Braunüle[®] 18G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) kanüliert werden konnte, um die Einleitung der intravenösen (i.v.) Anästhesie zu ermöglichen. Die Tiere wurden präoxygeniert (100 % O₂ für 5 min). Danach wurde die Anästhesie mit Fentanyl (5 µg*kg⁻¹ i.v.; Janssen-Cilag-GmbH, Neuss, Deutschland), Propofol 1 % (2 mg*kg⁻¹ i.v.; Braun Melsungen AG, Deutschland) und Pancuronium (0,3 mg*kg⁻¹ i.v.; Delta Select, Pfullingen, Deutschland) intravenös eingeleitet. Die Intubation der Trachea erfolgte orotracheal mit einem Endotrachealtubus mit Innendurchmesser von 7,5 mm (ID-7,5 mm, Mallinckrodt, Hazelwood, MO, USA).

2.1.3.2 Beatmung

Die Beatmung der Lunge erfolgte über druck-kontrollierte Ventilation mit einem Servo900[®]-Ventilator (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO₂) von 0,21 und einem positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) von 3 cm H₂O. Die inspiratorische Sauerstoff- und endexpiratorische CO₂-Konzentrationen wurden kontinuierlich über einen Oxi- bzw. Kapnometer gemessen. Die Beatmung, d. h. inspiratorischer Druck und Atemfrequenz, wurde anhand des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (paCO₂) und Sauerstoffpartialdrucks (paO₂) gesteuert, wobei der Zielbereich des paCO₂ bei 4,8-5,6 kPa (36-42 mmHg) und des paO₂ bei 12-15 kPa (90-112,5 mmHg) lag.

2.1.3.3 Basisflüssigkeitszufuhr

Für die Erhaltung der Normovolämie und um intravasale Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung und Verschiebungen in das Interstitium auszugleichen, erhielten alle Tiere eine auf 37° C vorgewärmte intravenöse Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO[®], Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit 10 ml*kg⁻¹*h⁻¹ bis zur Einleitung des hämorrhagischen Schocks. Als Vorlastfüllungsparameter wurde mittels eines

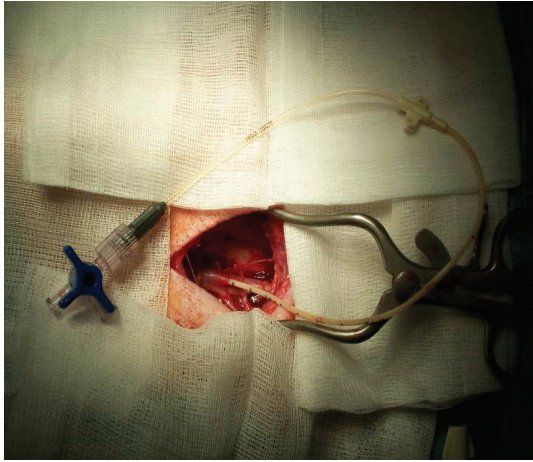
intraarteriellen PiCCO-Katheters durch Thermodilutionsmessungen (Mittelwert aus 3 Messungen mit 20 ml eiskalter NaCl-Lösung, PiCCO Monitoring der Firma Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) gemessen. Als Normovolämie wurde eine ITBVI zwischen 800-1000 ml*m^{2*-1} angesehen.

2.1.4 Präparation

Nach der Einleitung der Anästhesie wurden die Tiere in Rückenlage auf einer Heizmatte platziert, um die Körpertemperatur von 37° C konstant halten zu können. Dabei wurde die Körpertemperatur kontinuierlich über eine rektale Sonde gemessen. Alle folgenden Verfahren wurden unter aseptischen Bedingungen durchgeführt, d. h. Desinfektion der Haut mit Braunovidon[®] (Fa. Braun Melsungen AG, Deutschland) und steriler Abdeckung.

2.1.4.1 Vena jugularis interna links

Die Präparation der Vena jugularis interna links erfolgte über einen 6 bis 8 cm langen Hautschnitt in der venterolateralen Halsregion mit anschließender atraumatischer stumpfer Darstellung des Gefäßes. Anschließend wurde ein Singlelumenkatheter (14 G, AK 04700, One-Lumen Central Catheterization Kit[®]; Arrow, Reading, PA, USA) in Seldigertechnik platziert und ca. 12 cm bis zum Einmündungsbereich der Vena cava superior an den rechten Herzvorhof vorgeschoben. Der Katheter wurde an der Haut fixiert. Die Wunde wurde durch eine Hautnaht verschlossen. Der Katheter wurde in einer auf der Haut festgenähten Ledertasche mit Reißverschluss verwahrt, um ein Entfernen durch das Versuchstier bzw. andere Tiere zu verhindern und so die Entnahme der Blutproben über die 72 h zu ermöglichen (siehe *Abbildung 5*).



a) Singlelumenkatheter



b) Ledertasche mit Singlelumenkatheter

Abbildung 5: Präparation und Katheterisierung der V. jugularis interna links

2.1.4.2 Vena jugularis interna rechts

In gleicher Technik wurde in die Vena jugularis interna rechts eine 8,5 Fr Schleuse (Percutaneous Sheath Introducer Set[®]; Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt (siehe *Abbildung 6*).

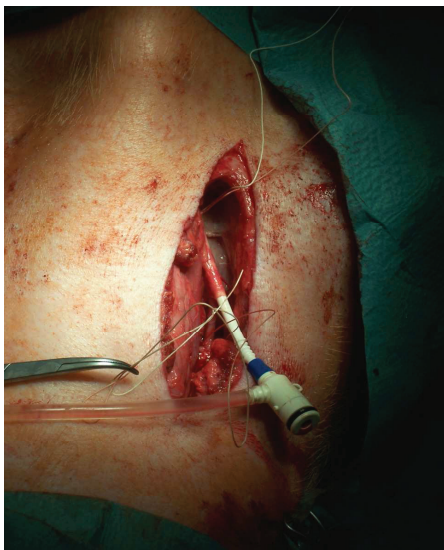


Abbildung 6: Kanülierung der V. jugularis interna rechts mit einer Schleuse

Über diese Schleuse wurde nachfolgend ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Schwan-Ganz Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) eingebracht und in die Lungenstrombahn eingeschwenkt. Über diesen Katheter wurde der pulmonalarterielle Druck (PAP) gemessen. Die Schleuse diente zudem der kontinuierlichen Infusionszufuhr. Die Messung des zentralen Venendruckes erfolgt über den separaten zentralen Venenkatheter. Der Pulmonalkatheter diente primär zur

Überwachung der Volumengabe in der Reperfusionphase (= Retransfusion + Volumensubstitution), um eine Volumenüberladung des rechten Ventrikels und damit verbundenen Anstieg des PAP zu überwachen.

Nach 1 h Reperfusion wurde der Pulmonalkatheter samt Schleuse entfernt und die Wunde durch eine Hautnaht verschlossen.

2.1.4.3 Arteria femoralis dextra/sinistra

Die Arteria femoralis dextra und sinistra wurden jeweils über einen 5 cm langen ventralen Hautschnitt zwischen den Muskelbäuchen der Musculi gracilis und vastus medialis am proximalen Oberschenkel durch ebenfalls überwiegend stumpfe Präparation freigelegt. Es erfolgt die Kanülierung der Arteria femoralis dextra mit einer 5 F perkutanen Schleuse (5F Einführungs-Set, Pulsion Medical Systems, München, Germany) unter Sicht. Die Arteria femoralis sinistra wurde mit einem 5 F arteriellen PiCCO-Katheter® (PVPK2015L20-46N 5F, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) kanüliert, um eine stetige Überwachung des arteriellen Blutdrucks und Herz-Zeitvolumens zu ermöglichen. Beide Katheter wurden an der Haut befestigt. 1 h nach der Reperfusion wurden beide Katheter entfernt, und anschließend die Wunde durch eine Gefäß- und Hautnaht verschlossen.

2.2 Messmethoden

2.2.1 Indirekte Kalorimetrie

Die Methode der indirekten Kalorimetrie kann zur nicht-invasiven Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs ($\text{VO}_{2\text{Cal}}$), der Kohlendioxidproduktion (VCO_2) und zur Berechnung des Respiratorischen Quotienten (RQ) eingesetzt werden [59, 60]. Im Rahmen dieser Studie wurde das Gerät Deltatrac TM II, MBM-200® (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) eingesetzt. Methodisch arbeitet es nach dem Luftverdünnungsprinzip. Die vom Respirator kommende expiratorische Luft des Patienten/Versuchstiers wird zunächst in die 4 l große Mischkammer des Kalorimeters geleitet. Hier entsteht eine homogene Verteilung der expiratorischen O_2 -(FeO_2) und CO_2 -Konzentrationen (FeCO_2). Durch diese Verdünnung der expiratorischen Luft in der Mischkammer mit einer definierten Menge an Raumluft resultiert ein konstanter Flow, in dem die CO_2 -Konzentration gemessen wird (*Abbildung 7*) [60].

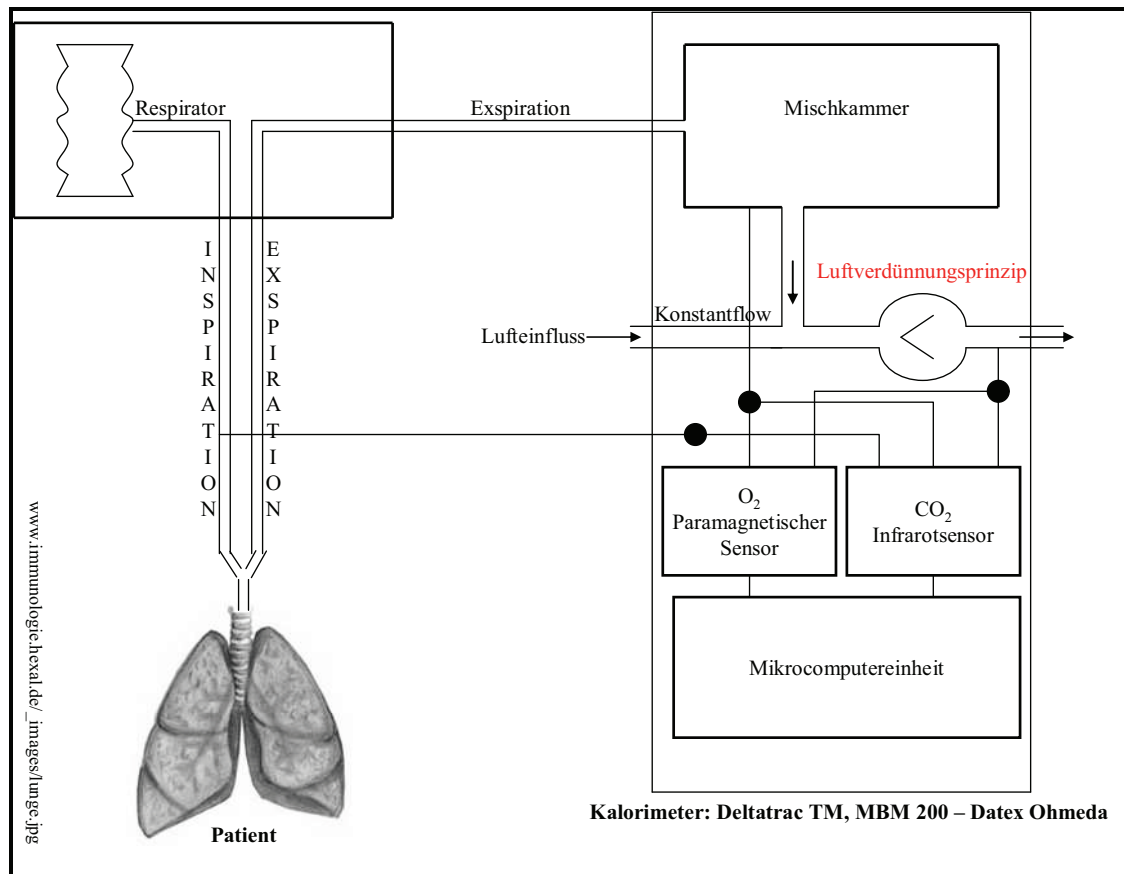


Abbildung 7: Schematischer Aufbau des Kalorimeters und dessen Integration in das Beatmungssystem

(Modifiziert nach [61]). Die Abbildung besteht aus drei Komponenten: Patient, Respirator und Kalorimeter. Es werden der schematische Aufbau des Kalorimeters sowie die entsprechenden Interaktionen im Beatmungssystem aufgezeigt. Die expiratorische Luft des Patienten wird über das Beatmungsgerät weiter in die Mischkammer des Kalorimeters geleitet. Hier kommt es zu einer homogenen Verteilung der expiratorischen O_2 -(FEO_2) und CO_2 -Konzentrationen ($FECO_2$). Des Weiteren erfolgt hier die jeweilige Messung. Durch die Anwendung des Luftverdünnungsprinzips kann die CO_2 -Konzentration im Konstantflow mittels Infrarotsensor detektiert werden. Ein paramagnetischer O_2 -Sensor dient der Bestimmung der Sauerstoffkonzentrationen. Mittels der unten genannten Algorithmen berechnet nun die Mikrocomputereinheit die Daten für den Sauerstoffverbrauch, die Kohlendioxidproduktion und den Respiratorischen Quotienten.

Die CO_2 -Produktion des Patienten wird nach folgender Formel 1 (**Abbildung 8**) berechnet [60, 62]:

$VCO_2 = Q * F_E * CO_2$	V_{CO_2} = CO_2 -Produktion in ml/min Q = Flow in l/min $F_E * CO_2$ = CO_2 -Konzentration im Konstantflow
--------------------------	--

Abbildung 8: Formel 1 (VCO_2)

Die in- und expiratorische Sauerstoffkonzentration wird mittels eines paramagnetischen Sensors und die Kohlendioxidkonzentration über einen Infrarotsensor gemessen. Daraus kann unter Berücksichtigung der Haldan'schen Formel der RQ berechnet werden (Formel 2 (**Abbildung 9**)), [60, 62]. Über die Definition des

Respiratorischen Quotienten ist dann die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs (VO_{2Cal}) möglich (Formel 3 (**Abbildung 9**)):

Formel 2: $RQ = \frac{VO_2}{VCO_2} = \frac{(1 - FiO_2)}{\frac{(FiO_2 - FeO_2)}{(FeO_2 - FiO_2)}}$	RQ = Respiratorischer Quotient VO_2 = Sauerstoffverbrauch in ml/min FiO_2 = Inspiratorische Fraktion an O_2 FeO_2 = Expiratorische Fraktion an O_2
Formel 3: $VO_{2Cal} = \frac{VCO_2}{RQ}$	VO_2 mittels indirekter Kalorimetrie (VO_{2Cal})

Abbildung 9: Formel 2 (RQ) und Formel 3 (VO_{2Cal})

Die indirekte Kalorimetrie weist eine gute Reproduzierbarkeit auf. Eine Beeinträchtigung kann aber z. B. durch Feuchtigkeitseffekte, Benutzung von inhalativen Anästhetika und anderen Fremdgasen entstehen [59, 62]. Eine weitere Einschränkung der Genauigkeit der Messwerte liegt bei der Anwendung von inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen $> 0,6$, bedingt durch eine Limitation der Haldan'schen Transformation [60].

In der Studiendurchführung wurde das Kalorimeter wie folgt bedient: Vor Inbetriebnahme wurde das Flow-Einstellrad an die Konstitution der Schweine (Gewicht) angepasst. Der für das Kalorimeter vorgesehene Gasprobenschlauch wurde mit dem Probeneinlass verbunden und die notwendige Kalibrierung mit dem entsprechenden Kalibriergas eingeleitet. Die Aufwärmphase des Kalorimeters beträgt durchschnittlich 30 min; danach konnte dieses mit dem Schwein konnektiert werden. Der inspiratorische Gasprobenschlauch des Kalorimeters wurde mit dem Schlauchstutzen der Wasserfalle, der Expirationsauslass des Respirators mit dem Mischkammereinlass des Deltatrac® verbunden und entsprechend der Bedienungsanleitung die Einstellungen bis zum unmittelbaren Start der Messung vorgenommen.

Das Display des Monitors zeigte die Verläufe für die Kohlendioxidelimination und den Sauerstoffverbrauch während der aktiven Messung an. Nach Beendigung der Messphase wurde ein Kurzreport gedruckt, welcher den durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch, die Kohlendioxidelimination und den RQ (Respiratorischer Quotient) über den Zeitraum des Messzeitpunkts von jeweils 1 min beinhaltete.

In den 60 min Hämorrhagie wurde das Sauerstoffangebot vermindert und somit der Sauerstoffverbrauch reduziert (VO_2). Ziel war eine so gleichförmige wie mögliche

Kumulation des Sauerstoffdefizits (O_2D) im Verlauf der 60 min Hämorrhagiephase zu erzeugen.

Das Sauerstoffdefizit wurde unter der Annahme errechnet, dass der Sauerstoffverbrauch (VO_2) des stabilen prähämorrhagischen Zustandes den individuellen Ausgangswert- VO_2 des jeweiligen Tieres darstellt. Die Differenz zwischen dem jede Minute gemessenen VO_2 während der Hämorrhagie und dem Ausgangswert- VO_2 des jeweiligen Tieres wurde addiert und als kumulatives Sauerstoffdefizit dokumentiert (siehe Formel 4 (*Abbildung 10*)).

$$\text{Sauerstoffdefizit}(ml / kg) = \frac{VO_2(\text{Ausgangswert}, ml) - VO_2(\text{aktuell}, ml)}{\text{Körpergewicht}(kg)}$$

Abbildung 10: Formel 4 (Berechnung des Sauerstoffdefizites)

2.2.2 Hämodynamik

Die beobachteten Parameter waren Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), zentraler venöser Druck (ZVD), Herzzeitvolumen (HZV) mittels PiCCO-Messung und die Blutgase.

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) wurde ebenfalls mittels PiCCO-Monitoring (Pulsion Medical Systems) bestimmt, um Information über den Volumenstatus der Tiere zu erhalten. Ziel war hier, eine Hypovolämie in der Reperfusionsphase zu verhindern. Das ITBV bzw. der Index ($ml \cdot m^{2 \cdot -1}$) gilt als der Goldstandard für die Überwachung der Vorlast- bzw. Füllungsparameter in der Intensivmedizin [63].

2.2.3 EKG und Herzfrequenz

Das EKG wurde entsprechend der Standardableitung 2 nach Einthoven abgeleitet und kontinuierlich registriert. Die Messung der Herzfrequenz erfolgte durch computerassistierte Auszählung der arteriellen Druckkurve.

2.2.4 Herzzeitvolumen (HZV)

Die Messung des HZV erfolgte mittels Thermodilution. Dafür wurden 20 ml einer eisgekühlten ($< 8^\circ C$) 0,9%igen NaCl-Lösung über den vor dem rechten Vorhof liegenden zentralvenösen Katheter injiziert. Durch das hämodynamische PiCCO-Monitoring erfolgte die Berechnung des HZV über die Gleichung nach Stewart und Hamilton [23, 64-66].

Die Kalkulation des aufgenommenen Wertes für das Herzzeitvolumen erfolgte aus mindestens drei Einzelmessungen mit höchstens 10 % Abweichung der Werte vom Mittelwert. Die Injektionen des kalten Wassers erfolgten zufällig verteilt über den gesamten Beatmungszyklus.

2.2.5 Intravasale Druckmessung

Die Messung von systemischem und diastolischem Blutdruck, systolischem und diastolischem pulmonalarteriellem Druck und pulmonalkapillärem Verschlussdruck erfolgte mittels Druckaufnehmern (Medex Medical, Rogial MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien), die über Spülsysteme (Medex Mediacal Inc., Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien) mit allen intravaskulären Kathetern verbunden waren. Die Druckkurven wurden kontinuierlich aufgenommen und online dargestellt, sowie vom Datenverarbeitungsprogramm PO-NE-MAH[®] (Digital Aquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys[®], Simsbury, USA) mit einer Taktfrequenz von 50 Hz gespeichert. Als Spüllösung diente 0,9 %ige NaCl-Lösung

2.2.6 Blutgase und Blutbild

Die Blutgasanalyse wurde sofort mit einem ABL715 Autoanalyzer (Radiometer Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Ein großes Blutbild wurde im EDTA-Blut (Ethylen-Diamino-Tetraazetat) mit Hilfe eines SYSMEX KX21-Analyzers[®] (Diamond Diagnostics, MA, USA) erstellt. Zusätzliche venöse Blutproben (3 x 5 ml) wurden bei 4° C mit 3000 g für 5 min zentrifugiert. Danach wurden die Proben bis zur Analyse bei -20° C eingefroren.

2.2.7 Klinische Chemie

Die Laktat- und Glukosebestimmungen erfolgten mit dem ABL715 Autoanalyzer (Radiometer Kopenhagen, Dänemark). Alle klinisch-chemischen Parameter [Kreatinin Kinase (CK), Laktat Dehydrogenase (LDH), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Blutharnstoff (blood urea nitrogen (BUN)), Kreatinin, Lipase, Kortison, Amylase, Gesamt-Bilirubin, Gamma Glutamyl Transpeptidase (GGT), Quick, aPTT, Fibrinogen, Interleukine (IL), tumor necrosis factor (TNF α), Gesamt-Cholesterin, high density lipoprotein (HDL) Cholesterin, low density lipoprotein (LDL) Cholesterin, LDL/HDL-Verhältnis] wurden im Zentrallabor des Universitätskrankenhauses Rostock entsprechend den

Standardprotokollen (http://www.ilab.med.uni-rostock.de/_sgg/ml_1.htm) analysiert. Der kardiale Troponin T-Spiegel wurde mit Hilfe des Troponin T STAT-Systems (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) gemessen.

2.2.8 Endotoxinbestimmung

Endotoxin wurde im Serum mit Hilfe des Kinetic-QCL[®]-Assay (Kinetic Chromogenic LAL Assay, LONZA, Belgien) nachgewiesen. Der Kinetic-QCL-Test ist ein quantitativer, kinetischer Test für den Nachweis von Endotoxin gram-negativer Bakterien. Die Proben wurden mit dem LAL-Substrat gemischt (Limulus-Amoebocyten-Lysat) und der Farbumschlag mit Hilfe der WinKQCL-Software analysiert.

2.2.9 Neurological Deficit Scores (NDS) für Schweine

Zur Beurteilung des neurologischen Status wurde der Neurological Deficit Scores (NDS) für Schweine verwendet. Dieser Bewertungsmaßstab wurde von Prof. Dr. Wolfgang Sipos von der Veterinärmedizinischen Universität Wien etabliert.

Neurological Deficit Scores (NDS) für Schweine
Level des Bewusstseins
Normal-vollständiges Bewusstsein (0)
Bewusstseintrübung aber schläfrig und reizbar (30)
Benommenheit - motorische Antwort auf schmerzhafte Stimuli (60)
Koma - keine motorische Antwort auf schmerzhafte Stimuli (100)
Motorische & sensorische Funktionen (Antwort auf pinch hoof-pad)
Normal - flotte Zurücknahme (0)
Träge (10)
Sehr träge (25)
Keine (50)
Muskeltonus – Anheben und Aufsetzen der Extremität
Normal (0)
Eine oder zwei Extremitäten steif oder schlaff (25)
Drei oder vier Extremitäten steif oder schlaff (50)
Respiratorisches Muster
Normal (0)
Abnormales spontanes Atmen (50)
Apnoe (100)
Verhalten
Stehen: Ja (0); Nein (20)
Laufen: normal (0); wackeliger Gang (10); sehr wackeliger oder ataktischer Gang (20); kann nicht laufen (30)
Versuch die Schweine von hinten festzuhalten
Energischer Widerstand (normal 0)
Schwerfälliger, träger Widerstand (20)
Sehr schwerfälliger, träger minimaler Widerstand (40)
Kein Widerstand (50)
Interpretation:
Ein Score von 0 wird als normal angesehen, im Gegensatz dazu reflektiert ein Score von 400 den Hirntod des Schweines.

2.3 Studienprotokoll des Sauerstoffdefizits und hämorrhagischen Schocks

Das Originalkonzept des O₂D [17, 67-69] wurde verwendet und wie folgt variiert. Die Tiere wurden an einen DeltatracTM II metabolic monitor (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland (**Abbildung 11**)) angeschlossen und ein Ausgangs-VO₂ ermittelt.



Abbildung 11: DeltatracTM II metabolic monitor

Die Schweine wurden rasch über die arterielle Schleuse entblutet, mit dem Ziel einen O₂D von ca. 2,0 ml*kg⁻¹*min⁻¹ und cO₂D von 95-120 ml*kg⁻¹*h⁻¹ entsprechend der Vorarbeiten von Rixen et al. [17] zu erreichen. Ein cO₂D in diesem Bereich bedeutet für Schweine einen schweren hämorrhagischen Schock mit einer beobachteten Mortalität von ca. 50 % [17]. In den ersten 10 min wurden ungefähr 3,5-4,0 ml Blut*kg⁻¹*min⁻¹ unter Kontrolle des O₂D entnommen. Jedes Schwein war in der Lage, diesen akuten Blutverlust durch Steigerung des HZV zu kompensieren. Nach ungefähr 10 min konnte man ein O₂D beobachten. Durch zusätzliche Blutentnahme wurde ein konstanter O₂D von maximal 2 ml*kg⁻¹*min⁻¹ erreicht. Das entnommene Blut wurde in sterilen Beuteln aufbewahrt (4R3615NM, Single Blood-Pack Unit 500 ml CPDA-1, Baxter, Round Lake, IL, USA). Diese enthielten eine Citrat-Phosphat-Dextroselösung (CPD, 0,14 ml*ml⁻¹ entnommen Blutes). Nach 1 h des hämorrhagischen Schocks (cO₂D = 95-120 ml*kg⁻¹*h⁻¹) wurde den Tieren das gesamte entnommene Blut retransfundiert und durch zusätzliche Volumengabe (kristalloider Lösung) ergänzt, bis wieder ein O₂D von 0 erreicht wurde. Die Volumensubstitution wurde entsprechend dem

intrathorakalen Blutvolumenindex (ITBVI) verabreicht, um eine Euvolämie zu erreichen. Ionisiertes Kalzium wurde innerhalb des physiologischen Bereichs durch die Substitution von Kalzium gehalten (Kalziumgluconat 10%; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).

Die Tiere wurden nach Entfernung der Katheter und Verschluss der Punktionsstellen vom Respirator geweant, in den Tierstall verlegt und engmaschig für 72 h beobachtet (u. a. tägliche medizinische Beurteilung, bestehend aus neurologischem Status und Blutprobenentnahmen). Die Schweine durften sich erholen und erhielten zur Schmerzlinderung intramuskulär Tramadol (1.5 mg/kg Tramal®, Grünenthal, Stolberg, Deutschland) im 12-stündigem Intervall.

Die Messungen bzw. Blutentnahmen erfolgten vor Induktion des HS (Ausgangswert), 1 h nach Schockinduktion sowie auch 1, 24, 48 und 72 h nach dem Beginn der Reperfusion. Am Ende der experimentellen Periode wurden die Schweine wie oben beschrieben erneut anästhesiert. Nach erneuter Anlage eines PiCCO-Katheters wurden die hämodynamischen Parameter gemessen. Hiernach wurden die Tiere in tiefer Narkose mit einer letalen Injektion mit Kaliumchlorid (40 ml, 1 mol·l⁻¹) getötet. Für eine schematische Darstellung des experimentellen Studienprotokolls siehe **Abbildung 12**. Für eine schematische Darstellung der Größe der Studiengruppe und Ausfälle siehe **Abbildung 13**.

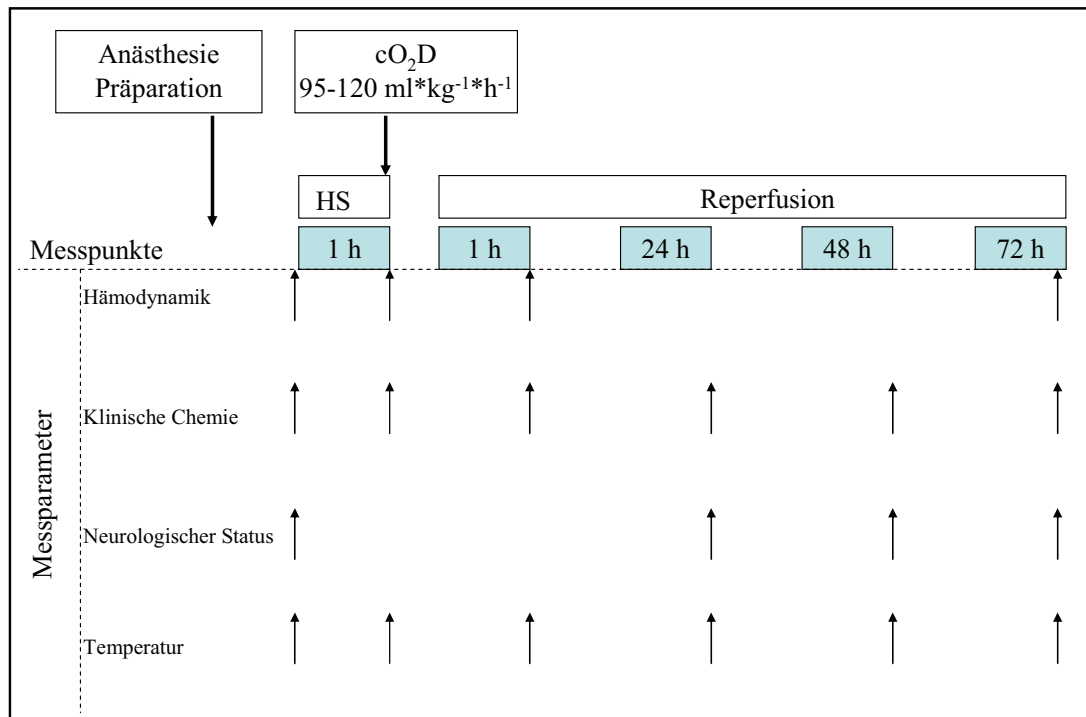


Abbildung 12: Studienprotokoll

Die Zeitleiste stellt das experimentelle Protokoll mit den Zeitpunkten der Eingriffe und Messungen dar.

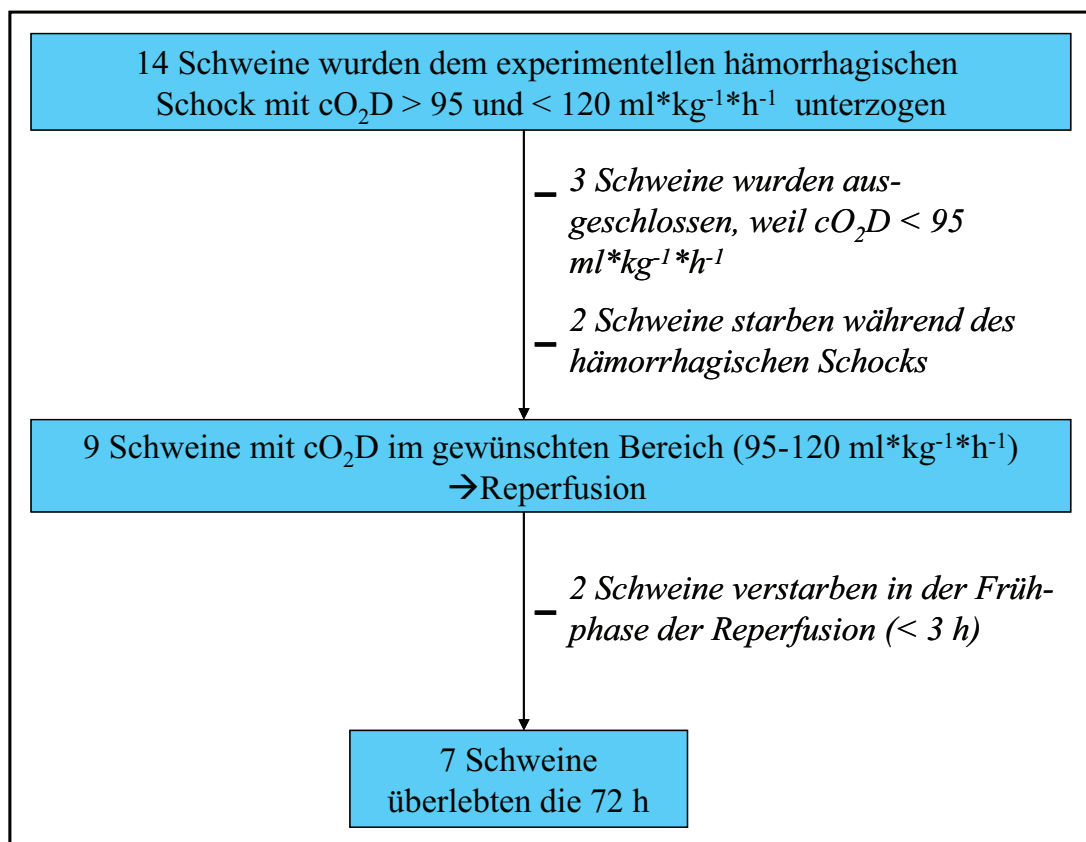


Abbildung 13: Studienumfangprotokoll

Größe der Studiengruppe ($n=14$), und Ausfälle ($n=7$: 3 Schweine (cO_2D zu klein), 2 Schweine im HS verstorben, 2 Schweine in der Frühphase der Reperfusion verstorben)

2.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe einer Varianzanalyse (One-Way-ANOVA) gefolgt von einem Bonferroni's Post hoc Analyse (Bonferroni's multiplen Vergleichstest) bzw. linearer Regression, mit Hilfe des SPSS 14.01 für Windows (SPSS Inc. Headquarters, Chicago, IL, USA) und Prism 4.03 für Windows (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) durchgeführt. Die Daten stammen von den Tieren, die in die Wertung eingingen, d. h. 72 h überlebten ($n = 7$). Die verglichenen Zeitpunkte waren der Ausgangswert, 1 h hämorrhagischer Schock, wie auch 1, 24, 48 und 72 h nach der Reperfusion (siehe Abbildung 1 A). Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt. Ein $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Hämodynamik

Tabelle 6: Hämodynamische Parameter

Herzfrequenz (HF), arterieller Mitteldruck (MAP), Herz-Zeit-Volumen-Index (cardiac index= CI), Schlagvolumen-Index (SVI), intrathorakaler Blutvolumen-Index (ITBVI), extravaskulärer Lungenwasser-Index (EVLWI), kumulatives Sauerstoffdefizit (cO₂D) nach 60 min Schock, in der Schockphase entnommenes Blutvolumen (BV); n=7, Mittelwerte ± Standardabweichung, p < 0,05 (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung), Körperoberfläche (0,76±0,01m²).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
Herzfrequenz (1*min⁻¹)	83±7	147±45*	170±23*			134±14*
MAP (mmHg)	83±8	21±5*	88±15			65±15
CI (l*min⁻¹*m²*⁻¹)	5,2±0,5	1,4±0,4*	8,1±1,5*			4,4±0,5
SVI (ml*m²*⁻¹)	64±11	11±6*	49±11			33±6*
ITBVI (ml*m²*⁻¹)	939±93	408±120*	838±52			820±51
EVLWI (ml*kg⁻¹)	8,3±0,8	10,7±2,4	10,9±1,6			11,9±2,1*
cO₂D (ml*kg⁻¹)		103±6,6				
entnommenes BV (ml*kg⁻¹)		46±6				

In der Schockphase stieg die **Herzfrequenz (HF)** auf ca. das Doppelte an. In der frühen Reperfusionsphase (1 h) stieg die Herzfrequenz weiter an. Nach 72 h Reperfusion war die HF noch deutlich über den Ausgangswert erhöht. Der **arterielle Mitteldruck (MAP)** fiel in der Schockphase ebenso wie der **Herz-Zeitvolumen-Index (CI)** auf ein Viertel des Ausgangswertes. In der frühen Reperfusionsphase (1 h) stieg der CI deutlich über den Ausgangswert an. Der MAP erreichte wieder das Ausgangsniveau. MAP, CI entsprachen nach 72 h Reperfusion dem Ausgangsniveau. In der Schockphase reduzierte sich der **Schlagvolumenindex (SVI)** auf ein Fünftel und der **intrathorakale Blutvolumenindex (ITBVI)** sank auf die Hälfte des Ausgangswertes. Der SVI und das ITBVI erreichten wieder das Ausgangsniveau in der frühen Reperfusionsphase (1 h). Nach 72 h Reperfusion war der SVI um die Hälfte niedriger im Vergleich zum Ausgangswert. Der **extravaskuläre Lungenwasser-Index (EVLWI)** war bis zur frühen Reperfusionsphase (1 h) unverändert. Nach 72 h Reperfusion war der EVLWI gegenüber dem Ausgangswert angestiegen.

Das **kumulative Sauerstoffdefizit (cO₂D)** nach 60 min Schock lag im gewünschten Bereich von 95 – 120 ml*kg⁻¹ (*Abbildung 14, Abbildung 15*). Die **entnommene Blutmenge** während der Schockinduktion lag durchschnittlich bei 46 ml*kg⁻¹.

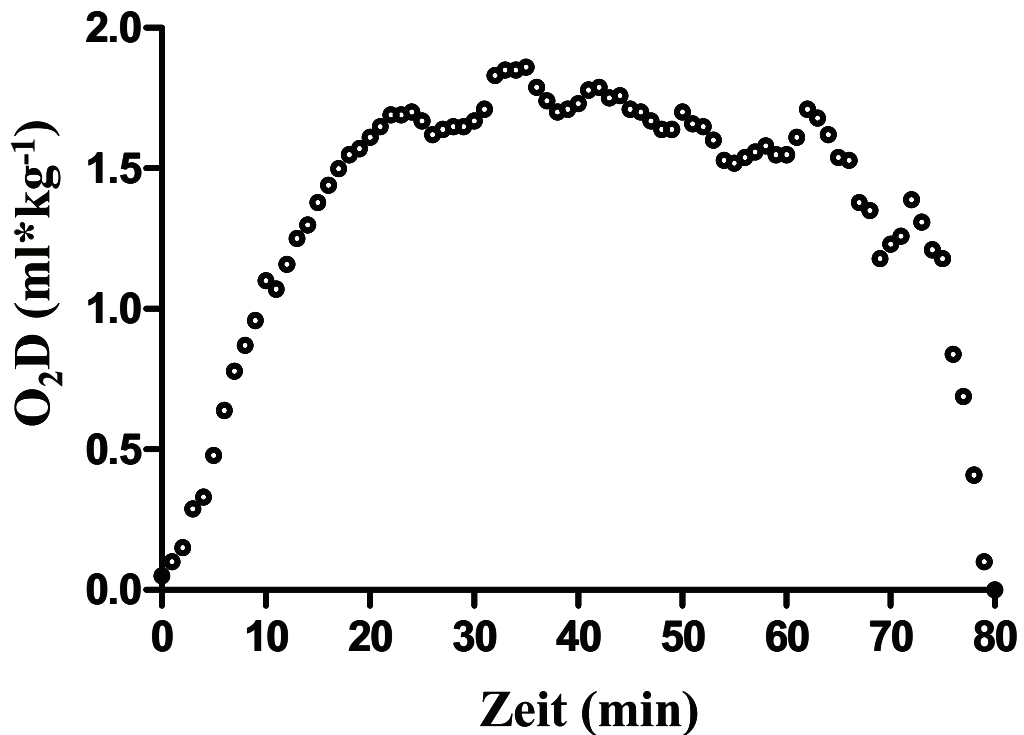


Abbildung 14: Sauerstoffdefizit (O_2D) im Zeitverlauf über 60 min Schock. Nach 10 min beginnt das cO_2D anzusteigen. Nach Beginn der Reperfusion (Zeitpunkt 70 min) dauert es noch 10 min, damit das cO_2D wieder 0 $ml \cdot kg^{-1}$ erreicht; $n=7$, nur Mittelwerte dargestellt

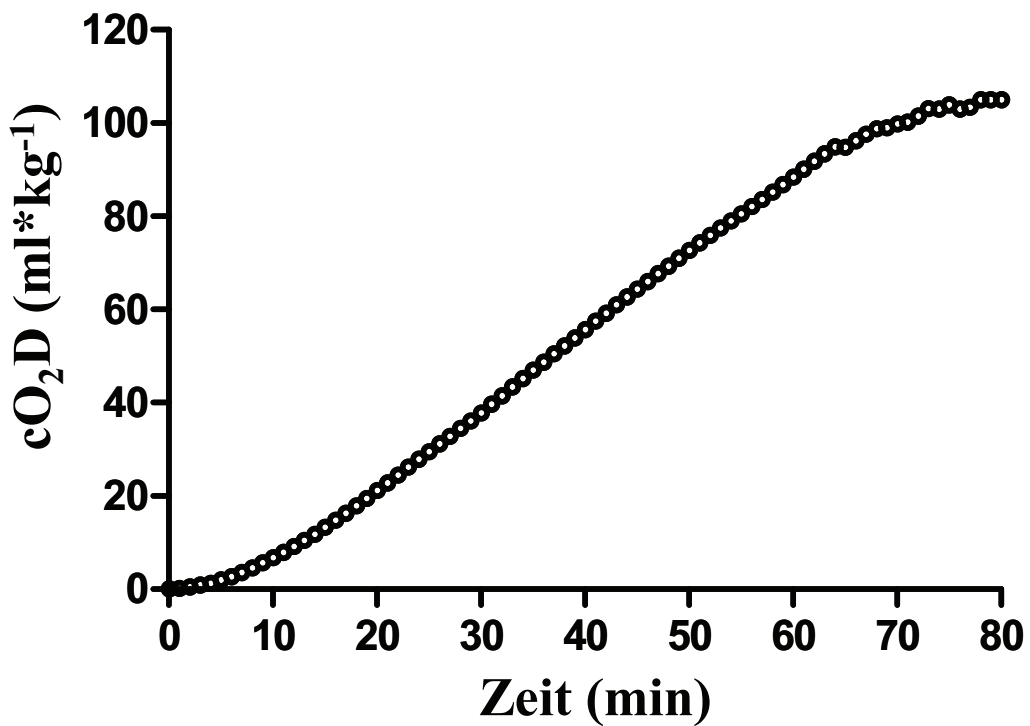


Abbildung 15: Kumulatives Sauerstoffdefizit (cO_2D) im Zeitverlauf von 60 min Schock. Nach 10 min beginnt das cO_2D anzusteigen. Nach Beginn der Reperfusion (Zeitpunkt 70 min) steigt das cO_2D noch weitere 10 min geringfügig an; $n=7$, nur Mittelwerte dargestellt

3.2 Blutgasanalysen

Tabelle 7: Blutgase

arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO_2), arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) und pH (nur zum Ausgangswert, zum Ende der Schockphase und nach 1 und 72 h Reperfusion bei Vorhandensein einer arteriellen Blutdruckmessung, unter Beatmung mit PEEP 3 und FiO_2 von 0,21); Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), zentralvenöse Sauerstoffsättigung (zvO_2), zentralvenöser Basenüberschuss (zv BE), zentralvenöses Laktat (zv Laktat) und Glukose (zv Glukose) zu jedem Messzeitpunkt; (n=7); Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, $p < 0,05$ (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
Hämatokrit (%)	26 $\pm$ 2	26 $\pm$ 4	28 $\pm$ 3	31 $\pm$ 4	30 $\pm$ 2	25 $\pm$ 3
Hämoglobin ($\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$)	8,1 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 1,0	9,5 $\pm$ 1,1	9,1 $\pm$ 0,8	7,6 $\pm$ 1,0
paO_2 (kPa)	13,9 $\pm$ 0,4	12,4 $\pm$ 2,5	14,4 $\pm$ 2,6			13,2 $\pm$ 1,8
paCO_2 (kPa)	5,1 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,7			5,2 $\pm$ 0,5
SaO_2 (%)	97,7 $\pm$ 1,1	91,8 $\pm$ 4,5*	95,7 $\pm$ 2,8			96,4 $\pm$ 5,0
zvO_2 (%)	71 $\pm$ 5,5	12,1 $\pm$ 4,2*	66,4 $\pm$ 4,0	46,8 $\pm$ 7,3*	47,3 $\pm$ 7,0*	51,7 $\pm$ 6,7*
pH	7,43 $\pm$ 0,1	7,16 $\pm$ 0,2*	7,28 $\pm$ 0,1*			7,48 $\pm$ 0,2
zv BE	4,7 $\pm$ 2,8	-14,2 $\pm$ 4,8*	-7,4 $\pm$ 4,6*	5,3 $\pm$ 3,0	5,4 $\pm$ 3,3	4,8 $\pm$ 1,9
zv Laktat ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	1,4 $\pm$ 0,4	14,2 $\pm$ 2,8*	10,0 $\pm$ 2,9*	2,5 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
zv Glukose ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	4,9 $\pm$ 0,9	15,7 $\pm$ 6,1*	11,9 $\pm$ 5,1	5,4 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,8

Die **Hämatokrit**- und **Hämoglobin**-Werte waren im Verlauf des Experiments konstant und zeigten keine Veränderungen. Gleiches gilt für den **arteriellen Sauerstoff (paO_2)**- und **Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2)**, die über den Untersuchungszeitraum mit Hilfe der Beatmung in konstanten Grenzen gehalten wurden (paCO_2 : bei 4,8-5,6 kPa (36-42 mmHg) und paO_2 bei 12-15 kPa (90-112,5 mmHg)). Die arterielle **Sauerstoffsättigung (SaO_2)** sank in der Schockphase bei gleichbleibenden paO_2 -Werten ab. Die **zentralvenöse Sauerstoffsättigung (zvO_2)** reduzierte sich in der Schockphase auf ein Sechstel des Ausgangswertes und stieg im Verlauf der Reperfusion an, wobei sie nach 72 h immer noch um ein Drittel niedriger im Vergleich zum Ausgangswert lag.

Der **Basenüberschuss (BE)** wurde in der Schockphase negativ und der **pH-Wert** fiel ab. Der BE normalisierte sich erst nach 24 h Reperfusion. Das **Laktat** stieg in der Schockphase auf das Zehnfache an und erreichte erst nach 24 h Reperfusion den Ausgangswert. Die **Glukose** stieg während des Schocks stark an und normalisierte sich erst nach 24 h Reperfusion.

3.3 Korrelationen

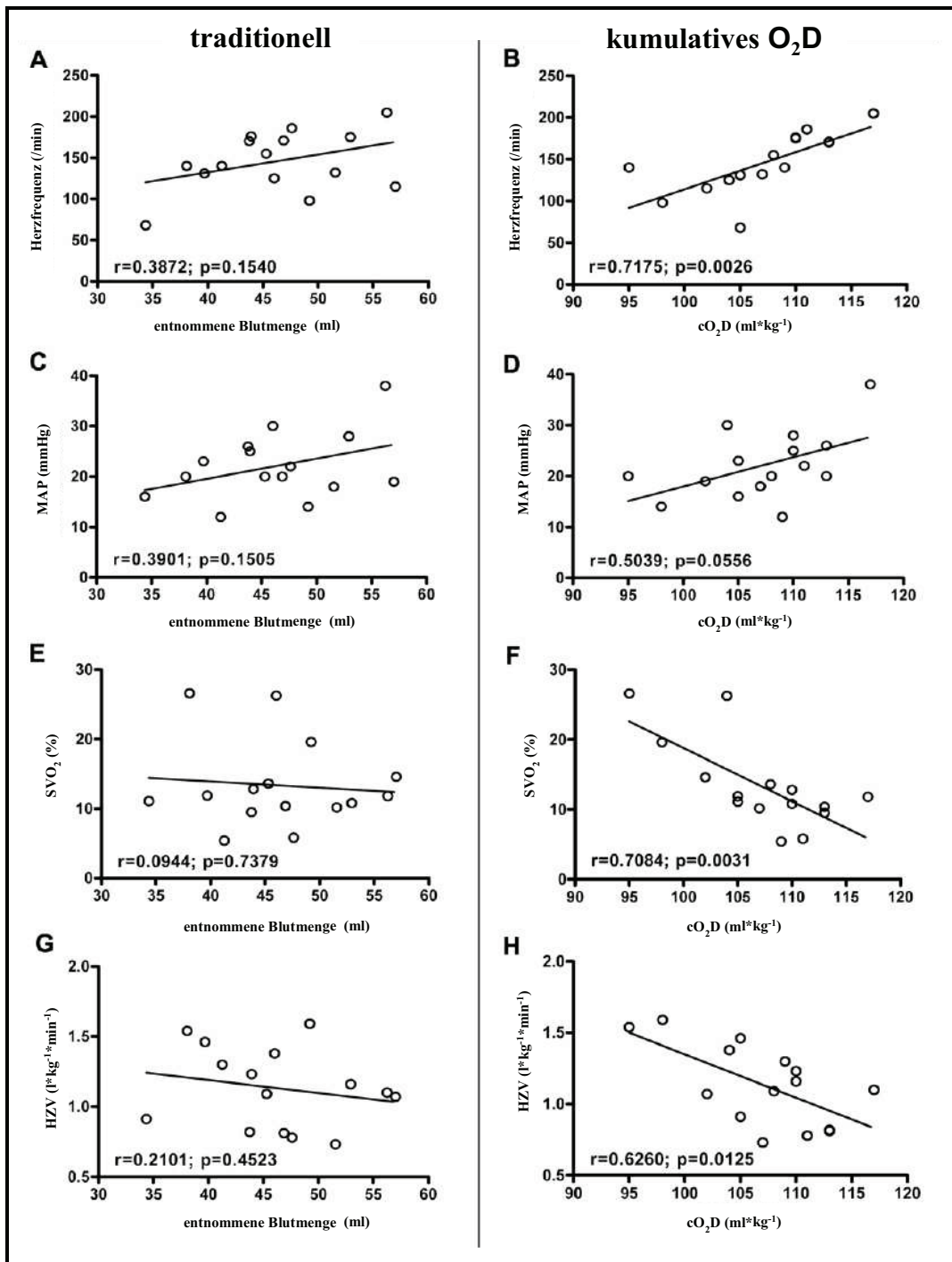


Abbildung 16: Korrelationen der traditionellen Parameter bzw. des kumulativen cO₂D
Korrelationen der Menge des entnommenen Blutes (A, C, E, G) bzw. des kumulativen Sauerstoffdefizites (cO₂D) (B, D, F, H) mit der Herzfrequenz (A, B), MAP (C, D), svO₂ (E, F) und CI (G, H).

Die Menge des entnommenen Blutes während des hämorrhagischen Schocks („traditionelles Modell“) korrelierte nur unzureichend mit der Herzfrequenz ($r=0,3872$, Abbildung 16A), MAP ($r=0,3901$; Abbildung 16C), svO_2 ($r=0,0944$; Abbildung 16E) und HZV ($r=0,2101$; Abbildung 16G). Das cO_2D korrelierte besser mit der Herzfrequenz ($r=0,7175$; Abbildung 16B), MAP ($r=0,5039$; Abbildung 16D), svO_2 ($r=0,7084$; Abbildung 16F) und HZV ($r=0,6260$; Abbildung 16H).

3.4 Inflammationsparameter

Tabelle 8: Inflammationsparameter

Temperatur, Leukozyten, Zytokine: Interleukin-(IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, Tumor-Nekrosefaktor-(TNF)- α , Endotoxin Plasmaspiegel zu jedem Messzeitpunkt; $n=7$; Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, $p < 0,05$ (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
Temperatur (rektal, °C)	36,9 $\pm$ 0,5	37,1 $\pm$ 0,6	36,9 $\pm$ 1,1	39,5 $\pm$ 0,8	39,5 $\pm$ 0,8	38,9 $\pm$ 0,8
Leukozyten (/ μ l)	15,89 $\pm$ 2,0	13,76 $\pm$ 1,5	12,64 $\pm$ 2,0	25,37 $\pm$ 4,1*	25,16 $\pm$ 1,7*	19,46 $\pm$ 1,5*
IL-1 β (pg*ml ⁻¹)	36 $\pm$ 31	32 $\pm$ 37	30 $\pm$ 32	104 $\pm$ 54	112 $\pm$ 61	119 $\pm$ 81*
IL-2 (pg*ml ⁻¹)	39 $\pm$ 44	32 $\pm$ 34	44 $\pm$ 46	123 $\pm$ 72	142 $\pm$ 99	180 $\pm$ 105*
IL-4 (pg*ml ⁻¹)	12 $\pm$ 13	10 $\pm$ 7	12 $\pm$ 11	27 $\pm$ 24	26 $\pm$ 18	65 $\pm$ 13
IL-6 (pg*ml ⁻¹)	15 $\pm$ 14	37 $\pm$ 36	103 $\pm$ 101	118 $\pm$ 105	152 $\pm$ 111	173 $\pm$ 118*
IL-10 (pg*ml ⁻¹)	31 $\pm$ 36	28 $\pm$ 36	47 $\pm$ 63	35 $\pm$ 39	37 $\pm$ 37	34 $\pm$ 28
TNF α (pg*ml ⁻¹)	64 $\pm$ 53	119 $\pm$ 55	125 $\pm$ 66	4 $\pm$ 3	5 $\pm$ 3	11 $\pm$ 11
Endotoxin (Plasma, U*ml ⁻¹)	0,33 $\pm$ 0,1	0,30 $\pm$ 0,1	0,52 $\pm$ 0,3	24,4 $\pm$ 18,1*	0,31 $\pm$ 0,2	0,27 $\pm$ 0,12

Nach der Reperfusion stieg die **Körpertemperatur** bei den Schweinen zwischen den Messzeitpunkten 24 h und 72 h an, wobei die gemessenen Temperaturen noch im physiologischen Bereich von Schweinen liegen [70]. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg der **Leukozyten** (*Abbildung 17*) im peripheren Blut und zur Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen. Dabei sind insbesondere die inflammatorischen **Interleukine-1 β** (*Abbildung 18*), **-2** (*Abbildung 19*) und **-6** (*Abbildung 20*) zu nennen, die nach 72 h Reperfusion noch immer anstiegen. Der **Tumor-Nekrosefaktor- α** (TNF- α) war bereits nach der Präparation erhöht und normalisierte sich nach 24 h.

Nach 24 h ließ sich im Plasma von 4 Tieren ein Anstieg von **Endotoxin** (*Abbildung 21*) nachweisen. Nach 48 h war bei keinem Tier mehr Endotoxin im Blut nachweisbar.

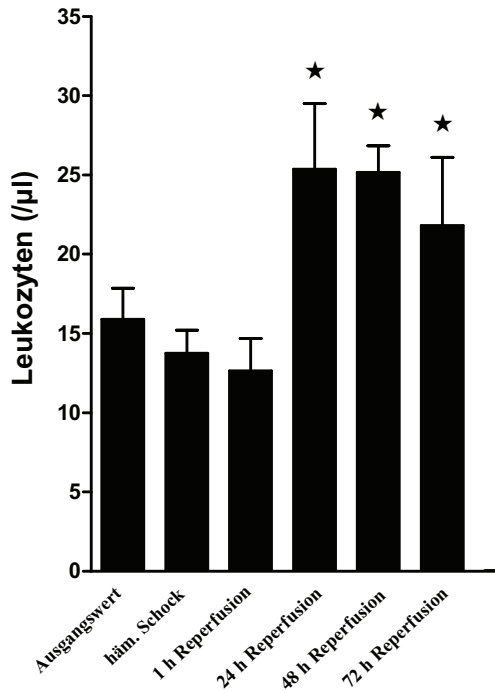


Abbildung 17: Leukozyten im Zeitverlauf
n=7, Mittelwerte± Standardabweichung, ★: p < 0,05 vs. Ausgangswert (Ausgangswert= nach der Instrumentierung)

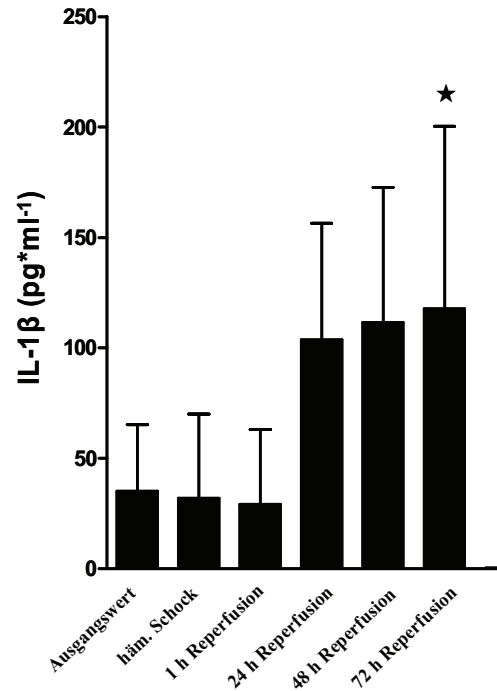


Abbildung 18: IL-1β im Zeitverlauf
n=7, Mittelwerte± Standardabweichung, ★: p < 0,05 vs. Ausgangswert (Ausgangswert= nach der Instrumentierung)

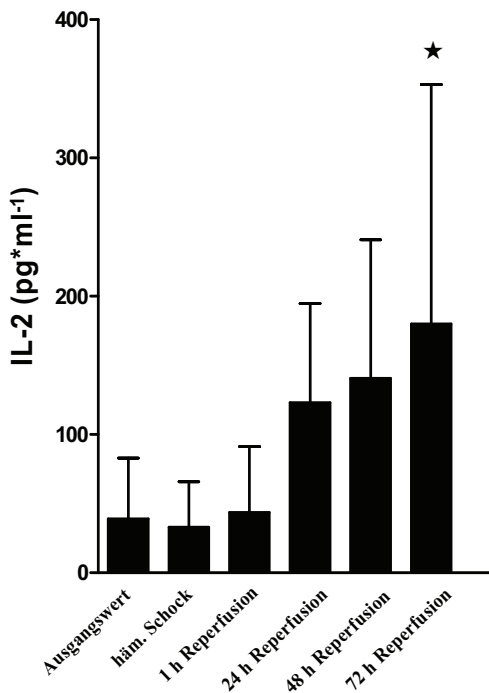


Abbildung 19: IL-2 im Zeitverlauf
n=7, Mittelwerte± Standardabweichung, ★: p < 0,05 vs. Ausgangswert (Ausgangswert= nach der Instrumentierung)

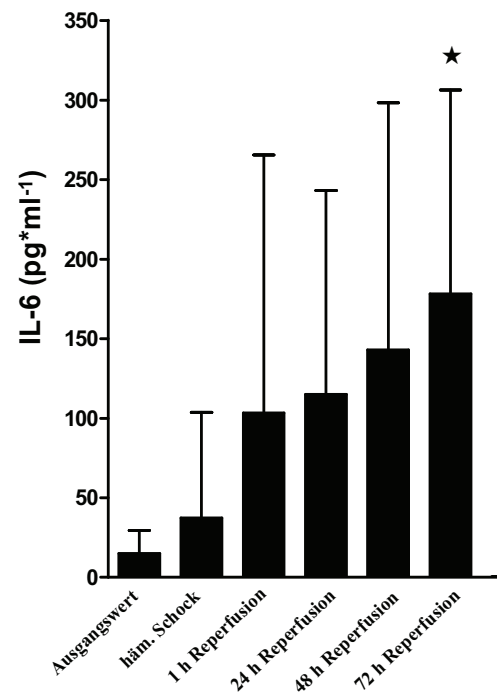


Abbildung 20: IL-6 im Zeitverlauf
n=7, Mittelwerte± Standardabweichung, ★: p < 0,05 vs. Ausgangswert (Ausgangswert= nach der Instrumentierung)

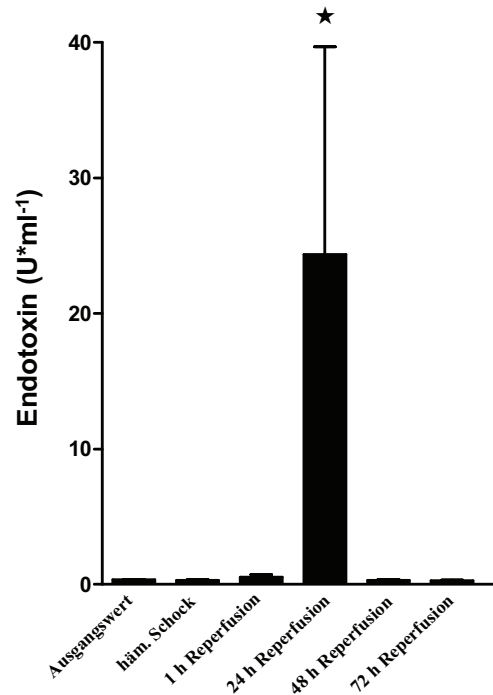


Abbildung 21: Endotoxinspiegel im Zeitverlauf

n=7, Mittelwerte± Standardabweichung, ★: p < 0,05 vs. Ausgangswert (Ausgangswert= nach der Instrumentierung)

3.5 Neurologisches Outcome

Tabelle 9: Neurologisches Outcome

S100 B (glialer Marker einer Hirnschädigung), Neurological deficit score; n=7; Mittelwerte±Standardabweichung, p < 0,05 (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
S100 B (ng/mL)	0,36±0,01			0,98±0,47	1,25±0,4	0,87±0,33
Neurological Deficit Score	0			70±46,3	36,2±14,9	32,1±14,9

Nach dem hämorrhagischen Schock und Reperfusion kam es zur erhöhten Freisetzung von **S100 B** (**Abbildung 22**) als Zeichen eines Nervenschadens.

In der klinischen Untersuchung fiel eine deutliche Zunahme des **neurological deficit Scores** (**Abbildung 23**) für Schweine auf, der auch noch nach 72 h Reperfusion erhöht blieb.

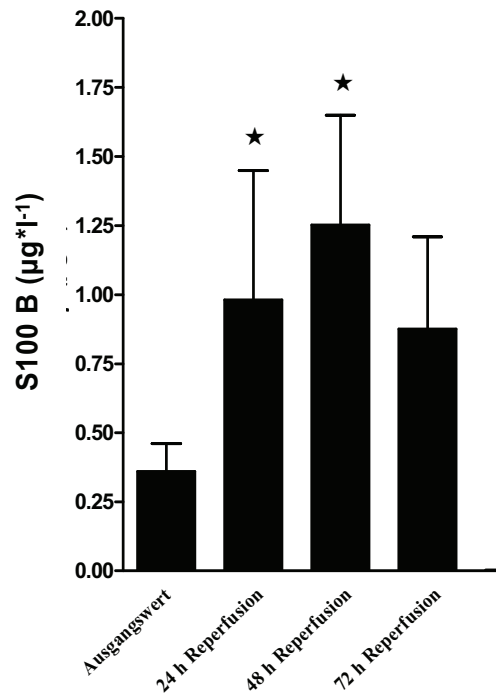


Abbildung 22: S100 B im Zeitverlauf

n=7, Mittelwerte± Standardabweichung, ★: p < 0,05 vs. Ausgangswert (Ausgangswert= nach der Instrumentierung)

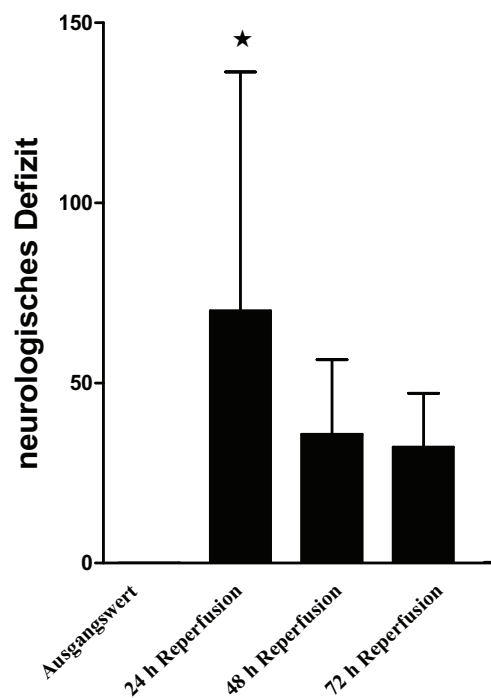


Abbildung 23: Neurologisches Defizit (=neurological deficit score) im Zeitverlauf

n=7, Mittelwerte± Standardabweichung, ★: p < 0,05 vs. Ausgangswert (Ausgangswert= nach der Instrumentierung)

3.6 Lunge

Tabelle 10: Lunge

Horowitzquotient ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$); $n=7$; (Ausgangswert, zum Ende der Schockphase und nach 1 h und 72 h Reperfusion bei Vorhandensein einer arteriellen Blutdruckmessung, unter Beatmung mit PEEP 3 und FiO_2 von 0,21) Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, $p < 0,05$ (* vs. Ausgangswert); Ausgangswert=nach der Instrumentierung.

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
paO₂/FiO₂ (mmHg)	499 $\pm$ 16	444 $\pm$ 88	486 $\pm$ 86			340 $\pm$ 70*

Zu den Messzeitpunkten baseline, hämorrhagischen Schock und frühen Reperfusion behaupteten alle Tiere einen **paO₂/FiO₂** von > 400 mmHg. Nach 72 h Reperfusion war ein Abfall auf 340 mmHg zu beobachten.

3.7 Herz

Tabelle 11: Herz

Kardiales Troponin T (TnT) zu jedem Messzeitpunkt; ($n=7$); Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, $p < 0,05$ (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
TnT (ng*ml⁻¹)	0,01 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,08	0,78 $\pm$ 0,38*	0,32 $\pm$ 0,13*	0,36 $\pm$ 0,21*	0,21 $\pm$ 0,22

Mit Beginn der Reperfusion kam es zu einem Anstieg der **Troponin-T**-Freisetzung (**TnT**) auf das Siebenfache. Im weiteren Verlauf sank die TnT-Konzentration und erreichte nach 72 h wieder den Ausgangswert.

3.8 Leber

Tabelle 12: Leber

Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Glutamatdehydrogenase (GLDH) zu jedem Messzeitpunkt; $n=7$; Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, $p < 0,05$ (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
AST (U*l⁻¹)	37 $\pm$ 7	39 $\pm$ 9	79 $\pm$ 29	189 $\pm$ 63*	84 $\pm$ 18	52 $\pm$ 12
ALT (U*l⁻¹)	41 $\pm$ 6	34 $\pm$ 7	41 $\pm$ 7	82 $\pm$ 17*	67 $\pm$ 13*	55 $\pm$ 12
GLDH (U*l⁻¹)	1,3 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 1,1	3,6 $\pm$ 2,1	8,2 $\pm$ 3,2*	11,5 $\pm$ 6,5*	7,3 $\pm$ 3,3*

Bei den Plasmamarkern **AST, ALT und GLDH** konnten bei den Messpunkten 24 h und/oder 48 h ein Anstieg als Zeichen einer Leberschädigung beobachtet werden. AST und ALT entsprachen nach 72 h dem Ausgangswert. Die GLDH war bei sinkender Tendenz nach 72 h immer noch gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

3.9 Niere

Tabelle 13: Niere

Blood Urea Nitrogen (BUN), Kreatinin zu jedem Messzeitpunkt; n=7; Mittelwerte±Standardabweichung, p < 0,05 (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
BUN (mg*dl⁻¹)	12,7±3,3	14,7±3,0	15,6±2,3	25,4±9,6*	21,3±5,2*	15,4±4,0
Kreatinin (mg*dl⁻¹)	1,1±0,2	1,5±0,3	1,5±0,3	1,8±0,5*	1,7±0,4*	1,6±0,3*

Eine Erhöhung von **BUN** und **Kreatinin** waren zu den Zeitpunkten 24 h und 48 h als Zeichen einer Nierenschädigung zu beobachten, die im weiteren Verlauf abfielen. Nach 72 h entsprach das BUN dem Ausgangswert, wohingegen das Kreatinin noch erhöht war.

3.10 Pankreas

Tabelle 14: Pankreas

Lipase zu jedem Messzeitpunkt; n=7; Mittelwerte±Standardabweichung, p < 0,05 (* vs. Ausgangswert; Ausgangswert=nach der Instrumentierung).

	Ausgangswert	Schock	Reperfusion			
		1 h	1 h	24 h	48 h	72 h
Lipase (U*l⁻¹)	2,6±1,5	1,9±1,3	5,3±2,9	49,4±17,2*	11,6±4,0	4,9±1,6

Eine Erhöhung der **Lipase** im Serum als Zeichen einer Pankreasschädigung konnte nur zum Messzeitpunkt 24 h beobachtet werden. Im weiteren Verlauf entsprach die Lipase wieder dem Ausgangswert.

3.11 Weitere Plasmaparameter

Die folgenden Parameter blieben während des Verlaufs des Experiments unverändert (Ausgangswert vs. HS vs. 1, 24, 48 oder 72 h Reperfusion): Amylase, Gesamt-Bilirubin, GGT, Quick, aPTT, Fibrinogen, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, LDL/HDL Verhältnis.

4. Diskussion

4.1 Methodikdiskussion

4.1.1 Das Schwein als Versuchstier für die Herz-Kreislauf-Forschung

Ein Rückblick auf die bisher publizierte Literatur zeigt, dass insbesondere das Schwein als Tiermodell in den vergangenen 20 Jahren umfassend genutzt wurde, um die Effekte der hämorrhagischen Hypotension und des hämorrhagischen Schocks zu untersuchen. Das Hausschwein im Tierversuch zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass die anatomischen und physiologischen Verhältnisse [71] insbesondere das Herz-Kreislauf-System [72, 73], der Gastrointestinaltrakt [74] und die hepatische Enzymausstattung [75] dem des Menschen sehr ähnlich sind. Hunde und Katzen eignen sich durch ihr artspezifisches venöses Blutpooling im Leber-Milzbereich [76] nicht für hämodynamische Untersuchungen bzw. sollten diese nur an splenektomierten Tieren durchgeführt werden, um störende Effekte einer Autotransfusion zu vermeiden [77, 78]. Insbesondere weisen Schweine mit einem Körpergewicht von ca. 30 – 40 kg ein vergleichbares Verhältnis von Herzgröße zu Körpergewicht wie der Mensch auf [70]. Auch unter elektrophysiologischen Gesichtspunkten erscheinen Schweine dem menschlichen Organismus sehr ähnlich [79]. Auch ist das Schwein bezüglich Ausdauer und Bewegungsaktivität mit dem Menschen gut vergleichbar. Somit lassen sich Versuchsergebnisse vom Schwein leichter auf humanklinische Studien übertragen.

Alle diese Punkte bedingen, dass die Schweine vergleichbar mit den Menschen auf einen Schock reagieren. Ein akuter Volumenverlust vermindert das Herzzeitvolumen - ein Primäreffekt, der oft zu einer Kaskade von sekundären Effekten führt, welche letztendlich lebensbedrohlich werden können.

Kleintiere wie Ratten, Katzen oder Kaninchen scheiden aus verschiedenen Gründen als Versuchstiere für diese Fragestellung aus. Zum einen sind diese Tiere wegen ihrer kleinen Gefäße schwerer zu instrumentieren als größere Versuchstiere, zum anderen sind mehrfache Blutentnahmen, wie sie in diesem Modell notwendig sind, bei kleinen Tieren unvereinbar mit einer normalen Homöostase. Für eine Überlebensstudie stehen Nagetiere wie Ratten, Kaninchen oder Mäuse auf einer phylogenetisch zu niedrigen Entwicklungsstufe [80].

Natürlich können die in einem Tierversuch erhobenen Daten und Erfahrungen nicht kritiklos in vollem Umfang auf den Menschen übertragen werden. Es ist trotzdem die derzeit beste Alternative zur Untersuchung von Fragestellungen zum hämorrhagischen Schock und der damit verbundenen Pathomechanismen. Daher stellen tierexperimentell ermittelte Ergebnisse fraglos eine wichtige und noch unabdingbare Basis für die Überprüfbarkeit der Wirksamkeit von Therapien dar. Nur im Tierexperiment lassen sich die notwendigen Variablen für die Untersuchung des hämorrhagischen Schocks entsprechend standardisieren. Die Ergebnisse schaffen eine Grundlage für nachfolgende klinische Untersuchungen.

4.1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Es bestehen deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Überlebensrate bei Tieren nach hämorrhagischem Schock [81-85]. Östrogene scheinen dabei protektiv zu sein, da die Unterschiede bei weiblichen Tieren in der Menopause nicht mehr zu beobachten sind [81-85]. Neben einer Letalitätsreduktion wirken Östrogene auch modulierend auf die immunologischen Veränderungen nach hämorrhagischem Schock und Reperfusion [83, 85, 86] und vermindern bei geschlechtsreifen weiblichen Tieren die Schädigung von Darm und anderen Geweben (Lunge, Herz und Leber) [82, 84, 87]. Problematisch ist jedoch, dass Tiere in unterschiedlichen Phasen des weiblichen Zyklus unterschiedlich auf Zustände wie Sepsis, hämorrhagischer Schock und andere pathologische Zustände reagieren. Daher müssten zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen idealerweise die Tiere durch Hormonanalysen auf das Stadium im weiblichen Zyklus hin untersucht werden [86, 88-90]. Um diese Einflussgrößen zu eliminieren, wurden die Versuche der hier vorliegenden Arbeit an männlichen Hausschweinen durchgeführt.

4.1.3 Alter

Auch das Alter ist eine wichtige Einflussgröße bei klinischen und experimentellen Tiermodellen [88, 89]. Dies spiegelte sich in den Ergebnissen von Nickel et al. [88] und Kahle et al. [89] wider, die eine gesteigerte Immunsuppression in alten Mäusen (männliche und weibliche) nach Trauma und Hämorrhagie fanden.

4.1.4 Anästhesie

Die hohe Empfindlichkeit der Schweine auf Stress und invasive Eingriffe macht eine adäquate Prämedikation sinnvoll. Vergleichsweise geringe Schmerzreize können schon zu einer drastischen Anhebung des Sympathikustonus führen [91] bzw. in einer malignen Hyperthermie enden. Doch kann eine durchgeführte Anästhesie auch Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System [92-94], den Stoffwechsel [95-99], das Immunsystem [100] sowie auf die bakterielle Translokation [101] haben.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Tiere entsprechend der Literatur [102] mit Azaperon und Midazolam prämediziert, um einen möglichst stressfreiem Transport der Tiere in den OP und eine unkomplizierte Narkoseeinleitung zu gewährleisten. Die verwendeten Anästhetika (Propofol, Fentanyl und Pancuronium) sind sowohl in der Veterinärmedizin als auch im klinischen Alltag etabliert.

4.1.5 Heparin

Ein anderer potentieller Störfaktor, insbesondere auf das Zytokinmuster sowohl im klinischen wie im experimentellen Setting, ist der Einsatz von Heparin zur Antikoagulation, sowohl systemisch, als auch zur Antikoagulation des im hämorrhagischen Schocks entnommenen Blutes, als auch als Antikoagulans von Druckaufnehmersystemen [103-112]. Heparin hat insbesondere einen Einfluss auf die Mikrozirkulation, da es die Blutviskosität verändert [110], vasoaktive Substanzen, wie Katecholamine freisetzt [107], den Zytokinspiegel verändert [108, 109], die endotheliale Zell-Zellinteraktion beeinflusst [110, 111] und in die Koagulationskaskaden eingreift [110].

Aufgrund der hier aufgeführten Einflüsse wurde auf die Verwendung von Heparin in der vorliegenden Studie verzichtet. Die invasiven Druckaufnehmer wurden mittels einer Druckinfusion gespült und das entnommene Blut in Citrat-Phosphat-Dextrose konserviert.

4.1.6 PiCCO (pulse-induced contour cardiac output)

Selbst im Zustand akuter hämodynamischer Veränderungen zeigten prospektive Studien am klinisch relevanten Schweinemodell, dass die invasive pulmonale arterielle Thermodilutionsmethode (Pulmonalarterienkatheter) und das thermodilutions-basierte Verfahren des PiCCO-Systems (PiCCO: pulse-induced contour cardiac output) äquivalent für die HZV Messung verwendet werden können [113, 114].

Bei großen Veränderungen im Blutdruck ($> 20\%$) und intravaskulärem Volumen sind jedoch die kontinuierlichen PiCCO-Messungen sehr ungenau, wenn sie nicht durch die transpulmonale Thermodilution (TPTD) rekali­briert werden. Eine hämorrhagische Schockstudie an Schweinen demonstrierte, dass die PiCCO-Messungen extrem gut mit der pulmonalen arteriellen Thermodilution (PATD) korrelieren, wenn diese durch transpulmonale Thermodilution HZV während der Hämorrhagie bzw. bei akuten Veränderungen des MAP rekali­briert wurden [114].

In der vorliegenden Studie sind nur HZV angegeben, die direkt mittels dreimaliger Thermodilution (20 ml eiskalter NaCL-Lösung) ermittelt wurden.

4.1.7 Tiermodelle

In den letzten Jahrzehnten sind eine große Anzahl von Tiermodellen entwickelt worden, um die kritischen Endpunkte des hämorrhagischen Schocks zu studieren. Deitch et al. [15] teilte diese Modelle in drei Kategorien ein: unkontrollierte Hämorrhagie („uncontrolled hemorrhage“), kontrolliertes Hämorrhagievolumen („fixed volume“) und kontrollierter Blutverlust („fixed pressure“) bis zum Erreichen eines bestimmten Blutdrucks. Es sind sowohl Vor- und Nachteile (Studienumfang, Kosten, Standardisierbarkeit, klinische Relevanz, verwendete Tiere) mit den verschiedenen hämorrhagischen Schockmodellen assoziiert. Dies erfordert vom Versuchsleiter eine gewissenhafte Auswahl des richtigen Schockmodells, abgestimmt auf die individuellen Bedürfnisse und Anforderungen.

4.1.7.1 Vor-/Nachteile der klassischen hämorrhagischen Schockmodelle

4.1.7.1.1 Unkontrollierte Hämorrhagie („uncontrolled hemorrhage“)

Beim „uncontrolled“-Hämorrhagiemodell wird die Blutung nicht chirurgisch kontrolliert. Dieses Modell wird von zahlreichen Autoren bevorzugt. Die Hämorrhagie wird durch massive Milz-/Leberverletzung, Aorteneinriss oder durch andere chirurgische Instrumentierung herbeigeführt. Aufgrund des traumatischen Insults simulieren die unkontrollierten hämorrhagischen Schockmodelle [115-121] die pathophysiologische Situation eines Traumapatienten auf eine realistische Art. Deshalb wurde dieses Modell von zahlreichen Forschungsgruppen bevorzugt, die der Fragestellung nach den besten Fluid-Resuscitation-Therapien/-Konzepten für Traumapatienten nachgingen [122-132].

Es ergeben sich jedoch durch den nicht beherrschten Blutverlust auch Nachteile. Der Grad und die Dauer der Hypotension lassen sich nur sehr schwer steuern, so dass der Blutverlust sehr variabel ist. Bereits bei der Einleitung der Resuscitation kann der Blutverlust immer noch andauern und somit zu widersprüchlichen pathophysiologischen Antworten im Vergleich zu anderen Hämorrhagiemodellen führen [9]. Folglich ist dieses Modell schwierig zu standardisieren und zu vergleichen.

4.1.7.1.2 „Fixed volume“-Hämorrhagiemodelle

Bei dem „fixed volumen“-Hämorrhagiemodellen richtet sich die festgelegte zu entnehmende Blutmenge gewöhnlich nach dem Gewicht des Tieres. Dieser Ansatz dient zur Beantwortung der Fragen nach den metabolischen [133] und histopathologischen [134] Veränderungen, Überlebensdauer [135] und Effekte von therapeutischen Eingriffen [136, 137] nach einer Blutung.

Die Geschwindigkeit des Blutverlustes bestimmt das Ausmaß der Kompensations- und Dekompensationsmechanismen. Der Hauptvorteil dieses Ansatzes ist, dass die kompensatorischen Mechanismen der Versuchstiere sich nach der Hämorrhagie richten. Damit wird die Auslösung einer hämodynamischen Reaktion als spezifische Antwort auf einen festgelegten Blutverlust ermöglicht. Die zusätzliche Erzeugung eines Traumas ist möglich.

Der Hauptnachteil besteht darin, dass die herbeigeführte Änderung der Hämodynamik nach Volumenentzug nicht vorhersehbar ist und die interindividuelle kompensatorische Antwort der Tiere auf den Blutverlust sehr unterschiedlich ausfallen kann, so dass die Interpretation der Ergebnisse schwierig sein kann [9].

4.1.7.1.3 „Fixed-pressure“-Hämorrhagiemodelle

Das „fixed-pressure“-Hämorrhagiemodell basiert auf einen Blutverlust bis auf einen zuvor festgelegten Zielblutdruck über einem definierten Zeitraum [138-147]. Obwohl der Schweregrad der Hämorrhagie mit dem totalen Blutverlust verbunden ist, spielt die Dauer des Schocks und die Möglichkeit der Kompensation ebenfalls eine erhebliche Rolle [148-150]. Die Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens provoziert eine hämodynamische Antwort zur Aufrechterhaltung der Durchblutung zum Gehirn und Herzen.

Dieser Modellansatz wurde zur Beantwortung der Wirkungen des hypotensiven Schocks auf die inflammatorische Reaktion [151-155], die Leber [156, 157], die Lunge

[158-161] und zerebrale Schädigung [162], sowie die Wirkungen verschiedener Resuscitationstrategien auf die Organfunktion und des Outcomes [151, 154-157, 163, 164] verwendet.

Viele Forscher verwenden heute eine Variation des von Wiggers im Jahre 1941 [139] beschriebenen „fixed-pressure“-Modells des hämorrhagischen Schocks. In diesem Modell wird den anästhesierten Tieren Blut entzogen, bis ein vordefinierter arterieller Mitteldruck (MAP) erreicht wird. Dieser MAP wird über einen definierten Zeitraum aufrechterhalten, in dem weitere Blutentnahmen notwendig sind. Ziel-MAP Werte von 35 bis 70 mmHg und eine Schockdauer von 30 min bis 5 h sind in der Literatur [140-147, 151-154, 156, 157, 162-174] beschrieben.

Das „Fixed-pressure“-Hämorrhagiemodell ermöglicht es, das Ausmaß, die Dauer und/oder das Volumen des hypotensiven Schocks zu kontrollieren und zu überwachen. Reproduzierbarkeit und Vorhersagbarkeit sind die Stärken dieses Modells und erklären, warum es häufig für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze gedient hat. Ein zusätzliches Trauma kommt bei diesem Modell häufig zur Anwendung.

Auch dieses Modell ist mit Nachteilen verbunden, da es von allen beschriebenen Modellen am wenigsten mit der klinischen Wirklichkeit übereinstimmt. Nach der initialen Dekompensation (gekennzeichnet z. B. durch eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens und damit des Perfusionsdrucks), reagiert der Organismus mit kompensatorischen Mechanismen, um dem Abfall des Blutvolumens entgegen zu wirken. Die gemessenen makrovaskulären Variablen können somit nicht mehr adäquat den Schweregrad des Insults reflektieren [9]. Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit ergeben sich durch unterschiedliche Geschwindigkeit der Blutentnahme bei der Schockinduktion. Wird der Schock innerhalb von Minuten erreicht, kommt es zu einem Zusammenbruch der Kompensationsmechanismen. Daher ist eine kürzere Schockdauer nach rascher Induktion mit schweren Schäden behaftet als eine längere Schockdauer nach langsamer Schockinduktion.

4.1.7.2 Perfusionsbezogene Hämorrhagiemodelle (O₂D und Korrelate)

Unter physiologischen Bedingungen liegt der Sauerstoffverbrauch (VO₂) bei gesunden jungen Männern in Ruhe bei durchschnittlich bei 125 ml*min⁻¹*m^{2*-1}. Kommt es zu einer Reduzierung der DO₂ (Sauerstoffangebotes) durch eine Verminderung des Blutflusses mit einer Einschränkung in Organ- und Gewebe-Perfusion, resultiert ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Es entsteht ein

kritisches Ischämieniveau. Die Folge ist ein Sauerstoffdefizit (oxygen debt), welches in einen Schockzustand übergehen kann.

Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Schockdefinition des American College of Surgeons wider:

“Shock is an abnormality of the circulatory system that results in inadequate organ perfusion and tissue oxygenation” [175].

Allerdings ist die DO_2 meist um das drei- bis vierfache höher als die VO_2 , so dass eine relativ große Reserve vorliegt, bevor ein Sauerstoffdefizit auftritt [176, 177]. In den 90iger Jahre wurde der O_2D als sekundärer Endpunkt bei „pressure-controlled“ oder „volume-controlled“ hämorrhagischen Schockmodellen verwendet. Bereits im Jahre 1962 wurde von Crowell [178] der O_2D als eine Variable für den irreversiblen Schock definiert. Crowell und Smith [68] stellten 1964 ein Hundemodell zum hämorrhagischen Schock mit cO_2D als Endpunkt vor. Im Gegensatz dazu beschrieb Dunham et al. [69] ein hämorrhagisches Schockmodell am Hund, bei dem ein vorher bestimmtes unabhängiges kumulatives Sauerstoffdefizit innerhalb eines definierten Zeitbereichs, unabhängig vom Blutdruck oder Hämorrhagievolumen, gewählt wurde. Dunham et al. [69] ergänzte dieses experimentelle cO_2D Hundemodell des hämorrhagischen Schocks mit den Parametern Laktazidose und metabolischen Base Excess als unabhängige Variablen für die Letalität. Dabei wurde die Hypothese geprüft, dass der während der Hämorrhagie erreichte O_2D ein Faktor für die Sterblichkeit darstellt bzw. als prognostischer Marker verwendet werden kann. Bestätigt wurde diese Hypothese anhand einer zweiten Spezies, einem Schweinemodell des hämorrhagischen Schocks durch Rixen et al. [17], die zeigten, dass das kumulative (c) Sauerstoffdefizit (O_2D), welches vor der Reperfusion erreicht wird, eine wichtige Überlebensvariable ist. Außerdem korreliert der Parameter gut mit dem Schweregrad des zellulären Insults.

Siegel et al. [16] zeigten, dass die traditionellen Endpunkte Blutdruck und Herzfrequenz nur inadäquat das Ausmaß des hämorrhagischen Schocks widerspiegeln, da sie durch Kompensationmechanismen beeinflusst werden. Des Weiteren ist in vielen klinischen Studien gezeigt worden, dass Traumapatienten einen Zustand im Schock erreichen, bei dem zwar eine inadäquate Gewebepерfusion und eine metabolische Azidose vorliegt, jedoch die traditionellen Variablen (z. B. Blutdruck) sich bereits wieder normalisiert haben [16, 55]. D. h. die traditionellen Variablen wie z. B. Blutdruck und HZV können nicht quantitativ das Ausmaß des mikrozirkulatorischen Perfusionsdefizits und der

Sauerstoffverwertung widerspiegeln. Demgegenüber sind VO_2 , O_2D , Laktat und BE Indikatoren für den anaerobischen Metabolismus und spiegeln somit das Ausmaß des Schweregrades und der Reversibilität der metabolischen Dysfunktion während des hypovolämischen Schocks wider [17, 67, 69, 179, 180].

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde ein viertes Hämorrhagiemodell mit perfusionsbezogenem Endpunkt – „Blutverlust bis zum Erreichen eines bestimmten Sauerstoffdefizits (O_2D) in einem zuvor festgelegten Zeitraum“ – eingeführt.

Leider ist der O_2D im klinischen Alltag eine schwer zu messende Größe, da der basale Sauerstoffverbrauch (VO_2) zwischen einzelnen Patienten variiert und nicht vor einem Trauma bekannt ist und somit der O_2D nicht berechnet werden kann. Doch auch die metabolischen Korrelate des O_2D wie Laktat und BE scheinen signifikante Prädiktoren des Outcomes bei polytraumatisierten Patienten zu sein. Die perfusionsbezogenen Parameter (O_2D , Laktat, BE) erwiesen sich als ausgezeichnete Endpunkte, um das Ausmaß des hämorrhagischen Schocks zu erfassen [16, 181-183]. Experimentelle Studien belegten die Überlegenheit von O_2D , BE, und Laktat als überlegene Prädiktoren des Outcomes im Vergleich zu den traditionellen Variablen (entnommenes Blutvolumen, Blutdruck, Herzzeitvolumen) [16, 17, 55, 67].

Die perfusionsbezogenen Parameter könnten auch zur Beurteilung einer adäquaten bzw. optimalen Resuscitationstherapie genutzt werden. Die klinische Anwendung beim Patienten bleibt jedoch aufgrund des schwer zu ermittelnden O_2D Wertes fraglich, so dass weiterhin die Parameter Laktat und BE herangezogen werden müssen [69].

Doch auch der experimentelle Einsatz der Sauerstoffdefizit-Modelle birgt Probleme, wie z. B. die Durchführung von minütlichen Messungen von arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalysen. Ohne moderne und schnelle Blutgasanalysatoren sind solche Modell kaum durchführbar, wobei auch unter Verwendung moderner Geräte, die komplexen Versuchabläufe viel Personal binden. All dies führt zu Zeitverlusten, was kombiniert mit der zu schnellen Dekompensation der Tiere oft zu letalen Ausgängen im Versuch führt. Daher ist eine Etablierung bzw. Optimierung eines standardisierten Tiermodells zur Erforschung einer optimalen Volumen-Therapie und medikamentöse Intervention zur Reduktion des Reperfusionsschadens dringend erforderlich [184].

4.1.7.3 Beschränkungen der Tiermodelle [9]

Bei allen Tiermodellen muss der Untersucher ein Gleichgewicht zwischen seinem verfolgten Ziel und den Möglichkeiten des Tiermodells herstellen. So sollte z. B. eine Studie mit dem Ziel der Entwicklung von neuen Behandlungskonzepten möglichst der klinischen Situation entsprechen. Nur so ist es möglich, die erhobenen Ergebnisse aus der Studie auf den Patienten übertragen zu können. Leider reflektiert ein Modell in Wirklichkeit nur einen kleinen Ausschnitt der komplexen klinischen Situation. Dadurch ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile. Aufgrund vieler unbeeinflussbarer Variablen sind Ergebnisse, die aus klinischen Studien erhoben wurden, oft nur schwer zu interpretieren. Bei Tiermodellen wird versucht, vereinfachte Systeme zu entwickeln, bei denen nur einzelne Variablen verändert werden können, während andere Variablen konstant gehalten werden. Dies ermöglicht die Untersuchung eines einzelnen Aspektes in dem komplexen und komplizierten System, jedoch mit dem Nachteil, dass die Tiermodelle die Realität nicht immer exakt widerspiegeln können [185].

Ein anderer weitgehend unbekannter Einflussfaktor bezieht sich auf die „fright, flight und fight“ Reaktion der Tiere. Im Gegensatz zu den Menschen hat diese Reaktion einen beträchtlichen psychosomatischen Einfluss auf die Versuchstiere, welche auch noch durch Medikamente und die eingesetzten Geräten (invasiv/ nicht-invasiv) verstärkt werden kann. Folglich muss man sich die Frage stellen, ob die Ergebnisse aus den Tierversuchen tatsächlich auf den Patienten im klinischen Alltag übertragen werden können. Das alles legt nahe, dass die erhalten Ergebnisse stark von der gewählten Methode bzw. den vom Untersucher gewählten spezifischen Einstellungen abhängig sind.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Hämodynamik

In Folge des hypovolämischen Schockgeschehens reagiert der Organismus mit Kompensationmechanismen, um die Versorgung der lebenswichtigen Organe (Herz, Gehirn) zu gewährleisten. Durch den massiven Blutverlust kommt es zu einer maximalen Sympathikusaktivität im Sinne einer endogenen Stressantwort. Charakterisiert ist diese Phase durch eine Abnahme vom MAP bei gleichzeitiger Tachykardie, Zunahme der kardialen Kontraktilität, prä- und postkapillärer Vasokonstriktion und Konstriktion der venösen Kapazitätsgefäße. Ziel ist die Aufrechterhaltung des HZV. Im Frühstadium des Schocks liegt das Herzzeitvolumen, bedingt durch die ausgelösten Kompensationsreaktionen noch im Normbereich oder ist aufgrund der sympathoadrenergen Reaktion erhöht. Erst im weiteren Verlauf sinkt das HZV ab [19, 186].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine starke Varianz des MAP (8-35 mmHg) bei den einzelnen Tieren während der Schockphase. Diese resultieren aus der Verwendung des O_2D als Zielparameter mit einem kumulativen O_2D von 95-115 $ml \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$. Dies bedeutet, dass bei einem Tier ein MAP von 35 mmHg ausreichte, um das angestrebte cO_2D zu erreichen. Bei einem anderen Tier wurde dafür ein MAP von 8 mmHg benötigt, einem Zustand, der kaum mit dem Leben vereinbar ist. Interessanterweise überlebte dieses Tier bis zum Versuchsende (72 h Reperfusion). Die restlichen Tiere lagen im Mittel bei 21 ± 5 mmHg zwischen diesen Extremen.

Bezieht man diese Beobachtung auf die „Fixed-Pressure“-Modelle, bei denen ein festgelegter MAP als Schockniveau definiert wird, ist leicht ersichtlich, dass aufgrund der erheblichen intraindividuellen Unterschiede der Tiere mit dieser Methode nur schwer ein vergleichbarer bzw. reproduzierbarer Schock erzeugt werden kann.

Ähnliche Unterschiede wurden auch bei der HF während der Schockphase beobachtet. Initial wurden die Tiere tachykard bis auf Werte über 200 Schläge/ Minute (bpm). Im weiteren Verlauf der Schockphase wurden die Tiere wieder normofrequent. Wurde jedoch eine scheinbar kritische Grenze der HF von unter 100/min unterschritten, stand eine kardiale Dekompensation mit Kammerflimmern kurz bevor. Die HF scheint besonders im extremen Schockzustand ein schlechter Indikator zu sein, um das Ausmaß des Blutverlustes zu erfassen [187].

Durch die zellulären Pathomechanismen des hämorrhagischen Schocks kommt es zu einer exzessiven Produktion von NO und Prostaglandinen, die über weitere Mediatoren eine inflammatorische Kaskade in Gang setzen, an deren Ende sich die schockspezifischen Mikrozirkulationsstörungen mit anaerobem Stoffwechsel, ATP-Depletion, Zellmembranschädigungen und Erythrozytenaggregation entwickeln.

Der Anstieg der HF und des CI während der Reperfusion ist durch eine Vasoplegie (periphere Vasodilation) zu erklären, die durch NO, Azidose, Zytokine und Histamin in der Reperfusion induziert wird. Die dadurch verursachte verminderte Nachlast durch den erniedrigten SVR wird durch eine deutliche Steigerung des HZV durch Steigerung der HF kompensiert [188].

Um eine Hypovolämie zu Beginn der Versuche und in der frühen Phase der Reperfusion auszuschließen wurde der ITBI als Vorlastparameter gemessen, der als Maß der kardialen Vorlast besser als der ZVD mit dem aktuellen Volumenstatus korreliert [189]. Die ITBI-Werte schlossen eine Hypovolämie aus, so dass die beobachteten Veränderungen auf den hämorrhagischen Schock und die Reperfusion zurückzuführen sind. [63].

4.2.2 Blutgasanalyse

Die zvO_2 -Sättigung dient zur Beurteilung der peripheren Sauerstoffausschöpfung und steht in direkter Beziehung zum Herzzeitvolumen und zum Hämoglobin-/Hämatokritgehalt des Blutes. Je geringer die O_2 -Sättigung, d. h. je stärker die O_2 -Extraktion, desto niedriger ist das Herzzeitvolumen [19]. Der stark erniedrigte zvO_2 trotz stark erhöhtem HZV 1 h nach der Reperfusion ist durch die maximale Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie zu erklären. Durch den erhöhten Stoffwechsel herrscht ein erhöhter Sauerstoffverbrauch (VO_2). In Folge dessen werden alle Gefäßregionen geöffnet, um eine maximale Oxygenierung zu gewährleisten. Der Hämoglobin-/Hämatokritgehalt des Blutes blieb im Versuchsverlauf im physiologischen Bereich konstant.

Durch unsere Beatmungseinstellungen und -optimierungen wurden Oxygenierung und Ventilation (paO_2 , $paCO_2$) im physiologischen Bereich konstant gehalten.

4.2.3 Hämoglobin/ Hämatokrit/ entnommene Blutmenge

Die in der Untersuchung entnommenen Blutmenge beträgt ca. 66 % der errechneten Blutmenge eines gesunden deutschen Hausschweins mit 30 kg Körpergewicht, was einem schweren Schock entspricht [70].

Die Hämoglobin- und Hämatokritwerte blieben im gesamten Untersuchungszeitraum nahezu unverändert, weil beim akuten hämorrhagischen Schock Plasma und Hämoglobin in gleichem Maße verloren gehen [49].

Bei akuten Blutverlusten korreliert der Hämatokrit nur schlecht mit dem Ausmaß der Volumen- und Erythrozytenverluste, da sich die relativen Anteile von Plasma und Zellvolumen zunächst nicht wesentlich ändern. Der Hämatokrit nimmt unter physiologischen Gesichtspunkten erst im Verlauf von 8-12 h ab, wenn die Niere beginnt, Natrium zu konservieren und Wasser zu retinieren. Bei therapeutischer Intervention, d. h. Volumensubstitution fällt der Hämatokritwert zwangsläufig [19].

Trotz der Gabe von kristalloiden Lösungen konnte in den Versuchen kaum eine Dilution beobachtet werden. Dies bedeutet, dass ähnliche Mengen an Flüssigkeit substituiert wurden, wie in der frühen Reperfusionphase (erst Stunde) ins Interstitium verloren gingen [24].

4.2.4 Minderperfusion/ Stress

Der Blutverlust bewirkt eine Verminderung der Perfusion und damit eine Beeinträchtigung des Sauerstoffangebotes [55, 178, 190, 191] sowie eine Ansammlung nicht metabolisierter Stoffwechselprodukte [16, 53, 192, 193].

In Folge dessen kann eine Laktazidose mit negativem BE beobachtet werden. Als Zeichen der Stressreaktion der Tiere auf die Schockphase kam es zum Glukoseanstieg.

4.2.4.1 Laktat

Die aus der Mikrozirkulationsstörung entstandene Gewebhypoxie führt zur vermehrten anaeroben Glykolyse und damit zu einem Anstieg des Serumlaktats. Die Suche nach einem leicht zu messenden Stoffwechselkorrelat des Schocks begann mit den Pionierarbeiten von Huckabee [194], Weil [142] und Harken [195]. Bei diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Laktatwert einen Hinweis für die anaerobe Komponente des herbeigeführten Schockprozesses liefern kann. Da in dem vorliegenden Tiermodell kein Laktat von exogen zugeführt wurde (z. B. Ringer-Laktat-Infusion), ist von einer endogenen Produktion durch Gewebhypoxie auszugehen.

Mehrere Studien haben den initialen Laktatwert als guten Prognoseparameter beschrieben [196-198]. Allerdings zeigten andere Studien keine Korrelation zwischen initialem Laktatwert und dem Outcome nach schwerem Trauma [181, 199-201].

4.2.4.2 Basenüberschuss (base excess, BE)

Erste Untersuchungen zum BE wurden bereits 1977 bei 50 polytraumatisierten Patienten durchgeführt. Hier erwies sich der BE als guter Prognoseindikator [202].

Mehrere Gruppen zeigten, dass der BE der beste Prognoseindikator bezüglich Letalität, Komplikationsrate und Transfusionsbedarf ist [203, 204]. Dies konnte in einer neueren klinischen Studie an ca. 8000 polytraumatisierten Patienten bestätigt werden [205].

Aktuellere Studien wie von Siegel [16], Rutherford [206], Davis [203] und Rixen [181] untersuchten den Nutzen von BE als Marker für den Schweregrad des hämorrhagischen Schocks sowie für die Abschätzung des Letalitätsrisikos. Die Letalität nimmt mit zunehmendem Sauerstoffdefizit und gleichzeitigem BE-Abfall, als Ausdruck der metabolischen Dekompensation, zu. Eine Steuerung bzw. Bewertung einer frühen Therapie des traumainduzierten Sauerstoffdefizites ist möglich [204].

Der BE konnte genutzt werden, um klinisch eine Schwelle zu etablieren, bei der der Kliniker bereits vor Beginn einer lebensbedrohlichen Zunahme des O_2D Wertes mit therapeutischen Maßnahmen entgegen wirken kann. Diese kritische Schwelle wird von verschiedenen Gruppen wie Davis [53], Siegel [16] und Rixen [181] mit einem ΔBE von 6,0 mmol/l angegeben.

Ein großer Vorteil des BE ist, dass der Parameter nicht nur die unter generalisierten hypoxischen Bedingungen entstehende Laktazidose, sondern auch andere Quellen von H^+ -Ionen (beispielsweise aus der ATP-Spaltung) erfasst. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass bei Variation eines definierten O_2 -Defizits die Änderung des BE (ΔBE) die der Laktatkonzentration ($\Delta Laktat$) deutlich übersteigt [17]. Der BE scheint dem pH hinsichtlich der Letalitätsprognose überlegen [204], jedoch argumentieren Siegel et al., dass eine Kombination mit dem neurologischen Status z. B. mit der Glasgow Coma Skala die Aussagekraft des BE noch verstärken würde [16].

4.2.5 Inflammatorische Antwort

Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen eindrucksvoll das Ausmaß und den Zeitverlauf der Inflammationsantwort des Schweins auf den hämorrhagischen Schock.

Beim hämorrhagischen Schock kann neben der Mikrozirkulationsstörung die überschießende entzündliche Antwort im Sinne eines „Systemic-inflammatory-response-Syndroms“ (SIRS) als relevanter pathogenetischer Faktor für die Manifestation des Organversagens angesehen werden [207, 208].

Die Minderdurchblutung (Ischämie) bewirkt eine Freisetzung von Sauerstoffradikalen und entzündlichen Mediatoren wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6), die durch die Reperfusion noch verstärkt wird [209]. Am Anfang des Mediatornetzwerkes von Schock und Sepsis stehen insbesondere die Zytokine TNF- α und IL-1 [50]. Erhöhte TNF α , IL-1 und IL-6 Plasmawerte sind wiederholt in Tierexperimenten [210-212] und bei Patientenstudien [208, 213-216] nach Trauma und schwerem Blutverlust beschrieben worden.

Dabei sind die Zytokine nicht alleinig als schädigend anzusehen. Vielmehr ist die massiv gesteigerte Produktion und damit die Dysbalance von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF, IL-1, IL-2, IL-8, IFN und dem plättchenaktivierenden Faktor (PAF) mit den antiinflammatorischen Mediatoren (IL-10, Interleukin-1-Rezeptorantagonist, lösliche TNF-Rezeptoren und Glukokortikoide), ursächlich bei Schock und Sepsis an der ungünstigen Prognose beteiligt. Ein hoher Interleukin-6/Interleukin-10-Ratio weist bei kritisch Kranken auf eine ungünstige Prognose hin [217]. Bei der vorliegenden Studie verwendeten wir zur Quantifizierung der Inflammation die Zeitverläufe von 6 Zytokinen (TNF α , IL-1 β , -2, -4, -6 and -10) sowie Leukozytenzahl. Diese Parameter waren signifikant zum Messzeitpunkt 24 h erhöht. Die letzteren Zytokine waren sogar bis zum Messzeitpunkt 72 h erhöht und wiesen noch eine steigende Tendenz auf.

4.2.5.1 TnF- α

Die Bedeutung des TNF- α bei septischen und polytraumatisierten Patienten konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden. Kontinuierlich erhöhte TNF- α -Konzentrationen sind trotz Beginn therapeutischer Maßnahmen mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet [213, 218]. Die erhöhten Plasma TNF- α Werte bereits in HS und der frühen Reperfusion (1 h) erklären wir durch die Freisetzung während der chirurgischen Instrumentierung. Somit kann TNF- α in der vorliegenden Arbeit eher als Marker des OP-Stresses angesehen werden.

4.2.5.2 IL-6

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin mit einem breiten Spektrum biologischer Aktivität bei der Immunregulation, Hämatopoese, Akute-Phase-Reaktion, Inflammation und der Onkogenese [219-222]. Das Zytokin wird als Antwort auf Infektion, IL-1, Interferon-gamma und TNF α mit einer HWZ < 6 h gebildet [223-225]. IL-6 wird von einer Vielfalt von Kolonie-stimulierenden Faktoren und Interleukinen reguliert [226]. Es dient als Differenzierungsfaktor für B-Zellen und als Aktivierungsfaktor für T-Zellen und stimuliert in Verbindung mit IL-4 die Umwandlung von B-Zellen in immunglobulin-produzierende Plasmazellen und in Gegenwart von IL-2 bewirkt es die Differenzierung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen [219, 227-231]. Desweiteren induziert es die Reifung der Megakaryozyten [232]. IL-6 ist ein zentraler Mediator der Akute-Phase-Antwort mit Verstärkung der Produktion von Glukokortikoiden, die der Entzündung entgegenwirken. Zusammen mit IL-1 und TNF α induziert IL-6 in der Leber die Synthese von CRP [233, 234]. Im Weiteren bewirkt die IL-6-getriggerte Akut-Phase-Reaktion die Freisetzung von Prostaglandin E₂ (PGE₂) aus Makrophagen [235]. PGE₂ gilt als starker endogener Immunsuppressor, der über eine Reduktion der IL-2-Produktion und der IL-2-Rezeptorexpression [236], insbesondere jedoch über die Induktion des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 wirkt [237].

Außerdem reduziert IL-6 die proinflammatorische Antwort durch Verminderung der Expression von TNF- α und IL-1 [238, 239]. Deshalb muss IL-6 auch als entscheidende Komponente für die Manifestation des „Compensatory-anti-inflammatory-response-Syndroms“ (CARS) angesehen werden [240]. Solch eine sinnvolle Gegenreaktion unter kontrollierten Bedingungen dient der Aufrechterhaltung der Homöostase bei entzündlichen Erkrankungen. Dagegen bewirkt eine unkontrollierte proinflammatorische Stimulation bei Patienten eine deletäre Immunparalyse [208].

Eine Korrelation zwischen früh nach einem Trauma erhöhten IL-6-Plasmakonzentrationen und der Verletzungsschwere ist vielfach gezeigt worden [241, 242]. Folglich scheint IL-6 ein zuverlässiger Marker für Gewebeschäden in den unterschiedlichsten Organen (Herz, Darm, Lunge) zu sein. [243-246].

In unserer Studie konnten wir zum Ende des Untersuchungszeitraumes einen Anstieg von IL-6 beobachten.

4.2.5.3 IL-10

IL-10 ist eines der wichtigsten antiinflammatorischen Zytokinen. Es reduziert die unter anderem die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie $\text{TNF}\alpha$, IL-1 und IL-6. [247, 248]. Des Weiteren induziert dieses Zytokin die systemische Freisetzung („shedding“) von TNF-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und trägt so zu einer rascheren Inaktivierung des $\text{TNF}\alpha$ bei [249].

Durch die Verminderung der systemischen IL-6-Konzentrationen wirkt IL-10 auf die Körpertemperatur und kann zur Fiebersenkung beitragen [250].

Doch eine inadäquate anti-inflammatorische Immunantwort kann den klinischen Verlauf von Patienten auch negativ beeinflussen. So waren niedrige IL-10-Konzentrationen im Rahmen eines ALI (acute lung injury) mit einer Progression der Erkrankung zum ARDS assoziiert [249]. Im Gegensatz dazu konnten bei Patienten mit bereits manifestem ARDS, die im klinischen Verlauf verstarben, deutlich höhere IL-10-Spiegel nachgewiesen werden [251]. Die immunsuppressiven Eigenschaften des IL-10 wurden hierfür als wesentliche Ursache angesehen [252].

Da in der vorliegenden Studie kaum Veränderungen der IL-10-Konzentrationen im Studienverlauf zu beobachten waren, scheint die Dauer von 72 h nicht auszureichen, um den Anstieg dieses anti-inflammatorischen Zytokins zu erfassen.

4.2.6 Organschaden

Nach einem Schock kommt es, unabhängig von der Ätiologie, zu komplexen Organfunktionseinschränkungen, -fehlfunktionen und -ausfällen, welche unter dem Begriff Multiorgandysfunktionssyndrom („multiple organ dysfunction syndrome“, MODS) zusammengefasst werden. Nahezu alle Organe können von einer Dysfunktion betroffen sein. Dabei sind die Anzahl der betroffenen Organe und das Ausmaß der Funktionseinschränkung sehr variabel [253].

4.2.6.1 Herz

Der hämorrhagische Schock geht mit einer kardialen Schädigung [254, 255] einher, was in der vorliegenden Arbeit durch die beobachtete erhöhte TnT-Freisetzung bestätigt werden konnte. Des Weiteren bewirkt die hämorrhagische Hypotension eine Änderung der Herzfunktion [256]. Die durch einen Schock verursachte Sympathikusaktivierung manifestiert sich am Herzen als Tachykardie, selten bei einem hämorrhagischen Schock auch als eine vagusvermittelte Bradykardie. In der Frühphase des Schocks nimmt das

Herzzeitvolumen aufgrund der sympathoadrenalen Stimulation zunächst zu. Mit fortschreitendem Schockgeschehen kommt es dann aber aufgrund makro- und mikrovaskulärer Minderperfusion und Sauerstoffmangel zur myokardialen Insuffizienz. Mit der verminderten kardialen Kontraktilität sinken der Blutdruck und die periphere Perfusion weiter ab [257].

IL-6 kann genutzt werden, um die Entwicklung einer Herzschiidigung vorherzusagen. Die Zunahme des IL-6-Wertes bei Patienten mit Herzschiidigung [255, 258-260] ist mit einer Verschlechterung des Krankheitsbildes vergesellschaftet [255, 261-264] und ist mit einer erh6hten Letalitit assoziiert [261]. Der Mechanismus, mit welchem IL-6 die kardiale Dysfunktion ausl6st, bleibt unbekannt.

Wahrscheinlich schrinkt die IL-6 vermittelte Hochregulation der kardialen NF- κ B, ICAM-1, CINC-1, -3, und MPO-Aktivitit die kardialen Funktion nach Trauma-Himorrhagie weiter ein. Es ist bewiesen, dass IL-6 die Leukozytenrekrutierung ins geschidigte Gewebe durch die Induktion von IL-8 f6rdert [265] und folglich den Gewebeschaden unterst6tzt.

Demzufolge scheint die Neutralisation von IL-6 ein neuer Therapieansatz zu sein, um die Organ- und Zellfunktion des Herzens zu verbessern und damit den Tod bei Traumapatienten weiter zu reduzieren [255, 266].

4.2.6.2 Lunge

Die Lunge ist wiederholt in der Literatur als eines der Hauptorgane der Schockmanifestation beschrieben [44, 267-274]. Schon fr6h wurde der Begriff der „Schocklunge“ gepragt.

Eine exzessive inflammatorische Antwort wird als Hauptfaktor f6r die Entwicklung der „acute lung injury“ (ALI) angesehen, wobei der Schweregrad der Schidigung mit dem AusmaB des „systemic inflammatory response syndroms“ (SIRS) korreliert [275].

Die IL-6-Produktion und Stat3-Aktivierung, die in der fr6hen Phase des h6morrhagischen Schocks stattfindet, tragt zur PMN-vermittelten Lungenschidigung bis hin zur Ausbildung eines ARDS nach h6morrhagischem Schock bei [276].

Ein weiterer Bestandteil der Lungenschidigung nach h6morrhagischem Schock und Reperfusion resultiert aus einer gesteigerten Permeabilitit der Lungenkapillaren [277], wodurch es zu einem gest6rten Sauerstoffaustausch kommt. Ein Lungen6dem, Mikrothrombosen und Mikroatelektasen f6hren zu einem Missverh6ltnis von Ventilation und Perfusion [257]. In der vorliegenden Untersuchung konnte im Verlauf

der Reperfusion eine fallende Tendenz des $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratios als Zeichen der zunehmenden Lungenschädigung beobachtet werden. Die Kriterien einer „acute lung injury (ALI)“ ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) bzw. eines „acute respiratory distress Syndroms (ARDS)“ ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$) wurden jedoch nicht erreicht [278]. Bestätigt wird die Lungendysfunktion durch eine deutliche Erhöhung des EVLWI nach 72 h Reperfusion. Dieses interstitielle Ödem ist auf einen erhöhten pulmonalen vaskulären Widerstand [279], einer pulmonalen venösen Druckerhöhung durch eine Linksherzschädigung [280, 281], einen kapillären Endothelschaden [282, 283] und einen verminderten plasmatischen onkotischen Druck zurückzuführen [282].

4.2.6.3 Leber

Die Leber reagiert empfindlich auf Hypotonie und Minderperfusion. Dennoch ist die „Schockleber“ (massive ischämische Nekrosen mit hohem Transaminasenanstieg) ohne vorbestehende Lebererkrankung ein seltenes Ereignis. Häufiger wird ein milder Anstieg der Transaminasen, des LDL, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase beobachtet. Der Transaminasenanstieg erreicht zwischen dem 1. und 3. Tag sein Maximum und normalisiert sich während den nachfolgenden 3 bis 10 Tagen. Die Proteinsynthese (Präalbumin, Albumin und Gerinnungsfaktoren) der Leber ist initial eingeschränkt [284].

Im Schock kommt es zu einer Reduzierung des Blutflusses über die A. hepatica, aber auch über die V. portae. Folgen dieser Minderdurchblutung sind eine Abnahme der Leberfunktion, der Entgiftung, der Phagozytose und der Gerinnungsfaktorenproduktion. Unsere Ergebnisse zeigen einen Transaminasenanstieg als Zeichen einer Leberschädigung. Die Funktion der hepatischen Glukoneogenese entspricht physiologischen Normwerten [70]. Des Weiteren kann durch den Verlauf der Laktatwerte auf eine physiologische Laktat-Clearance geschlossen werden. Trotz signifikant erhöhter Transaminasenwerte kann somit bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes von einer normalen Leberfunktion ausgegangen werden.

4.2.6.4 Niere

Der Begriff „Schockniere“ findet in Verbindung mit dem hämorrhagischen Schock in der Literatur Erwähnung [285-287]. Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine wesentliche Komplikation des Schocks; 25 % der ANV treten im Rahmen eines MODS auf [288]. Der Anstieg der harnpflichtigen Substanzen Kreatinin und Blood Urea

Nitrogen nach der Reperfusion in der vorliegenden Untersuchung sind als Zeichen einer Nierenschädigung zu bewerten. Diese dauert bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes an, so dass man von einer eingeschränkten Nierenfunktion über den Zeitraum von 72 h nach Reperfusion ausgehen kann.

Wegen der Versuchsdauer von 72 h wurde auf eine Urinmessung verzichtet, da diese von den Versuchstieren kaum toleriert worden wäre.

4.2.6.5 Darm

Bereits im Jahre 1959 beschrieben Fine et al. [289] einen „bacterial factor“ als Ursache für den späten Tod nach Trauma. Die hohe Empfindlichkeit der Darmmukosa gegenüber einem Sauerstoffmangel wurde als prädisponierender Faktor angesehen. Die Vulnerabilität der Darmmukosa wird durch ihre hohe metabolische Aktivität bei einem physiologischerweise bestehenden Sauerstoffpartialgradienten mit den geringsten Werten an der Zottenspitze verursacht. Bereits kurze Perioden mit Hypoperfusion der Splanchnikusorgane führen zu einem Verlust der Mukosaintegrität. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass bereits eine Verminderung des intestinalen Blutflusses auf 30 % des Ausgangswertes für eine Dauer von weniger als 2 Stunden ausreicht, um Veränderungen der Darmmukosa wie Darmwandödem, Abheben des Epithelsaums von der Basalmembran und einen Verlust der Epithelintegrität, zu bewirken. In der Literatur wird daher die Rolle des Darms als Motor des Multiorganversagens nach Schockzuständen diskutiert [22, 290, 291]. Eine besondere Bedeutung wird der frühen Translokation von Toxinen und bakteriellen Keimen aus dem Gastrointestinaltrakt zugeschrieben [292]. Schon in den 1980er Jahre konnte am Tiermodell (hämorrhagischer Schock bei Ratten) beobachtet werden, dass früh nach einem hämorrhagischen Schock gramnegative Bakterien im Blut nachweisbar waren. Mit Hilfe radioaktiver Markierung der Darmflora konnte gezeigt werden, dass diese ursprünglich aus dem Darm stammten [293].

In der vorliegenden Untersuchung konnte die Translokation von Bakterien und/oder Endotoxin nach Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes während der hämorrhagischen Schockphase nach 24 Stunden Reperfusion als Anstieg des Endotoxin-Plasmaspiegels nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf wurde kein weiterer Endotoxin-Plasmapeak beobachtet. Dies spricht wiederum für eine intakte Leberfunktion, die eine suffiziente Endotoxinclearance gewährleistet.

4.2.6.6 Neurologisches System: S100 B und neurological deficit score

Neurone sind sehr ischämieempfindlich. Dennoch kommt es durch die protektive Autoregulation der Hirndurchblutung erst in relativ späten Schockstadien zu ausgeprägten zerebralen Durchblutungsstörungen. Ohne vorbestehende zerebrovaskuläre Insuffizienz konnten erst bei einem deutlichen Abfall des arteriellen Mitteldrucks irreversible Störungen der ischämieempfindlichsten Kortex- und Rückenmarksareale beobachtet werden [294]. Als Zeichen einer zerebralen Schädigung entwickeln viele Patienten im Rahmen eines lang dauernden Intensivaufenthalts neuropsychologische oder kognitive Störungen [295, 296]

Zur Beurteilung des neurologischen Status bzw. zur Quantifizierung des zerebralen Schadens wurde in der vorliegenden Arbeit der neurological deficit scores für Schweine erhoben und die Freisetzung von S100 B gemessen.

S100 B ist hochspezifisch für verschiedenen Zellen des ZNS, hauptsächlich Astrozyten und Schwann-Zellen [297] und kann zur Beurteilung des neurologischen outcomes herangezogen werden [298]. Über die genaue Funktion im menschlichen Körper gibt es trotz einer Vielzahl von Studien noch wenige Erkenntnisse. Die Familie der S100 B Proteine scheint in Verbindung mit Kalzium hauptsächlich als „second messenger“ zu agieren und extrazellulär apoptotische Vorgänge oder chemotaktische Aktivitäten zu steuern. Auf intrazellulärer Ebene sind sie an der Modulation von Enzymaktivitäten und der Endo- bzw. Exozytose von bestimmten Zellbestandteilen beteiligt [299-303].

Die Ergebnisse einer Studie von Pelinka et al. [162] aus dem Jahre 2002 legen nahe, dass der S100 B-Anstieg direkt durch den hämorrhagischen Schock, auch ohne eine traumatische Gehirnverletzung, induziert wird. Des Weiteren wurde eine starke Korrelation zwischen dem Anstieg der S100 B Werte und dem Schweregrad des Schocks gezeigt.

Eine Erhöhung der S100 B Werte bei Schweinen durch eine Hämorrhagie induzierte Hypotension wurde bereits in der Literatur beschrieben. Ursächlich wird der inadäquate zerebrale Perfusionsdruck während dem hämorrhagischen Schock und dadurch die Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke in Betracht gezogen [304].

Eindrucksvoll war die nachweisliche Erhöhung der S 100 B-Freisetzung bis zum Messzeitpunkt 48 h und dem neurological deficit score (24 h), als Zeichen einer Schädigung des ZNS. Unsere Daten legen eine deutliche Beziehung zwischen dem cO₂D-Wert und dem neurologischen Schaden für wenigstens 48 h nach dem hämorrhagischen Schock nahe.

4.2.7 Letalität

In den hier dargestellten Untersuchungen starben von allen Tieren ($n=11$), 2 ($\sim 18\%$) während des hämorrhagischen Schocks und weitere 2 während der frühen Reperfusion. Somit überlebten von 11 Tieren insgesamt 7, was eine Letalität von $\sim 36\%$ ergibt. Nach Durchführung weiterer Studien mit dem hier beschriebenen Schockmodell liegt die Letalität aktuell bei 20% . Diese Reduktion ist durch einen Erfahrungszugewinn im Modell zurückzuführen [291].

4.2.8 Vergleich Rixenarbeit [17]

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist relativ wenig in der Literatur über die Messung der Variablen O_2D in Zusammenhang mit dem hämorrhagischen Schock publiziert worden [17, 67, 69].

Rixen et al. [17] beschreibt diese Methode erstmalig am Schweinmodell. Diese Arbeit diente unserer Gruppe als Vorlage für die Etablierung dieses cO_2D Modells. Der Autor diskutierte die Vor- und Nachteile dieser Methode im Vergleich zu den traditionellen Modellen „fixed pressure“, „fixed volume“ oder „uncontrolled hemorrhage“. Rixen et al. [17] randomisierte 25 weibliche Schweine ($\emptyset$ Gewicht: 23,8 kg) in 5 Gruppen mit ansteigender cO_2D Höhe: Gruppe I = 30-50 $ml \cdot kg^{-1}$, Gruppe II = 50-80 $ml \cdot kg^{-1}$, Gruppe III = 80-100 $ml \cdot kg^{-1}$, Gruppe IV = 100-120 $ml \cdot kg^{-1}$ und Gruppe V > 120 $ml \cdot kg^{-1}$ (siehe Tabelle 15).

	Schweine (n)	cO_2D ($ml \cdot kg^{-1}$)	Mortalität n (%)
Gruppe I	5	30-50	0 (0)
Gruppe II	5	50-80	1 (20)
Gruppe III	5	80-100	2 (40)
Gruppe IV	5	100-120	3 (60)
Gruppe V	5	>120	5 (100)

Tabelle 15: Studiengruppen von Rixen et al. (2001) modifiziert [17]

Die Gruppen III (80-100 $ml \cdot kg^{-1}$) und IV (100-120 $ml \cdot kg^{-1}$) entsprechen dem gewünschten Sauerstoffdefizit der vorliegenden Arbeit von 95-115 $ml \cdot kg^{-1}$. In diesen Gruppen ($n=10$) starben bei Rixen et al. [17] 5 Tiere, was einer Letalität von 50% entspricht. Das Ziel dieser Studie war es, ein Tiermodell zu entwickeln, welches das Sauerstoffdefizit (O_2D) und die metabolische Azidose als Indikator für den Schweregrade der Hämorrhagie verwendet.

Obwohl signifikante Beziehungen zwischen Letalität und Laktat, BE oder MAP ($P < 0,05$) resultierten, waren diese Beziehungen schwächer als zwischen Letalität und O_2D ($P = 0,01$). Die höchste Korrelation mit dem O_2D konnte die Gruppe von Rixen et al. [17] bei BE ($r = -0,78$; $P < 0,0001$) und Laktat ($r = 0,8$; $P < 0,0001$) finden. Keine signifikante Beziehung wurde zwischen Mortalität und Hämorrhagievolumen, HZV oder Hämoglobinwert gefunden.

Anhand des vom Autor entwickelten Regressionsmodells wurde eine starke Korrelation zwischen O_2D und Letalität bestätigt. Des Weiteren wurde die 50 % Sterbewahrscheinlichkeit (LD50) berechnet und mit $O_2D = 95,0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, $BE = 15,3 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ und $Laktat = 7,7 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ angegeben.

O_2D , BE, und Laktat scheinen optimale Prädiktoren des Schweregrades bei hämorrhagischen Schockmodellen beim Schwein zu sein und sind den traditionellen Variablen („bleeding volume“, Blutdruck, HZV) in Korrelation und Regressionsanalysen überlegen.

Der Artikel von Rixen et al. [17] ist als wichtiger und wertvoller Beitrag für das Verständnis des hämorrhagischen Schocks zu werten. Jedoch ist diese vorgestellte Methode aufwendig und mit einer hohen Personalbindung verbunden und somit kaum praktikabel. So dauert in modernen Blutgasanalyseautomaten eine Blutgasanalyse mit nachfolgender Systemspülung rund 2 Minuten. Bei arteriellen und gemischtvenösen Messungen benötigt man allein 4 Blutgasanalyseautomaten, wenn man minütlich eine cO_2D berechnen möchte. Dies wurde von Rixen et al. [17] dadurch kompensiert, dass der aktuelle O_2D nur alle 4 min gemessen wurde. Aus den eigenen Erfahrungen ist ein Zeitraum von 4 min zu lang, um in einem aggressiven Schockmodell, das mit einer hohen Letalität behaftet ist, zu arbeiten. In unseren Untersuchungen wurde mit Tieren gearbeitet, die einen arteriellen Mitteldruck von minimal 8 mmHg aufwiesen, um ein gewünschtes O_2D zu erzielen. In dieser Situation ist ein Intervall von 4 min inakzeptabel, da dies die Letalität zwangsläufig erhöhen wird. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass der O_2D ein dynamischer Parameter ist, welcher sich permanent verändert. Verzögerungszeiten bei der Bestimmung der O_2D -Werte von 4 min können schon zu groben Über- bzw. Unterinterpretation der O_2D -Werte führen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass der Autor keine Angaben darüber macht, wann die Tiere während seines Experimentes gestorben sind. Nach unseren Erfahrungen verstarben die Tiere während des hämorrhagischen Schock oder in der frühen Phase der Reperfusion.

Die Letalität in der vorliegenden Untersuchung mit meinem Ziel cO_2D von $95\text{-}120 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ist, verglichen mit den entsprechenden Gruppen III ($80\text{-}100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) und IV ($100\text{-}120 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) bei Rixen et al. [17], deutlich niedriger. Wir benutzten dabei ausschließlich männliche Tiere, Rixen et al. [17] hingegen lediglich weibliche. Das ist kontrovers, da weibliche Tiere besser die Hämorrhagie tolerieren als männliche Tiere (siehe Diskussion Punkt 4.1.2). Die höhere Letalitätsrate von Rixen et al. [17] ist auf der einen Seite auf die methodischen Unterschiede bei der Ermittlung des O_2D zurückzuführen. Auf der anderen Seite ist das Trauma in der Rixen-Studie größer, da eine Laparotomie vorgenommen wurde. Eine weitere Erklärung für den Unterschied der Letalität sind in den geringeren BE-Unterschieden im Vergleich zu den in der Rixen Studie zu finden.

Interessant ist auch anzumerken, dass bei der Rixen Studie in den Gruppen II - V, am Ende des hämorrhagischen Schocks ungefähr doppelt so hohen BE Werte im Vergleich zu den Laktatwerten zu beobachten waren. Diese Ergebnisse konnten wir in unseren Ergebnissen nicht bestätigen.

Die Laktatwerte von Rixen et al. [17] ($7,7$ und $9,8$ nach dem hämorrhagischen Schock) korrelierten mit einer Letalität von 50% beziehungsweise 75% . Die Laktatwerte und die dazugehörige Korrelation mit der Letalität konnten wir in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Die Laktatwerte in der vorliegenden Studie lagen am Ende der Schockphase durchschnittlich $> 13 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.2.9 Bewertung der Methode [305]

Ein cO_2D Modell in dieser Art ist nur mit technischem Support durchzuführen. Unter Verwendung des Deltatrac TM II, MBM-200® (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland), welches jede Minute VO_2 und CO_2 -Produktion misst, ist die Möglichkeit gegeben, den O_2D minutengenau und individuell für jedes Schwein zu berechnen. Somit waren die Voraussetzung geschaffen entsprechend der Vorarbeiten von Rixen et al. [17] (Gruppen III und IV), einen cO_2D von $95\text{-}120 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ in 1 h erreichen zu können.

Vor der Schockinduktion ermittelten wir den Ausgangs- VO_2 über 1 h . Während der hämorrhagischen Schock-Induktion wurde der minütliche O_2D durch die Subtraktion des aktuellen VO_2 vom Ausgangs- VO_2 ermittelt.

Ein weiterer Vorteil dieser Methode gegenüber Rixen et al. [17] ist, dass zur Durchführung des hämorrhagischen Schocks und zum Erreichen des Ziel O_2D lediglich 2 Personen benötigt werden. Der eine überwacht die Entblutung der Tiere, während der

andere mit dem Aufzeichnen der O_2D/min -Werte bzw. dem Berechnen der cO_2D -Werte beschäftigt ist.

Alles in allem ist dieses Modell hoch anspruchsvoll und kompliziert, ermöglicht jedoch ein optimales Studium der pathologischen Mechanismen des hämorrhagischen Schocks unabhängig von den kompensatorischen Mechanismen des Organismus. Daraus ergeben sich die Vorteile im Handling und bei der Reproduzierbarkeit des Modells.

4.3 Schlussfolgerung

Die in dieser Arbeit beschriebene Methode der Induktion, Überwachung und Quantifizierung des hämorrhagischen Schocks ist sehr gut geeignet, um einen standardisierbaren hämorrhagischen Schock im Großtierversuch mit einer standardisierbaren Organschädigung zu erzeugen. Mit Hilfe dieses Modells werden zukünftig weitere Untersuchungen zur Therapie des hämorrhagischen Schocks erfolgen.

5. Zusammenfassung

Der hämorrhagische Schock stellt heutzutage immer noch eine der führenden Todesursachen von Patienten nach schweren Traumata dar. Trotz der kontinuierlich verbesserten Therapiestrategien entwickeln viele der Patienten ein Multiorganversagen, das eine erhöhte Mortalität zur Folge hat.

Durch intensive Forschungsarbeit konnte in den letzten Jahrzehnten der Erkenntnisstand über die Pathophysiologie des Schockprozess angehoben werden. Grund dafür war die Möglichkeit, die molekularen und zellularen Mechanismen, welche für den hämorrhagischen Schock, insbesondere des „Reperfusion Injury“ verantwortlich sind, untersuchen zu können.

Auch aktuell richtet sich das Hauptinteresse der Forschung weiterhin auf die pathophysiologischen und metabolischen Mechanismen des „Reperfusion Injury“. Die Basis bilden verschiedene Schockmodelle.

In der Literatur finden sich heute immer noch die drei klassischen traumatisch-hämorrhagischen Schockmodelle („uncontrolled-hemorrhage“-Modell, „fixed-volume“-Modell, „fixed-pressure“-Modell“).

Nach dem heutigen Wissensstand über die Pathophysiologie wurde ein viertes perfusionsbezogenes Schockmodell eingeführt – das Sauerstoffdefizit gesteuerte Schockmodell. Dieses Modell gibt besser die Schwere einer hypovolämischen Dekompensation durch die Messung perfusionsbezogener Parameter (Sauerstoffdefizit, Base Excess, Laktat) wieder.

Siegel et al. (1990) und andere Autoren zeigten bereits, dass die traditionellen Messungen von Stellgrößen wie Blutdruck oder Herzfrequenz nur inadäquat das Ausmaß der zellulären Schädigung widerspiegeln können. Ein Grund dafür ist, dass diese makrovaskulären, hämodynamischen Variablen von physiologischen Kompensationsmechanismen beeinflusst werden.

Die Suche nach einem optimalen hämorrhagischen Schockmodell mit leicht messbarem Endpunkt geht trotz der kontinuierlichen Entwicklung der experimentellen Forschung weiter.

Das optimale Schockmodell sollte vergleichbar und reproduzierbar sein und den Schockprozess auf zellulärer Ebene widerspiegeln. Als Parameter für den zellulären Prozess können O₂D, Laktat und BE genutzt werden.

Sauerstoffdefizit-Schockmodelle (Endpunkt O_2D) gewinnen zunehmend an Bedeutung. Frühere Modelle mit O_2D als Endpunkt waren zum Teil im Ablauf und Handhabung kompliziert und aufwendig. Durch die Integration des Stoffwechselmonitors Deltatrac[™] II. konnte das Modell des kumulativen Sauerstoffdefizites verbessert werden. Dieses Gerät kann das Sauerstoffangebot, den Sauerstoffverbrauch (VO_2) sowie die CO_2 -Produktion jede Minute bestimmen und ermöglicht somit eine minutengenaue Berechnung des O_2D . Mit dieser Messmethode konnte durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden, dass der Parameter O_2D sich ausgezeichnet eignet, um das Ausmaß des hämorrhagischen Schocks und die daraus resultierenden metabolischen Veränderungen zu erfassen.

Der cO_2D korreliert gut mit den Veränderungen auf zellulärer Ebene infolge eines hämorrhagischen Schocks (zellulärer Insult), so dass dieses Modell die Methode der Wahl für das Studium des hämorrhagischen Schocks zu sein scheint. Da sich diese Modelle durch Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit auszeichnen, eignen sie sich hervorragend für die Entwicklung neuer Therapiekonzepte.

Des Weiteren konnte die Hypothese bestätigt werden, dass dieses Schockmodell mit dem Endpunkt O_2D den klassischen „pressure“ oder „fixed-volume“ oder „uncontrolled“ hämorrhagischen Schockmodellen überlegen ist.

Die neu entwickelten Schockmodelle ermöglichen ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen und die Identifikation neuer Mediatoren des hämorrhagischen Schocks. Die Vorteile der O_2D Modelle können sowohl bei experimentellen Tiermodellen, als auch beim Menschen zur Entwicklung und Untersuchung von neuen Medikamenten sowie neuer Therapieoptionen bei Traumapatienten beitragen. Weitere Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapieoptimierung sind für eine bessere Patientenversorgung unbedingt notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. Haas NP, Hoffmann RF, Mauch C, von Fournier C, Südkamp NP: The management of polytraumatized patients in Germany. *Clinical orthopaedics and related research* 1995; 318: 25-35.
2. Statistisches Bundesamt Deutschland (www.destatis.de). Herz-/Kreislauferkrankungen weiterhin häufigste Todesursache. Pressemitteilung Nr. 385 vom 21.09.2007.
3. Cohen JW, Krauss NA: Spending and service use among people with the fifteen most costly medical conditions, 1997. *Health affairs* 2003; 22(2): 129-138.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de). Häufige Todesursachen. Kapitel 1.4.2 [Gesundheit in Deutschland, 2006].
5. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM: Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *The Journal of trauma* 2002; 52(6): 1141-1146.
6. Gillham MJ, Parr MJ: Resuscitation for major trauma. *Current opinion in anaesthesiology* 2002; 15(2): 167-172.
7. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC: Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *The Journal of trauma* 1996; 40(4): 501-510; discussion 510-512.
8. Kreimeier U, Peter K, Meßmer K: Small-volume Resuscitation bei Trauma und Schock. 2001; 4(8): 608-618.
9. Rixen D, Neugebauer EA: Changing Paradigms in Animal Models of Traumatic/Hemorrhagic Shock. *European Journal of Trauma* 2004; 30: 279-288.
10. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A: Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock* 2005; 24 Suppl 1: 33-39.
11. Deitch EA: Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Annals of surgery* 1992; 216(2): 117-134.
12. Goodrich C: Endpoints of resuscitation: what should we be monitoring? *ACN advanced critical care* 2006; 17(3): 306-316.
13. Keel M, Trentz O: Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36(6): 691-709.
14. Tracey KJ: Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of clinical investigation* 2007; 117(2): 289-296.
15. Deitch EA: Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock* 1998; 9(1): 1-11.
16. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S: Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Archives of surgery* 1990; 125(4): 498-508.
17. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, Sauerland S, Nagelschmidt M, Neugebauer EA: A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity. *Shock* 2001; 16(3): 239-244.
18. Rixen D, Raum M: Hämorrhagische Schockmodelle und ihre klinische Relevanz für die experimentelle Untersuchung der Volumentherapie. *Journal für Anästhesie und Intensivmedizin* 2003; 10(1): 218-219.

19. Larsen R: Hämorrhagischer Schock, in: Die Intensivmedizin; 10., überarbeitete u. erweiterte Aufl.; Hrsg.: Burchardi, Kuhlen, Jauch, Schölmerich, Larsen; 2007; Vol. 21(3); Springer: Berlin; 270-280.
20. Adams HA, Baumann G, Gänsslen A, Janssens U, Knoefel W, Koch T, Marx G, Müller-Werdan U, Pape HC, Prange W, Zander R: Definitionen der Schockformen. Intensivmedizin und Notfallmedizin 2001; 38(7): 541-553.
21. Thiel M, Czerner S, Prückner S, Kreimeier U: Pathophysiologie des Schocks. Notfall & Rettungsmedizin 2006; 9(6): 509-515.
22. Kreimeier U, Jauch KW: Schock 2006-eine Netzwerkanalyse. Notfall & Rettungsmedizin 2006; 9(6): 505-508.
23. Wilhelm W, Larsen R, Pargger F, Mertzlufft F, Bach F: Hämodynamisches und respiratorisches Monitoring, intravasale Katheter., in: Die Intensivmedizin; 10., überarbeitete und erweiterte Auflage; Hrsg.: Burchardi, Kuhlen, Jauch, Schölmerich, Larsen; 2007; Vol. 15; Springer: Berlin, Heidelberg; 132-167.
24. Zander R: Pathophysiologie des Volumenmangelschocks. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS 2001; 36: 137-139.
25. Schmidt R, Thews G: Physiologie des Menschen; 1990; Springer: Berlin, Heidelberg, New York, Tokio.
26. Kreimeier U, Messmer K: Blood substitutes-new challenges. Advances in Blood Substitutes.; Hrsg.: Winslow R, Vandegriff K, Intaglietta M; 1997; Birkhäuser: Bosten; 34-59.
27. Stoelting RK: Systemic circulation. Pharmacology&physiology in anesthetic practice.; 2006; J.B. Lippincott Company: Philadelphia; 661-678.
28. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME: Clinical review: hemorrhagic shock. Critical care 2004; 8(5): 373-381.
29. Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Ebener C, Emmel M, Geiger S, Janssens U, Klima U, Klippe HJ, Knoefel WT, Marx G, Müller-Werdan U, Pape HC, Piek J, Prange H, Roesner D, Roth B, Schürholz T, Standl T, Teske T, Vogt PM, Werner GS, Windolf J, Zander R, Zerkowski HR, IAG: Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI-Teil II. Anästhesiologie & Intensivmedizin 2005; 46: 111-124.
30. Shimahara Y, Ozawa K, Ida T, Ukikusa M, Tobe T: Four stages of mitochondrial deterioration in hemorrhagic shock. Research in experimental medicine (Berlin) 1981; 179(1): 23-33.
31. Brayden JE: Functional roles of KATP channels in vascular smooth muscle. Clinical and experimental pharmacology & physiology. Supplement 2002; 29(4): 312-316.
32. McGillivrayanderson KM, Faber JE: Effect of acidosis on contraction of microvascular smooth-muscle by alpha-1-adrenoceptors and alpha-2-adrenoceptors- implications for neural and metabolic-regulation. Circulation research 1990; 66: 1643-1657.
33. Somerschild HT, Kirkeboen KA: Adenosine and cardioprotection during schæmia and reperfusion - an overview. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2000; 44: 1038-1055.
34. Midorikawa J, Maehara K, Yaoita H, Watanabe T, Ohtani H, Ushiroda S, Maruyama Y: Continuous observation of superoxide generation in an in-situ ischemia-reperfusion rat lung model. Japanese circulation journal 2001; 65(3): 207-212.
35. Closa D, Folch-Puy E: Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response lumb. Life 2004; 56: 185-191.

36. Minamiya Y, Tozawa K, Kitamura M, Saito S, Ogawa J: Platelet-activating factor mediates intercellular adhesion molecule-1-dependent radical production in the nonhypoxic ischemia rat lung. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 1998; 19(1): 150-157.
37. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O: Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annual review of medicine* 1994; 45: 361-378.
38. Ley K: Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in the inflammatory process. *Cardiovascular research* 1996; 32(4): 733-742.
39. Muller WA, Randolph GJ: Migration of leukocytes across endothelium and beyond: molecules involved in the transmigration and fate of monocytes. *Journal of leukocyte biology* 1999; 66(5): 698-704.
40. Rose S, Marzi I, Mutschler W: Pathophysiologie des Polytrauma. *OP-Journal* 1997; 13: 120-125.
41. Fresenius, Heck: Repetitorium Intensivmedizin: Vorbereitung auf die Prüfung "Intensivmedizin". 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Hrsg.: Fresenius, Heck; 2008; Vol. 25; Springer: Berlin, Heidelberg; 341-359.
42. Mittermayer C, Riede UN, Sandritter W: Rare manifestation of shock in man. *Pathology, research and practice* 1979; 165: 287-300.
43. Meßmer K, Frey L: Schock und Traumareaktion, in: *Chirurgie*; 8., komplett überarbeitete Auflage; Hrsg.: Siewert R; 2006; Springer: Berlin, Heidelberg; 121-133.
44. Riede UN, Mittermayer C, Friedburg H, Sandritter W: Pathologie und Pathophysiologie des Kreislaufschocks mit besonderer Berücksichtigung der Schocklunge. *European Journal of Trauma* 1981; 7(2): 97-104.
45. Riede UN, Joachim H, Hassenstein J, Costabel U, Sandritter W, Augustin P, Mittermayer C: The pulmonary air-blood barrier of human shock lungs (a clinical, ultrastructural and morphometric study). *Pathology, research and practice* 1978; 162(1): 41-72.
46. Riede UN, Mittermayer C, Friedburg H, Wybitul K, Sandritter W: Morphologic development of human shock lung. *Pathology, research and practice* 1979; 165(3): 269-286.
47. Aloy A: Schock, in: *Chirurgische Intensivmedizin, Kompendium für die Praxis*; Hrsg.: Aloy A; 2007; Springer: Wien, New York; 33-40.
48. Schütterle G: Pathophysiologie und Klinik der sogenannten Schockniere. *European Journal of Trauma* 1981; 7(2): 112-115.
49. Kretz, Schäffer, Remppis: Schock, in: *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*; 4., korrigierte und neu bearbeitete Auflage; Hrsg.: Kretz, Schäffer; 2006; Vol. 3; Springer: Berlin, Heidelberg; 275-283.
50. Müller-Werdan U, Buerke M, Christoph A, Flieger RR, Loppnow H, Prondzinsky R, Reith S, Schmidt H, Werdan K: Schock, in: *Klinische Kardiologie*; 6., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Hrsg.: Erdmann E; 2006; Springer: Berlin, Heidelberg; 337-429.
51. Reuter P: Schock, in: *Springer Lexikon Diagnose & Therapie*; Hrsg.: Kretz F-J, Remppis S; 2006; Vol. 1(19); Springer: Berlin, Heidelberg.
52. Kreimeier U, Lackner CK, Prückner S, Ruppert M, Peter K: Neue Strategien in der Volumenersatztherapie beim Polytrauma. *Notfall & Rettungsmedizin* 2003; 6(2): 77-88.
53. Davis JW, Shackford SR, Mackersie RC, Hoyt DB: Base deficit as a guide to volume resuscitation. *The Journal of trauma* 1988; 28(10): 1464-1467.

54. Davis JW, Shackford SR, Holbrook TL: Base deficit as a sensitive indicator of compensated shock and tissue oxygen utilization. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1991; 173(6): 473-476.
55. Shoemaker WC, Czer LS: Evaluation of the biologic importance of various hemodynamic and oxygen transport variables: which variables should be monitored in postoperative shock? *Critical care medicine* 1979; 7(9): 424-431.
56. Siegel JH, Linberg SE, Wiles CE: Therapy of low-flow shock states in trauma: *Emergency Surgery and Critical Care.*; Hrsg.: Siegel JH; 1987; Churchill Livingston: New York; 201-284.
57. Siegel JH: Through a glass darkly: the lung as a window to monitor oxygen consumption, energy metabolism, and severity of critical illness. *Clinical chemistry* 1990; 36(8 Pt 2): 1585-1593.
58. Siegel JH, Farrell EJ, Miller M, Goldwyn RM, Friedman HP: Cardiorespiratory interactions as determinants of survival and the need for respiratory support in human shock states. *The Journal of trauma* 1973; 13(7): 602-619.
59. Bracco D, Chioléro R, Pasche O, Revelly J: Failure in measuring gas exchange in the ICU. *Chest* 1995; 107(5): 1406-1410.
60. Hoyer Bremen: Deltatrac TM II, MBM 200. Gebrauchsanweisung. 1995: 1/1-10/11.
61. Takala J: Appliguide - Gas exchange and indirect calorimetry. Gebrauchsanweisung. Datex Ohmeda 2000.
62. Bizouarn P, Soulard D, Blanloeil Y, Guillet A, Goarin Y: Oxygen consumption after cardiac surgery - a comparison between calculation by Fick's principle and measurement by indirect calorimetry. *Intensive care medicine* 1991; 18: 206-209.
63. Janssens U: Monitoring des herzkranken Intensivpatienten. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2001; 38(4): 232-250.
64. Reuter DA, Goetz AE: Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthesist* 2005; 54(11): 1135-1153.
65. Aloy A: Intensivmedizinisches Monitoring. *Chirurgische Intensivmedizin*; 2007; Vol. 38(1); Springer: Vienna.
66. Fresenius, Heck: Monitoring, in: *Repetitorium Intensivmedizin*; 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage; Hrsg.: Fresenius, Heck; 2007; Vol. 2; Springer: Berlin, Heidelberg; 34-40.
67. Rixen D, Siegel JH: Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Critical care* 2005; 9(5): 441-453.
68. Crowell JW, Smith EE: Oxygen Deficit and Irreversible Hemorrhagic Shock. *The American journal of physiology* 1964; 206: 313-316.
69. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, Gettings L, Linberg SE, Vary TC: Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Critical care medicine* 1991; 19(2): 231-243.
70. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE: Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Laboratory animal science* 1990; 40(3): 293-298.
71. Becker M, Beglinger R: Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein. *Der Anaesthesist* 1979; 28(7): 334-338.

72. Becker M, Eggenberger E, Lombard C: Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter. *Research in Experimental Medicine* 1975; 165(3): 251-263.
73. Weiskopf RB, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson BH, Yasuda N, Targ AG, Eger EI: Cardiovascular safety and actions of high concentrations of I-653 and isoflurane in swine. *Anesthesiology* 1989; 70(5): 793-798.
74. Anderson N, Dodds WJ: The pig model for biochemical research. *Gastrointestinal diseases and diarrhea in neonates. Federation proceedings* 1982; 41: 247-256.
75. Short CR, Stith RD: Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine. *Biochemical pharmacology* 1973; 22(11): 1309-1319.
76. Messmer K, Wanner K, Reulen HJ, Nordmann KJ: Initiale Durchblutungsreaktionen abdomineller Organe im Endotoxinschock. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1966; 316: 659-664.
77. Hoekstra JW, Dronen SC, Hedges JR: Effects of splenectomy on hemodynamic performance in fixed volume canine hemorrhagic shock. *Circulatory shock* 1988; 25(2): 95-101.
78. Dimmeler S, Lechleuthner A, Auweiler M, Troost C, Nagelschmidt M, Neugebauer E: Effect of H1-antagonism on cardiovascular, pulmonary, and immunological dysfunction in porcine endotoxic shock. *Shock* 1995; 3(6): 416-421.
79. Bowman TA, Hughes HC: Swine as an in vivo model for electrophysiologic evaluation of cardiac pacing parameters. *Pacing and clinical electrophysiology* 1987; 7(2): 187-194.
80. Safar P: Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Annals of emergency medicine* 1993; 22(2 Pt 2): 324-349.
81. Wichmann MW, Ayala A, Chaudry IH: Male sex steroids are responsible for depressing macrophage immune function after trauma-hemorrhage. *The Journal of physiology* 1997; 273(4 Pt 1): 1335-1340.
82. Caruso JM, Deitch EA, Xu D-Z, Lu Q, Dayal SD: Gut injury and gut-induced lung injury after trauma hemorrhagic shock is gender and estrus cycle specific in the rat. *The Journal of trauma* 2003; 55(3): 531-539.
83. Eisenmenger SJ, Wichmann MW, Angele P, Faist E, Hatz R, Chaudry IH, Jauch KW, Angele MK: Differences in the expression of LPS receptors are not responsible for the sex-specific immune response after trauma and hemorrhagic shock. *Cellular immunology* 2004; 230: 17-22.
84. Ananthakrishnan P, Cohen DB, Xu D-Z, Lu Q, Feketeova E, Deitch EA: Sex hormones modulate distant organ injury in both a trauma/hemorrhagic shock model and a burn model. *Surgery* 2004; 137: 56-65.
85. Angele MK, Ayala A, Monfils BA, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH: Testosterone and/or low estradiol: normally required but harmful immunologically for males after trauma-hemorrhage. *The Journal of trauma* 1998; 44(1): 78-85.
86. Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH: Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 2000; 14(2): 81-90.
87. Diodato MD, Knöferl MW, Schwacha MG, Bland KI, Chaudry IH: Gender differences in the inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. *Cytokine* 2001; 14(3): 162-169.

88. Nickel EA, Schwacha MG, Schneider CP, Bland KI, Chaudry IH: Trauma-haemorrhage-induced alterations in thymic prolactin receptor expression: implications in immune dysfunction. *Cytokine* 2002; 18(3): 127-132.
89. Kahlke V, Angele MK, Ayala A, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH: Immune dysfunction following trauma-hemorrhage: influence of gender and age. *Cytokine* 2000; 12(1): 69-77.
90. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH: Bench-to-bedside review: Latest results in hemorrhagic shock. *Critical care* 2008; 12(4): 218.
91. Young JB, Landsberg L: Catecholamines and intermediary metabolism. *Clinics in endocrinology and metabolism* 1977; 6(3): 599-631.
92. Hauser GJ, Dayao EK, Zukowska-Grojec Z: Effect of pentobarbital anesthesia on the pressor response to agonists in vivo in normal and endotoxemic rats. *Research communications in chemical pathology and pharmacology* 1995; 90(2): 289-300.
93. Hassen AH, Feuerstein G, Faden AI: Selective cardiorespiratory effects mediated by mu opioid receptors in the nucleus ambiguus. *Neuropharmacology* 1984; 23(4): 407-415.
94. Sawyer DC, Lumb WW, Stone HL: Cardiovascular effects of halothane, methoxyflurane, pentobarbital, and thiamylal. *Journal of applied physiology* 1971; 30(1): 36-43.
95. Meijerink WJ, Molina PE, Abumrad NN: Mammalian opiate alkaloid synthesis: lessons derived from plant biochemistry. *Shock* 1999; 12(3): 165-173.
96. Stenseth R, Berg EM, Bjella L, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE: The influence of thoracic epidural analgesia alone and in combination with general anesthesia on cardiovascular function and myocardial metabolism in patients receiving beta-adrenergic blockers. *Anesthesia and analgesia* 1993; 77(3): 463-468.
97. Todd MM, Drummond JC: A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984; 60(4): 276-282.
98. Crosby G, Crane AM, Sokoloff L: Local changes in cerebral glucose utilization during ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56(6): 437-443.
99. Brunner EA, Cheng SC, Berman ML: Effects of anesthesia on intermediary metabolism. *Annual review of medicine* 1975; 26: 391-401.
100. Puig NR, Ferrero P, Bay ML, Hidalgo G, Valenti J, Amerio N, Elena G: Effects of sevoflurane general anesthesia: immunological studies in mice. *International immunopharmacology* 2002; 2(1): 95-104.
101. Hillburger ME, Adler MW, Taunt AL, Meissler JJ, Satishchandran V, Rogers TJ, Eisenstein TK: Morphine Induces Sepsis in Mice. *The Journal of infectious diseases* 1997; 176: 183-188.
102. Hau J, Van Hoosier GL: Handbook of laboratory animal science: Essential Principles and Practices. Edition 2; 2003; Vol. 1; CRC Press.
103. Crowell JW, Read WL: In vivo coagulation; a probable cause of irreversible shock. *The American journal of physiology* 1955; 183(3): 565-569.
104. Coalson JJ, Benjamin B, Archer LT, Beller B, Gilliam CL, Taylor FB, Hinshaw LB: Prolonged shock in the baboon subjected to infusion of E. coli endotoxin. *Circulatory shock* 1978; 5(4): 423-437.

105. Rush BF, Sori AJ, Murphy TF, Smith S, Flanagan JJ, Machiedo GW: Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. The link between trauma and sepsis? *Annals of surgery* 1988; 207(5): 549-554.
106. Fry DE, Hanschen SR, Ratcliff DJ, Garrison RN: The effects of heparin on hemorrhagic shock. *Circulatory shock* 1984; 13: 60-61.
107. Devereux DF, Michas CA, Rice S: Heparin pretreatment suppresses norepinephrine concentrations in dogs in endotoxic shock. *Clinical chemistry* 1977; 23(7): 1346-1347.
108. McBride WT, Armstrong MA, McMurray TJ: An investigation of the effects of heparin, low molecular weight heparin, protamine, and fentanyl on the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in in-vitro monocyte cultures. *Anaesthesia* 1996; 51(7): 634-640.
109. Call DR, Remick DG: Low molecular weight heparin is associated with greater cytokine production in a stimulated whole blood model. *Shock* 1998; 10(3): 192-197.
110. Coon WW, Willis PWr: Some side effects of heparin, heparinoids, and their antagonists. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1966; 7(3): 379-398.
111. Chopra PS, Srinivasan S, Lucas T: Effect of low molecular weight Dextran, heparin and protamine on the surface charge of blood vessels. *Surgical forum* 1967; 18: 195-197.
112. Rana MW, Singh G, Wang P, Ayala A, Zhou M, Chaudry IH: Protective effects of preheparinization on the microvasculature during and after hemorrhagic shock. *The Journal of trauma* 1992; 32(4): 420-426.
113. Bajorat J, Hofmockel R, Vagts DA, Janda M, Pohl B, Beck C, Noeldge-Schomburg G: Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *European journal of anaesthesiology* 2006; 23(1): 23-30.
114. Piehl MD, Manning JE, McCurdy SL, Rhue TS, Kocis KC, Cairns CB, Cairns BA: Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Critical care medicine* 2008; 36(4): 1189-1195.
115. Cannon WB, Fraser J, Cowell EM: The preventive treatment of wound shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1918; 70: 618-621.
116. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar J, Wade CE: The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1991; 110(3): 529-536.
117. Stern SA, Dronen SC, Wang X: Multiple resuscitation regimens in a near-fatal porcine aortic injury hemorrhage model. *Academic emergency medicine* 1995; 2(2): 89-97.
118. Capone AC, Safar P, Stezoski W, Tisherman S, Peitzman AB: Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *Journal of the American College of Surgeons* 1995; 180(1): 49-56.
119. Marchall HPJ, Capone A, Courcoulas AP, Harbrecht BG, Billiar TR, Udekwu AO, Peitzman AB: Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. *The Journal of trauma* 1997; 43(4): 673-679.
120. Smail N, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH: Resuscitation after uncontrolled venous hemorrhage: Does increased resuscitation volume improve regional perfusion? *The Journal of trauma* 1998; 44(4): 701-708.

121. Bickell WH, Wall JMJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. The New England journal of medicine 1994; 331(17): 1105-1109.
122. Krausz MM, Hirsh M: Bolus versus continuous fluid resuscitation and splenectomy for treatment of uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. The Journal of trauma 2003; 55(1): 62-68.
123. Varicoda EY, Poli de Figueiredo LF, Cruz RJJ, Silva LE, Rocha e Silva M: Blood loss after fluid resuscitation with isotonic or hypertonic saline for the initial treatment of uncontrolled hemorrhage induced by spleen rupture. The Journal of trauma 2003; 55(1): 112-117.
124. Nan X, Xi-Chun W, You-Fang D, Ren L, Kun-Lun T: Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. Shock 2004; 21: 276-280.
125. Bruscagin V, Poli de Figueiredo LF, Rasslan S, Varicoda EY, Rocha e Silva M: Fluid resuscitation improves hemodynamics without increased bleeding in a model of uncontrolled hemorrhage induced by an iliac artery tear in dogs. The Journal of trauma 2002; 52(6): 1147-1152.
126. Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M: Improved survival in uncontrolled hemorrhagic shock induced by massive splenic injury in the proestrus phase of the reproductive cycle in the female rat. Shock 2003; 20(5): 444-448.
127. Brundage SI, Schreiber MA, Holcomb JB, Zautke N, Mastrangelo MA, Xq X, Macaitis J, Tweardy DJ: Amplification of the proinflammatory transcription factor cascade increases with severity of uncontrolled hemorrhage in swine. The Journal of surgical research 2003; 113(1): 74-80.
128. Alexander JW, MacMillan BG, Stinnett JD, Ogle CK, Bozian RC, Fischer JE, Oakes JB, Morris MJ, Krummel R: Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burned children. Annals of surgery 1980; 192(4): 505-517.
129. Zagola GP, Knowles R, Black KW, Prielipp R: Total parenteral nutrition increases mortality after hemorrhage. Critical care medicine 1991; 19: 54-59.
130. Kudsk KA, Stone JM, Carpenter G, Sheldon GF: Enteral and parenteral feeding influences mortality after hemoglobin-E. coli peritonitis in normal rats. The Journal of trauma 1983; 23(7): 605-609.
131. Gray LS, Gnarra JR, Engelhard VH: Demonstration of a calcium influx in cytolytic T lymphocytes in response to target cell binding. Journal of immunology 1987; 138(1): 63-69.
132. Gottlieb JE, Menashe PI, Cruz E: Gastrointestinal complications in critically ill patients: the intensivists' overview. The American journal of gastroenterology 1986; 81(4): 227-238.
133. Strawitz JG, Hift H, Ehrhardt A, Cline DW: Irreversible hemorrhagic shock in rats: changes in blood glucose and liver glycogen. The American journal of physiology 1961; 200: 261-263.
134. Ukikusa M, Kamiyama Y, Sato T, Tanaka J, Jones RT, Cowley RA, Trump BF: Pathophysiology of hemorrhagic shock. II. Anoxic metabolism of the rat liver following acute blood loss in the rat. Circulatory shock 1981; 8(4): 483-490.
135. Cunningham JNJ, Shires GT, Wagner Y: Cellular transport defects in hemorrhagic shock. Surgery 1971; 70(2): 215-222.
136. Altura BM: Microcirculatory approach to the treatment of circulatory shock with a new analog of vasopressin, [2-phenylalanine, 8-ornithine] vasopressin. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 1976; 198(1): 187-196.

137. Hershey SG, Guccrone I, Zweifach B: Beneficial action of pretreatment with chlorpromazine on survival following graded hemorrhage in the rat. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1953; 101: 431-436.
138. Penfield WG: The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections. *The American journal of physiology* 1919; 48(1): 121-132.
139. Wiggers C: The present status of the shock problem. *Physiological reviews* 1942; 22: 74-123.
140. Drucker WR, DeKiewiet JC: Glucose uptake by diaphragms from rats subjected to hemorrhagic shock. *The American journal of physiology* 1964; 206: 317-320.
141. Drucker WR, Schlatter J, Drucker RP: Metabolic factors associated with endotoxin-induced tolerance for hemorrhagic shock. *Surgery* 1968; 64(1): 75-84.
142. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation research* 1970; 41(6): 989-1001.
143. Mela L, Bacalzo LVJ, Miller LD: Defective oxidative metabolism of rat liver mitochondria in hemorrhagic and endotoxin shock. *The American journal of physiology* 1971; 220(2): 571-577.
144. Rhodes RS, DePalma RG: Mitochondrial dysfunction of the liver and hypoglycemia in hemorrhagic shock. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1980; 150(3): 347-352.
145. Ozawa K, Ida T, Kamano T, Garbus J, Cowley RA: Different response of hepatic energy change and adenine nucleotide concentrations to hemorrhagic shock. *Research in experimental medicine (Berlin)* 1976; 169(2): 145-153.
146. Holliday RL, Illner HP, Shires GT: Liver cell membrane alterations during hemorrhagic shock in the rat. *The Journal of surgical research* 1981; 31(6): 506-515.
147. Lazarus HM, Hopfenbeck A: Effects of hemorrhagic shock on nuclear DNA. *Surgery* 1979; 85(3): 297-302.
148. Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, Kelly E, Udekwu AO, Simmons RL: Hemorrhagic shock. *Current problems in surgery* 1995; 32(11): 925-1002.
149. Ayala A, Perrin MM, Chaudry IH: Defective macrophage antigen presentation following haemorrhage is associated with the loss of MHC class II (Ia) antigens. *Immunology* 1990; 70(1): 33-39.
150. Xu YX, Ayala A, Chaudry IH: Prolonged immunodepression after trauma and hemorrhagic shock. *The Journal of trauma* 1998; 44(2): 335-341.
151. Redl H, Schlag G, Toegel E, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: relationship to cytokines and neopterin. *Critical care medicine* 2000; 28(11): 3659-3663.
152. Szebani J, Baranyi L, Savay S, Goetze O, Alving CR, Buenger R, Mongan PD: Complement activation during hemorrhagic shock and resuscitation in swine. *Shock* 2003; 20: 347-355.
153. Molina PE, Bagby GJ, Stahls P: Hemorrhage alters neuroendocrine, hemodynamic, and compartment-specific TNF responses to LPS. *Shock* 2001; 16(6): 459-465.
154. Phelan H, Stahls P, Hunt J, Bagby GJ, Molina PE: Impact of alcohol intoxication on hemodynamic, metabolic, and cytokine responses to hemorrhagic shock. *The Journal of trauma* 2002; 52(4): 675-682.

155. Zhang HVS, Kim CH, Slutsky AS: Effects of albumin and Ringer's lactate on production of lung cytokines and hydrogen peroxide after resuscitated hemorrhage and endotoxemia in rats. *Critical care medicine* 2003; 31(5): 1515-1522.
156. Shah KJ, Chiu WC, Scalea TM, Carlson DE: Detrimental effects of rapid fluid resuscitation on hepatocellular function and survival after hemorrhagic shock. *Shock* 2002; 18(3): 242-247.
157. Paxian M, Keller SA, Huynh TT, Clemens MG: Perflubron emulsion improves hepatic microvascular integrity and mitochondrial redox state after hemorrhagic shock. *Shock* 2003; 20(5): 449-457.
158. Lomas JL, Chung CS, Grutkoski PS, LeBlanc BW, Lavigne L, Reichner J, Gregory SH, Doughty LA, Cioffi WG, Ayala A: Differential effects of macrophage inflammatory protein-2 and keratinocyte-derived chemokine on hemorrhage-induced neutrophil priming for lung inflammation: assessment by adoptive cell transfer in mice. *Shock* 2003; 19: 358-365.
159. Ayala A, Chung CS, Lomas JL, Song GY, Doughty LA, Gregory SH, Cioffi WG, LeBlanc BW, Reichner J, Simms HH, Grutkoski PS: Shock-induced neutrophil mediated priming for acute lung injury in mice: divergent effects of TLR-4 and TLR-4/FasL deficiency. *The American journal of pathology* 2002; 161(6): 2283-2294.
160. Fan J, Marshall JC, Jimenez M, Shek PN, Zagorski J, Rotstein OD: Hemorrhagic shock primes for increased expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in the lung: role in pulmonary inflammation following lipopolysaccharide. *Journal of immunology* 1998; 161(1): 440-447.
161. Rizoli SB, Kapus A, Fan J, Li YH, Marshall JC, Rotstein OD: Immunomodulatory effects of hypertonic resuscitation on the development of lung inflammation following hemorrhagic shock. *Journal of immunology* 1998; 161(11): 6288-6296.
162. Pelinka LE, Bahrami S, Szalay L, Umar F, Redl H: Hemorrhagic shock induces an S 100 B increase associated with shock severity. *Shock* 2003; 19(5): 422-426.
163. Healey MA, Samphire J, Hoyt DB, Liu F, Davis R, Loomis WH: Irreversible shock is not irreversible: a new model of massive hemorrhage and resuscitation. *The Journal of trauma* 2001; 50(5): 826-834.
164. Chiara O, Pelosi P, Brazzi L, Bottino N, Taccone P, Cimbanassi S, Segala M, Gattinoni L, Scalea T: Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran, and hypertonic saline solutions. *Critical care medicine* 2003; 31(7): 1915-1922.
165. Esrig BC, Frazee L, Stephenson SF, Polk HCJ, Fulton RL, Jones CE: The predisposition to infection following hemorrhagic shock. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1977; 144(6): 915-917.
166. Schaumloffel V, Pugh V, Bealer SL: Preoptic hypothalamic lesions reduce adrenergic vascular compensation during hemorrhagic shock. *Circulatory shock* 1990; 31(2): 193-202.
167. Deitch EA, Bridges W, Baker J, Ma JW, Ma L, Grisham MB, Granger N, Specian RD, Berg R: Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery* 1988; 104: 191-198.
168. Altura BM: DPAVP: a vasopressin analog with selective microvascular and RES actions for the treatment of circulatory shock in rats. *European journal of pharmacology* 1976; 37(1): 155-167.
169. Livingston DH, Gentile PS, Malangoni MA: Bone marrow failure after hemorrhagic shock. *Circulatory shock* 1990; 30(3): 255-263.
170. Maitra SR, Krikhely M, Dulchavsky SA, Geller ER, Kreis DJJ: Beneficial effects of diltiazem in hemorrhagic shock. *Circulatory shock* 1991; 33(2): 121-125.

171. Stahl GL, Bitterman H, Terashita Z, Lefer AM: Salutory consequences of blockade of platelet activating factor in hemorrhagic shock. *European journal of pharmacology* 1988; 149(3): 233-240.
172. Hierholzer C, Kalff JC, Billiar TR, Tweardy DJ: Activation of STAT proteins in the lung of rats following resuscitation from hemorrhagic shock. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 1998; 117(6-7): 372-375.
173. Tsukada K, Omert LA, Menezes J, Harbrecht BG, Miyagishima M, Billiar TR: Neutrophil accumulation and damage to the gastric mucosa in resuscitated hemorrhagic shock is dependent on inducible nitric oxide synthase. *Shock* 1999; 11: 319-324.
174. Zingarelli B, Ischiropoulos H, Salzman AL, Szabó C: Amelioration by mercaptoethylguanidine of the vascular and energetic failure in haemorrhagic shock in the anesthetised rat. *European journal of pharmacology* 1997; 338(1): 55-65.
175. Advanced Trauma Life Support Manual. Chicago. American College of Surgeons 1993.
176. Nunn JF: *Applied Respiratory Physiology*. 3rd Edition; 1987; Butterworth.
177. West JB: *Respiratory Physiology*. 4th Edition; 1990; Williams and Wilkins.
178. Crowell JW: Oxygen debt as the common parameter in irreversible hemorrhagic shock. *Federation proceedings* 1961; 20: 116.
179. Siegel JH, Fabian M, Smith JA, Kingston EP, Steele KA, Wells MR, Kaplan LJ: Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. *The Journal of trauma* 2003; 54(5): 862-880.
180. Siegel JH, Fabian M, Smith JA, Costanino D: Use of recombinant hemoglobin solution in reversing lethal hemorrhagic hypovolemic oxygen debt shock. *The Journal of trauma* 1997; 42(2): 199-212.
181. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Lefering R, Neugebauer E, Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie: Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für unfallchirurgie. *Shock* 2001; 15(2): 83-89.
182. Rixen D, Raum M, Schlosser LE, Neugebauer E, Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie: Prognoseabschätzung des Schwerverletzten - eine Analyse von 2069 Patienten des Traumaregisters der DGU. *Der Unfallchirurg* 2001; 104(3): 230-239.
183. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie: Validation of a multivariate outcome prediction model for polytrauma patients. *Chirurgisches Forum für experimentelle und klinische Forschung* 2001; 30: 417-420.
184. Porter JM, Ivatury RR: In search of the optimal end points of resuscitation in trauma patients: a review. *The Journal of trauma* 1998; 44(5): 908-914.
185. Neugebauer EA, Willy C, Sauerland S: Complexity and non-linearity in shock research: reductionism or synthesis? *Shock* 2001; 16(4): 252-258.
186. Jacobsen J, Søfelt S, Sheikh S, Warberg J, Secher NH: Cardiovascular and endocrine responses to haemorrhage in the pig. *Acta physiologica Scandinavica* 1990; 138(2): 167-173.
187. Voelckel WG, von Goedecke A, Fries D, Krismer AC, Wenzel V, Lindner KH: Die Behandlung des hämorrhagischen Schocks. *Der Anaesthesist* 2004; 53(12): 1151-1167.

188. Hierholzer C, Billiar TR: Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2001; 386(4): 302-308.
189. Heck, Fresenius: Monitoring. *Klinikmanual Anästhesie - Repetitorium Anästhesiologie*; 2008; Springer: Berlin Heidelberg; 122-139.
190. Wiggers C: *The physiology of shock*. New York Commonwealth press 1950.
191. Rush BF, Rosenberg JC, Spencer FC: Changes in oxygen consumption in shock; correlation with other known parameters. *The Journal of surgical research* 1965; 5: 252-255.
192. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI: Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *New England Journal of Medicine* 1986; 315(3): 153-156.
193. Shoemaker WC, Boyd DR, Kim SF, Brown RS, Dreiling DA, Kark AE: Sequential oxygen transport and acid-base changes after trauma to the unanesthetized patient. *Surgery Gynecology & Obstetrics* 1971; 132(6): 1033-1038.
194. Huckabee WE: Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *The American journal of medicine* 1961; 30: 840-848.
195. Harken AH: Lactic acidosis. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1976; 142(4): 593-606.
196. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL: Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99(4): 956-962.
197. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J: Lactate clearance and survival following injury. *The Journal of trauma* 1993; 35(4): 584-589.
198. Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, Sambol JT, Slomovitz BM, Siegel JH: The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *Journal of the American College of Surgeons* 2000; 190(6): 656-664.
199. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM: Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *The Journal of trauma* 1996; 40(2): 218-222.
200. Kollmorgen DR, Murray KA, Sullivan JJ, Mone MC, Barton RG: Predictors of mortality in pulmonary contusion. *American journal of surgery* 1994; 168(6): 659-664.
201. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354(9177): 505-508.
202. Oestern HJ, Trentz O, Hempelmann G, Trentz OA, Sturm J: Cardiorespiratory and metabolic patterns in multiple trauma patients. *Resuscitation* 1979; 7(3-4): 169-183.
203. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S: Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *The Journal of trauma* 1996; 41(5): 769-774.
204. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Neugebauer E: Base excess as prognostic indicator in patients with polytrauma. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 2002; 37(6): 347-349.
205. Zander R: Nebenwirkungen von Volumenersatzmitteln: Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt. *Volumenersatztherapie*; Hrsg.: Bolt J; 2001; Thieme: Stuttgart; 127-143.
206. Rutherford EJ, Morris JA, Reed GW, Hall KS: Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *The Journal of trauma* 1992; 33(3): 417-423.

207. Angele MK, Faist E: Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Critical care* 2002; 6(4): 298-305.
208. Menger MD, Vollmar B: Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2004; 389(6): 475-484.
209. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J: Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Medical science monitor* 2005; 11(3): RA76-85.
210. Chaudry IH, Ayala A: Immunological Aspects of Hemorrhage., in: *Medical Intelligence Unit*; Hrsg.: Austin TX; 1992; R.G. Landes Company.
211. Ayala A, Perrin MM, Meldrum DR, Ertel W, Chaudry IH: Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin. *Cytokine* 1990; 2(3): 170-174.
212. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH: Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage. *The American journal of physiology* 1991; 260(1 Pt 2): 167-171.
213. Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, Nieuwenhuijzen GA, Sauerwein RW, van der Meer JW, Goris RJ: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Annals of surgery* 1993; 218(6): 769-776.
214. Romagnani S: Th1 and Th2 in human diseases. *Clinical immunology and immunopathology* 1996; 80(3 Pt 1): 225-235.
215. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL: Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Critical care medicine* 1997; 25(11): 1813-1819.
216. Angele MK, Chaudry IH: Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2005; 390(4): 333-341.
217. Taniguchi T, Koido y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A: Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Critical care medicine* 1999; 27(7): 1262-1264.
218. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K: Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995; 107(4): 1062-1073.
219. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T: The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis research* 2002; 4(3): 233-242.
220. Hirano T, Kishimoto T: Interleukin 6, in: *Handbook of experimental pharmacology. Peptide growth factors and their receptors*; Hrsg.: Sporn MB, Roberts AB; 1990; Vol. 95; Springer-Verlag: Berlin; 633-665.
221. Ikebuchi K, Wong GG, Clark SC, Ihle JN, Hirai Y, Ogawa M: Interleukin 6 enhancement of interleukin 3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1987; 84(24): 9035-9039.
222. Miyaura C, Onozaki K, Akiyama Y, Taniyama T, Hirano T, Kishimoto T, Suda T: Recombinant human interleukin 6 (B-cell stimulatory factor 2) is a potent inducer of differentiation of mouse myeloid leukemia cells (M1). *FEBS letters* 1988; 234(1): 17-21.

223. van Deventer SJ, Büller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A: Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990; 76(12): 2520-2526.
224. Ng SB, Tan YN, Guy GR: Differential induction of the interleukin-6 gene by tumor necrosis factor and interleukin-1. *The Journal of biological chemistry* 1994; 269: 19021-19027.
225. Sanceau J, Kaisho T, Hirano T, Wietzerbin J: Triggering of the human interleukin-6 gene by interferon-g and tumor necrosis factor-a in monocyte cells involves cooperation between interferon regulatory factor-1, NFkB, and SP1 transcription factors. *The Journal of biological chemistry* 1995; 270: 27920-27931.
226. Metcalf D: The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 1986; 67(2): 257-267.
227. Muraguchi A, Kishimoto T, Miki Y, Kuritani T, Kaieda T, Yoshizaki K, Yamamura Y: T cell-replacing factor- (TRF) induced IgG secretion in a human B blastoid cell line and demonstration of acceptors for TRF. *Journal of immunology* 1981; 127(2): 412-416.
228. Teranishi T, Hirano T, Arima N, Onoue K: Human helper T cell factor(s) (ThF). II. Induction of IgG production in B lymphoblastoid cell lines and identification of T cell-replacing factor- (TRF) like factor(s). *Journal of immunology* 1982; 128(4): 1903-1908.
229. Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kashiwamura S, Shimizu K, Nakajima K, Pyun KH, Kishimoto T: Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1985; 82(16): 5490-5494.
230. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T, Kishimoto T: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986; 324(6092): 73-76.
231. Kishimoto T, Hirano T: Molecular regulation of B lymphocyte response. *Annual review of immunology* 1988; 6: 485-512.
232. Ishibashi T, Kimura H, Uchida T, Kariyone S, Friese P, Burstein SA: Human interleukin 6 is a direct promoter of maturation of megakaryocytes in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989; 86(15): 5953-5957.
233. Baumann H, Gauldie J: Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Molecular biology & medicine* 1990; 7(2): 147-159.
234. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *The Biochemical journal* 1990; 265(3): 621-636.
235. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW: Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994; 83(1): 113-118.
236. Phipps RP, Stein SH, Roper RL: A new view of prostaglandin E regulation of the immune response. *Immunology today* 1991; 12(10): 349-352.
237. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH: Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *Archives of surgery* 1994; 129(11): 1172-1178.

238. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75(1): 40-47.
239. Ulich TR, Yin S, Guo K, Yi ES, Remick D, del Castillo J: Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *The American journal of pathology* 1991; 138(5): 1097-1101.
240. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL: Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *The British journal of surgery* 2002; 89(11): 1450-1456.
241. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB: Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Archives of surgery* 2000; 135(3): 291-295.
242. Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gänsslen A, Hildebrand F, Zech S, Winny M, Lichtinghagen R, Krettek C: Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *The Journal of trauma* 2001; 50(6): 989-1000.
243. Petzelbauer P, Zacharowski PA, Miyazaki Y, Friedl P, Wickenhauser G, Castellino FJ, Groger M, Wolff K, Zacharowski K: The fibrin-derived peptide Bbeta15-42 protects the myocardium against ischemia-reperfusion injury. *Nature medicine* 2005; 11(3): 298-304.
244. Zacharowski K, Zacharowski P, Reingruber S, Petzelbauer P: Fibrin(ogen) and its fragments in the pathophysiology and treatment of myocardial infarction. *Journal of molecular medicine* 2006; 84(6): 469-477.
245. Zacharowski K, Zacharowski PA, Friedl P, Mastan P, Koch A, Boehm O, Rother RP, Reingruber S, Henning R, Emeis JJ, Petzelbauer P: The effects of the fibrin-derived peptide Bbeta(15-42) in acute and chronic rodent models of myocardial ischemia-reperfusion. *Shock* 2007; 27(6): 631-637.
246. Roesner JP, Petzelbauer P, Koch A, Mersmann J, Zacharowski PA, Boehm O, Reingruber S, Pasteiner W, Mascher D, Wolzt M, Barthuber C, Noldge-Schomburg GE, Scheeren TW, Zacharowski K: The fibrin-derived peptide Bbeta15-42 is cardioprotective in a pig model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Critical care medicine* 2007; 35(7): 1730-1735.
247. Bolger AP, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Oliver B, Rauchhaus M, Coats AJ, Adcock IM, Anker SD: Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *The American journal of cardiology* 2002; 90(4): 384-389.
248. Nishio R, Matsumori A, Shioi T, Ishida H, Sasayama S: Treatment of experimental viral myocarditis with interleukin-10. *Circulation* 1999; 100(10): 1102-1108.
249. Opal SM, DePalo VA: Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117(4): 1162-1172.
250. Leon LR: Invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *Journal of applied physiology* 2002; 92(6): 2648-2655.
251. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP, NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network: Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Critical care medicine* 2005; 33(1): 1-6.
252. Smith RM, Giannoudis PV, Bellamy MC, Perry SL, Dickson RA, Guillou PJ: Interleukin-10 release and monocyte human leukocyte antigen-DR expression during femoral nailing. *Clinical orthopaedics and related research* 2000; 373: 233-240.

253. Baue AE, Faist E, Fry DE: Multiple organ failure - pathophysiology, prevention and therapy; 2000; Springer: Berlin Heidelberg New York.
254. Horton JW: Hemorrhagic shock depresses myocardial contractile function in the guinea pig. *Circulatory shock* 1989; 28(1): 23-35.
255. Yang S, Hu S, Hsieh YC, Choudhry MA, Rue LW 3rd, Bland KI, Chaudry IH: Mechanism of IL-6-mediated cardiac dysfunction following trauma-hemorrhage. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006; 40(4): 570-579.
256. Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, Barbee RW, Watts JA: Heart function after severe hemorrhagic shock. *Shock* 1999; 12(6): 454-461.
257. Förstermann U, Suttrop N: Chronisch hypotone Kreislaufregulationsstörungen und akutes Kreislaufversagen (Schock), in: *Pharmakotherapie-Klinische Pharmakologie*; 13., überarbeitete und aktualisierte Auflage; Hrsg.: Lemmer B, Brune K; 2007; Springer: Berlin, Heidelberg; 231-240.
258. Testa M., Yeh M., Lee P., et al.: Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28: 964-971.
259. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL: Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5): 1201-1206.
260. Mohler ERr, Sorensen LC, Ghali JK, Schocken DD, Willis PW, Bowers JA, Cropp AB, Pressler ML: Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30(1): 35-41.
261. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL: Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103(16): 2055-2059.
262. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M: Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31(2): 391-398.
263. Sugishita K, Kinugawa K, Shimizu T, Harada K, Matsui H, Takahashi T, Serizawa T, Kohmoto O: Cellular basis for the acute inhibitory effects of IL-6 and TNF- alpha on excitation-contraction coupling. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 31(8): 1457-1467.
264. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M: High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36(5): 1587-1593.
265. Romano M, Sironi M, Toniatti C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, Faggioni R, Luini W, van H V, Sozzani S, Bussolino F, Poli V, Ciliberto G, Mantovani A: Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6(3): 315-325.
266. Alten JA, Moran A, Tsimelzon AI, Mastrangelo MA, Hilsenbeck SG, Poli V, Tweardy DJ: Prevention of hypovolemic circulatory collapse by IL-6 activated Stat3. *PLoS ONE* 2008; 3(2): e1605.
267. Sealy WC: The lung in hemorrhagic shock. *The Journal of trauma* 1968; 8(5): 774-781.

268. Feinman R, Deitch EA, Aris V, Chu HB, Abungu B, Caputo FJ, Galante A, Xu D, Lu Q, Colorado I, Streck D, Dermody J, Soteropoulos P: Molecular signatures of trauma-hemorrhagic shock-induced lung injury: hemorrhage- and injury-associated genes. *Shock* 2007; 28(3): 360-368.
269. Schamaun M, Bernhardt D: Severe diffuse lung changes with marked functional shunt after hemorrhagic and septic shock (shock lung). *Helvetica chirurgica acta* 1972; 39(1): 177-182.
270. Silberschmid M, Lund C, Szczepanski K, Lyager S: Lung function and morphology after hemorrhagic shock, soft tissue trauma and regional ischemia in dogs. *European surgical research* 1978; 10(6): 404-414.
271. Schlag G, Redl H: Neue Aspekte zur Schocklunge. *Anästhesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin* 1982; 17(2): 86-91.
272. Lowery BD, Mulder DS, Joyal EM, Palmer WH: Effect of hemorrhagic shock on the lung of the pig. *Surgical forum* 1970; 21: 21-22.
273. Cook WA, Webb WR: Pulmonary changes in hemorrhagic shock. *Surgery* 1968; 64(1): 85-94.
274. Sealy WC, Ogino S, Lesage AM, Young WG: Functional and structural changes in the lung in hemorrhagic shock. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1966; 122(4): 754-760.
275. Bhatia M, Moochhala S: Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *The Journal of pathology* 2004; 202(2): 145-156.
276. Hierholzer C, Kalff JC, Omert L, Tsukada K, Loeffert JE, Watkins SC, Billiar TR, Tweardy DJ: Interleukin-6 production in hemorrhagic shock is accompanied by neutrophil recruitment and lung injury. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 1998; 275(3 Pt 1): 611-621.
277. Engelmann L: Update-Thema: Akutes Lungenversagen - ARDS. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2000; 25: 87-96.
278. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.
279. Wyche MQ, Marshall BE: Lung function, pulmonary extravascular water volume and hemodynamics in early hemorrhagic shock in anesthetized dogs. *Annals of surgery* 1971; 174(2): 296-303.
280. Staub NC, Nagano H, Pearce ML: Pulmonary Edema in Dogs, Especially the Sequence of Fluid Accumulation in Lungs. *Journal of applied physiology* 1966; 22: 227-240.
281. West JB, Dollery CT, Heard BE: Increased pulmonary vascular resistance in the dependent zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema. *Circulation research* 1965; 17: 191-206.
282. Cottrell TS, Levine OR, Senior RM, Wiener J, Spiro D, Fishman AP: Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary edema. *Circulation research* 1967; 21(6): 783-797.
283. Arturson G, Thoren L: Capillary permeability in hemorrhagic shock; studies of the blood-lymph barrier with dextran as a test substance. *Acta chirurgica Scandinavica* 1965; 129: 345-351.
284. Böker KHW, Manns MP: Akutes Leberversagen. *Internist* 1998; 39: 442-452.
285. Schütterle G: Pathophysiologie und Klinik der sogenannten Schockniere. *European Journal of Trauma* 1981; 7(2): 112-115.

286. Sandin R: Kidney function in shock. *Acta anaesthesiologica Scandinavica. Supplementum* 1993; 98: 14-19.
287. George BC, Ryan NT, Ullrick WC, Egdahl RH: Persisting structural abnormalities in liver, kidney, and muscle tissues following hemorrhagic shock. *Archives of surgery* 1978; 113(3): 289-293.
288. Kierdorf H: Akutes Nierenversagen. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2001; Themenheft 1 und 2.
289. Fine J, Frank ED, Ravin HA, Rutenberg SH, Schweinburg FB: The bacterial factor in traumatic shock. *The New England journal of medicine* 1959; 260(5): 214-220.
290. Nieuwenhuijzen GA, Goris RJ: The gut: the 'motor' of multiple organ dysfunction syndrome? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 1999; 2(5): 399-404.
291. Roesner JP, Petzelbauer P, Koch A, Tran N, Iber T, Vagts DA, Scheeren TW, Vollmar B, Nöldge-Schomburg GE, Zacharowski K: Bbeta15-42 (FX06) reduces pulmonary, myocardial, liver, and small intestine damage in a pig model of hemorrhagic shock and reperfusion. *Critical care medicine* 2009; 37(2): 1-8.
292. Kirton OC, Civetta JM: Ischemia-reperfusion injury in the critically ill: a progenitor of multiple organ failure. *New Horizons: Science & Practice of Acute Medicine* 1999; 7: 87-95.
293. Sori AJ, Rush BF, Lysz TW, Smith S, Machiedo GW: The gut as source of sepsis after hemorrhagic shock. *American journal of surgery* 1988; 155(2): 187-192.
294. Zauner C, Gendo A, Kramer L, Kranz A, Grimm G, Madl C: Metabolic encephalopathy in critically ill patients suffering from septic or nonseptic multiple organ failure. *Critical care medicine* 2000; 28(5): 1310-1315.
295. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-LOHR V: Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 160(1): 50-56.
296. Jones C, Griffiths RD, Humphris G: Disturbed memory and amnesia related to intensive care. *Memory* 2000; 8(2): 79-94.
297. Donato R: Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochimica et biophysica acta* 1999; 1450(3): 191-231.
298. Fries M, Bickenbach J, Beckers S, Henzler D, Rossaint R, Kuhlen R: Neuromonitoring in der Intensivmedizin mit S-100 Protein. *Der Anaesthesist* 2004; 53(10): 959-964.
299. Fano G, Biocca S, Fulle S, Mariggio MA, Belia S, Calissano P: The S-100: a protein family in search of a function. *Progress in neurobiology* 1995; 46: 71-82.
300. Haglid KG, Yang Q, Hamberger A, Bergman S, Widerberg A, Danielsen N: S-100beta stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain research* 1997; 753(2): 196-201.
301. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ: Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991; 88(9): 3554-3558.
302. Tabuchi K, Ohnishi R, Nishimoto A, Isobe T, Okuyama T: Reverse cellular distribution of calmodulin to S-100 protein in primate brain. *Brain research* 1984; 298(2): 353-357.
303. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W: The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain research bulletin* 1995; 37(4): 417-429.

- 304. Meybohm P, Cavus E, Bein B, Weber B, Stadlbauer KH, Wenzel V, Scholz J, Dörge V: Release of protein S100B in hemorrhagic shock: effects of small volume resuscitation combined with arginine vasopressin. *Circulation* 2006; 114(Suppl. II): 1195-1196.

- 305. Roesner JP, Koch A, Bateman R, Scheeren TW, Zander R, Nöldge-Schomburg GE, Zacharowski K: Accurate and continuous measurement of oxygen deficit during haemorrhage in pigs. *Resuscitation* 2009; 80(2): 259-263.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i>	Das Schockgeschehen.....	10
<i>Abbildung 2:</i>	Circulus vitiosus des hypovolämischen Schocks.....	14
<i>Abbildung 3:</i>	Leukozyten-Endothel-Interaktion	16
<i>Abbildung 4:</i>	Tiermodelle: Balance zwischen experimenteller Kontrolle und klinischer Vergleichbarkeit	21
<i>Abbildung 5:</i>	Präparation und Katheterisierung der V. jugularis interna links	29
<i>Abbildung 6:</i>	Kanülierung der V. jugularis interna rechts mit einer Schleuse	29
<i>Abbildung 7:</i>	Schematischer Aufbau des Kalorimeters und dessen Integration in das Beatmungssystem.....	31
<i>Abbildung 8:</i>	Formel 1 ($V\dot{C}O_2$)	31
<i>Abbildung 9:</i>	Formel 2 (RQ) und Formel 3 (VO_{2Cal}).....	32
<i>Abbildung 10:</i>	Formel 4 (Berechnung des Sauerstoffdefizites).....	33
<i>Abbildung 11:</i>	Deltatrac Tm II metabolic monitor	36
<i>Abbildung 12:</i>	Studienprotokoll.....	38
<i>Abbildung 13:</i>	Studienumfangprotokoll	38
<i>Abbildung 14:</i>	Sauerstoffdefizit (O_2D) im Zeitverlauf über	41
<i>Abbildung 15:</i>	Kumulatives Sauerstoffdefizit (cO_2D) im Zeitverlauf von.....	41
<i>Abbildung 16:</i>	Korrelationen der traditionellen Parameter bzw. des kumulativen cO_2D	43
<i>Abbildung 17:</i>	Leukozyten im Zeitverlauf.....	45
<i>Abbildung 18:</i>	IL-1 β im Zeitverlauf	45
<i>Abbildung 19:</i>	IL-2 im Zeitverlauf	45
<i>Abbildung 20:</i>	IL-6 im Zeitverlauf	45
<i>Abbildung 21:</i>	Endotoxinspiegel im Zeitverlauf	46
<i>Abbildung 22:</i>	S100 B im Zeitverlauf.....	47
<i>Abbildung 23:</i>	Neurologisches Defizit (=neurological deficit score) im Zeitverlauf.....	47

7.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	Ursachen für die einzelnen Formen des hypovolämischen Schocks.....	9
<i>Tabelle 2:</i>	„Fixed-volume“ Schockmodelle	22
<i>Tabelle 3:</i>	„Fixed-pressure“ Schockmodelle	23
<i>Tabelle 4:</i>	„Uncontrolled-Hemorrhage“ Schockmodelle	23
<i>Tabelle 5:</i>	Historischer Überblick der hämorrhagischen Schockmodelle mit der Variable Sauerstoffdefizit (oxygen debt).....	24
<i>Tabelle 6:</i>	Hämodynamische Parameter	40
<i>Tabelle 7:</i>	Blutgase	42
<i>Tabelle 8:</i>	Inflammationsparameter.....	44
<i>Tabelle 9:</i>	Neurologisches Outcome.....	46
<i>Tabelle 10:</i>	Lunge	48
<i>Tabelle 11:</i>	Herz	48
<i>Tabelle 12:</i>	Leber.....	48
<i>Tabelle 13:</i>	Niere	49
<i>Tabelle 14:</i>	Pankreas.....	49
<i>Tabelle 15:</i>	Studiengruppen von Rixen et al. (2001).....	70

7.3 Abkürzungsverzeichnis

A

ADH	= Antidiuretische Hormon
ADP	= Adenosin-5'-diphosphat
ALI	= acute lung injury
ALT	= Alanin-Aminotransferase
AMP	= Adenosinmonophosphat
ANP	= Atriales natriuretisches Peptid
ANV	= akute Nierenversagen
aPTT	= aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	= acute respiratory distress Syndroms
AST	= Aspartat-Aminotransferase
ATP	= Adenosin-5'-triphosphat

B

BBB	= blood-brain barrier
BE	= Base Excess
BGA	= Blutgasanalyse
bpm	= beats per minute
BUN	= blood urea nitrogen (Blutharnstoff)
BV	= Blutvolumen

C

Ca ²⁺	= Kalzium
CARS	= compensatory antiinflammatory response syndrome
CD	= Cluster of Differentiation
CI	= cardiac index (Herz-Zeit-Volumen-Index)
CK	= Kreatinin Kinase
CO	= cardiac output (= HZV)
cO ₂ D	= kumulatives Sauerstoffdefizit
CRP	= C-reaktives Protein

D

DO ₂	= Sauerstoffangebote
-----------------	----------------------

E

EDTA	= Dinatriumdihydrogenethylendiamintetraacetat
EVLWI	= extravaskulärer Lungenwasser-Index

F

FeCO ₂	= expiratorische CO ₂ -Konzentrationen
FeO ₂	= expiratorische O ₂ -Konzentrationen
FiO ₂	= inspiratorische Sauerstofffraktion

G

GCS	= Glasgow Coma Skala
GGT	= Gamma Glutamyl Transpeptidase
GLDH	= Glutamatdehydrogenase

H

H ⁺	= Wasserstoff
Hb	= Hämoglobin
HDL	= high density lipoprotein
HF	= Herzfrequenz
Hk	= Hämatokrit
H ₂ O	= Wasser
H ₂ O ₂	= Wasserstoffperoxid
HS	= hämorrhagischer Schock
HWZ	= Halbwertszeit

I

ICAM-1	= intercellular adhesion molecule-1
IL	= Interleukin
ITBV	= intrathorakale Blutvolumen
ITBVI	= intrathorakaler Blutvolumenindex

K

K ⁺	= Kalium
kg	= Kilogramm
KHK	= koronare Herzkrankheit

L

l	= Liter
LDH	= Laktat Dehydrogenase
LDL	= low density lipoprotein
LPS	= Lipopolysaccharide

M

MAP	= Mean arterial pressure (= arterieller Mitteldruck)
MARS	= mixed antagonistic response syndrome
ml	= Milliliter
MODS	= multiple organ dysfunction syndrome
MOF	= multiple organ failure
MOV	= Multiorganversagen
MPO	= Myeloperoxidase

N

Na ⁺	= Natrium
NaCl	= Natriumchlorid
NDS	= Neurological Deficit Scores
NF- κ B	= Nuklear Faktor- κ B
NO	= Stickstoffmonoxid

O

O ₂	= Sauerstoff
O ₂ ⁻	= Superoxid
O ₂ D	= oxygen deficit (= Sauerstoffdefizit)
OH*	= Hydroxylradikal

P

PAC	= Pulmonalarterienkatheter
PaCO ₂	= Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	= Sauerstoffpartialdruck
paO ₂ / FiO ₂	= Horowitzquotient-Quotient
PAP	= pulmonalarterieller Druck
PATD	= pulmonalen arteriellen Thermodilution
PCWP	= pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PECAM	= Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PEEP	= positive end expiratory pressure
PGE2	= Prostaglandin E2
PiCCO	= pulse-induced contour cardiac output
PMN	= polymorphkernigen Leukozyten

R

RES	= retikuloendothelialen Systems
RQ	= Respiratorischen Quotienten

S

SaO ₂	= arterielle Sauerstoffsättigung
SHT	= Schädel-Hirntrauma

SIRS	= systemic inflammatory response syndrom
SLe^x	= Sialyl Lewis X Glykoprotein
SV	= Schlagvolumen
SVI	= Schlagvolumenindex
T	
TNFα	= tumor necrosis factor
TnT	= Kardiales Troponin T
TPR	= Total peripheral Resistance (= totaler peripherer Widerstand)
TPTD	= transpulmonale Thermodilution
V	
VCAM-1	= vascular cell adhesion molecule-1
VCO₂	= Kohlendioxidproduktion
VLA-4	= Very Late Antigene 4
VO₂	= Sauerstoffverbrauch
Z	
ZNS	= zentrale Nervensystem
zvBE	= zentralvenöser Basenüberschuss
ZVD	= zentraler venöser Druck
zvO₂	= zentralvenöse Sauerstoffsättigung

7.4 Danksagung

Danken möchte ich Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg, der Direktorin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät am Universitätsklinikum Rostock für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Dr. med. habil. J. P. Roesner für die Betreuung des Projektes, sowie für die zahlreichen Hinweise nach Durchsicht der Arbeit. Ohne seine Ratschläge und Ermutigungen bei der Durchführung der Untersuchungen und die vielfachen zeitintensiven Korrekturen wäre diese Dissertation sicher nicht in der vorliegenden Form entstanden.

Bei Dr. med. C. Mutz möchte ich mich für die schönen und lehrreichen Stunden im Tier-OP bedanken.

Auch gilt mein Dank meinen Eltern und meinen Brüdern für die zahlreichen aufmunternden, motivierenden und produktiven Ratschläge über die gesamte Zeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Lebensgefährtin Nina Gerhardt, die mir während der gesamten Zeit mit Tat und Rat zur Seite stand.

7.5 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Alexander Gehring, geb. am 01.09.1980 in Marburg, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Sauerstoff-Defizit kontrollierter hämorrhagischer Schock – Etablierung eines Modells am akut instrumentierten Hausschwein.“ selbständig unter der Betreuung von Dr. med. habil. J. P. Roesner sowie ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel verfasst habe. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Zitate habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden. Ich erkläre weiterhin, dass ich zuvor kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und keine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vorliegt.

Alexander Gehring

Rostock, 01. Dezember 2009

7.6 Lebenslauf

Alexander Gehring

Dissertation

Thema	Sauerstoff-Defizit kontrollierter hämorrhagischer Schock – Etablierung eines Modells am akut instrumentierten Hausschwein
Betreuer	Dr. med. habil. J. P. Roesner Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum Rostock Universität Rostock
Publikation	<i>Accurate and continuous measurement of oxygen deficit during haemorrhage in pigs.</i> Roesner JP, Koch A, Bateman R, Scheeren TW, Zander R, Nöldge-Schomburg GE, Zacharowski K. Resuscitation. 2009 Feb;80(2):259-63. Epub 2008 Dec 5.

Weitere Wissenschaftliche Tätigkeiten

Arbeitsgruppe „Splanchnikusperfusion“ im großtierexperimentellen Modell der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum Rostock:

„Einfluss kontrollierter Hypothermie unter zwei verschiedenen Beatmungsregimen (pH-stat versus alpha-stat) auf die Perfusion und Oxygenierung des Darms am akut instrumentierten Schweinmodell.“

„Einfluss von Nitric-1 auf ein Ölsäure induziertes Lungenversagen am akut instrumentierten Schweinmodell.“

7.7 Thesen zur Dissertation

1. Der hämorrhagische Schock mit nachfolgender Reperfusion entspricht einem Ischämie-Reperfusionsschaden des gesamten Körpers.
2. Der hämorrhagische Schock kann mit vier verschiedenen tierexperimentellen hämorrhagischen Schockmodellen simuliert werden.
3. Ein Vergleich der Ergebnisse des einzelnen Modells ist schwierig, da sie von Dauer und Schweregrad des hämorrhagischen Schocks abhängig sind.
4. Der Schweregrad des hämorrhagischen Schocks kann anhand des kumulativen Sauerstoffdefizits abgeschätzt werden. Dies entspricht einer modernen Definition eines Schockgeschehens.
5. Die Durchführung bzw. Steuerung eines hämorrhagischen Schocks mit Hilfe eines kumulativen Sauerstoffdefizits ist schwierig und bedarf einer entsprechenden Logistik, technischen Ausstattung und Personenanzahl.
6. Durch die Integration des Stoffwechselmonitors DeltatracTm II. (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) konnte das Modell des kumulativen Sauerstoffdefizits verbessert werden, so dass ein minütliches und kumulatives Sauerstoffdefizit pro Stunde ermittelt werden konnte.
7. Durch die Integration des Stoffwechselmonitors DeltatracTm II. (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) konnte die Letalität in diesem Modell deutlich reduziert werden.
8. Die Auswirkungen eines mittels kumulativen Sauerstoffdefizits gesteuerten schweren hämorrhagischen Schocks auf die Hämodynamik (Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und Blutdruck) sind viel ausgeprägter als bei den klassischen klassischen „pressure“ oder „fixed-volume“ oder „uncontrolled“ hämorrhagischen Schockmodellen.
9. Das Schockmodell mit dem Endpunkt O₂D ist den klassischen „pressure“ oder „fixed-volume“ oder „uncontrolled“ hämorrhagischen Schockmodellen im Hinblick auf Vergleichbarkeit und Standardisierbarkeit überlegen.

10. Die in dieser Arbeit beschriebene Methode der Induktion, Überwachung und Quantifizierung des hämorrhagischen Schocks ist sehr gut geeignet, um einen standardisierbaren hämorrhagischen Schock im Großtierversuch mit einer vergleichbaren Organschädigung zu erzeugen.

11. Das kumulative Sauerstoffdefizit (cO_2D) eignet sich ausgezeichnet, um das Ausmaß des hämorrhagischen Schocks und die daraus resultierenden metabolischen Veränderungen zu erfassen. Dieses Modell erscheint für zukünftige Versuchsvorhaben zur Untersuchung von Einflüssen von protektiven Substanzen auf den systemischen Ischämie-Reperfusionsschaden geeignet.