

**Humanexperimentelle Untersuchung zum Einfluß diverser Volumenssubstitutions-
therapeutika auf identische Zustände artifizierter Hypovolämie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr.med.dent.

an der medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Jens Taschke
geb. am 28.4.1967 in Gelsenkirchen

angefertigt in
dem Institut für Sportmedizin und sportmedizinische Ambulanz der Universität Leipzig
Leiter: Prof. Dr. med. M. Busse
und
in der Abteilung Anästhesiologie III der Medizinischen Hochschule Hannover
Leiter: Prof. Dr. Piepenbrock

Betreuer:
Prof. Dr. med. M. Busse

Leipzig 2010

Beschluß über die Verleihung des Doktorgrades vom: 17.7.2012

Bibliographische Beschreibung:

Taschke, Jens

Humanexperimentelle Untersuchung zum Einfluß diverser Volumensubstitutionstherapeutika auf identische Zustände artifizieller Hypovolämie

Universität Leipzig, Dissertation

143 S., 88 Lit., 2 Abb. (Schemata), 30 Graph., 56 Graph. als Anlage, 7 Tab.

Referat:

In der vorliegenden Arbeit wurde systematisch der Einfluß verschiedener Volumensubstitutionstherapeutika (Ringer-Lactat, hypertone NaCl 7,5%-Lösung und hypertone-hyperonkotische Kombinationslösung) auf wiederholt gleiche Zustände künstlich herbeigeführter Hypovolämie (Entnahme von 20-25% des Blutvolumens) beim Menschen untersucht. Bei dem 7 köpfigen Probandenkollektiv wurden so an unterschiedlichen Tagen und individuell gleicher Blutmengenentnahme unterschiedlich substituiert und anschließend über einen mehrstündigen Zeitraum kardio-zirkulatorische Parameter, intravasale Volumeneffekte sowie metabolische Größen und Elektrolyte entweder direkt gemessen oder indirekt bestimmt. Abschließend erfolgte die Rückgabe des entnommenen Blutes und eine mindestens 10 tägige Pause bis zum nächsten Versuchstag.

Neben der exakten Quantifizierung aufgrund der standardisierten Bedingungen bei dieser homogenen Untersuchungsgruppe wurde ein Modell über die Funktionsweise der einzelnen Therapeutika entwickelt und eine Präferenz für die Gabe hypertoner Lösungen, besonders aber das hypertone-hyperonkotische Therapeutikum herausgearbeitet. Die Ergebnisse werden anhand zahlreicher Graphiken dargestellt und vergleichbar, statistisch ausgewertet und teilweise durch zusätzliche Tabellen und Abbildungen erläutert.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
I. Einleitung	I-1
1. Historie und Entwicklung der Volumenersatzmittel	I-1
2. Anforderungen und Eigenschaften	I-2
3. Indikation	I-3
4. Pathophysiologie des hypovolämischen Schocks	I-4
Schema1: Ablauf des Volumenmangelschocks	I-5
5. Therapiekonzepte	I-4
6. Untersuchungsabsichten	I-6
II. Material und Methode	II-1
1. Versuchsanordnung	II-1
1.1 Tabelle 1: Individuelle Probandendaten	II-2
2. Versuchsablauf	II-3
2.1 Tabelle 2: Meßzeitpunkte der Parameter	II-4
3. Infusionslösungen (Zusammensetzung)	II-5
4. Versuchsmethodik	II-5
4.1 Bestimmung d.Blutvolumens	II-5
4.2 Messung d. Blutdruckes	II-6
4.3 Messung des ZVD	II-6
4.4 Messung der cardialen Parameter (HF, HZV, SV)	II-6
4.5 Bestimmung der Eletrolyte (Na+, K+)	II-6
4.6 Messung der Osmolarität (OSM)	II-6
4.7 Messung d. Säure-Basenhaushaltes (pH, BE, PCO ₂)	II-7
4.8 Ermittlung der Blutparameter Hb, Hkt und GE	II-7
4.9 Intravasale Volumenverschiebungen	II-7
5. Statistische Methodik	II-8
5.1 Mittelwert	II-8
5.2 Standardabweichung	II-8
5.3 Zweifaktorielle Varianzanalyse für Meßwertwiederholungen	II-9
5.4 Scheffé-Test für Einzelwertvergleiche	II-10
5.5 Barlett-Test bzw. Fmax -Test	II-11
III. Ergebnisse	III-1
1. Allgemeines, Gliederung	III-1
2. Homogenitätsprüfung	III-2
2.1 Tabelle 3: F-max.-Test mit Varianzanalyse	III-3
3. Meßergebnisse mit graphischer Darstellung	III-2
3.1 Herzfrequenz (HF)	III-2
Graphik 1a: Gesamtgraphik HF	III-5
Graphik 1b: Ausschnittsgraphik HF (Bolus / Infusion +-30 min)	III-5

3.2	Herzzeitvolumen (HZV)	III-6
	Graphik 2a: Gesamtgraphik HZV	III-7
	Graphik 2b: Ausschnittsgraphik HZV (Bolus / Infusion \pm 30 min)	III-7
3.3	Schlagvolumen (SV)	III-8
	Graphik 3a: Gesamtgraphik SV	III-9
	Graphik 3b: Ausschnittsgraphik SV (Bolus / Infusion \pm 30 min)	III-9
3.4	Zentraler Venendruck (ZVD)	III-10
	Graphik 4a: Gesamtgraphik ZVD	III-11
	Graphik 4b: Ausschnittsgraphik Delta-ZVD (Bolus / Infusion \pm 30 min)	III-11
3.5	Blutdruck (RR)	III-12
	Graphik 5a: Systol. Blutdruck: Gesamtgraphik RR _{syst} .	III-13
	Graphik 5b: Systol. Blutdruck: Ausschnittsgraphik (Bolus / Infusion \pm 30min)	III-13
	Graphik 5c: Diastol. Blutdruck: Gesamtgraphik RR _{diast} .	III-14
	Graphik 5d: Diastol. Blutdruck: Ausschnittsgraphik (Bolus / Infusion \pm 30min)	III-14
	Graphik 5e: Mitteldruck: Gesamtgraphik RR _m .	III-15
	Graphik 5f: Mitteldruck: Ausschnittsgraphik (Bolus / Infusion \pm 30min)	III-15
3.6	Intravasale Volumenkompensation (i.v. Komp.(Hb/Hkt))	III-17
	Tabelle 4: Volumeneffekte (Erhöhung des Plasmavolumens)	III-17
	Tabelle 5: Nettoplasmaplasmaplasmaeffekt im Verhältnis zum Therapievolumen	III-18
	Graphik 6a: Gesamtgraphik i.v.Komp., Volumenverschiebung in ml	III-19
	Graphik 6b: Gesamtgraphik +PV%, Plasmavolumenänderung in %	III-19
3.7	Hämoglobin (Hb)	III-18
	Graphik 7: Gesamtgraphik Hb	III-21
3.8	Hämatokrit (Hkt)	III-20
	Graphik 8: Gesamtgraphik Hkt	III-21
3.9	Natriumionen (Na ⁺)	III-22
	Graphik 9a: Gesamtgraphik Na ⁺	III-23
	Graphik 9b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik Na ⁺	III-23
3.10	Kaliumionen (K ⁺)	III-24
	Graphik 10a: Gesamtgraphik K ⁺	III-25
	Graphik 10b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik K ⁺	III-25
3.11	Osmolarität (OSM)	III-24
	Graphik 11: Gesamtgraphik OSM	III-27
3.12	Basenüberschuß (BE)	III-26
	Graphik 12: Gesamtgraphik BE	III-27
3.13	pH-Wert (pH)	III-28
	Graphik 13: Gesamtgraphik pH	III-29
3.14	Gesamteiweiß-Konzentration (GE)	III-28
	Graphik 14a: Gesamtgraphik GE	III-30
	Graphik 14b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik GE	III-30

3.15	Sauerstoffsättigung d. Blutes (SO ₂)	III-31
	Graphik 15: Gesamtgraphik SO ₂	III-32
3.16	Sauerstoffpartialdruck (PO ₂)	III-31
	Graphik 16: Gesamtgraphik PO ₂	III-32
3.17	CO ₂ -Partialdruck (PCO ₂)	III-34
	Graphik 17: Gesamtgraphik PCO ₂	III-33
4.	Statistische Daten der zu vergleichenden Mittelwerte	III-34
4.1	Tabelle 6: Zweifaktorielle Varianzanalyse und Scheffé-Test	III-35
4.2	Mittelwertgraphiken ± Standardabweichung (Übersicht m. Seitenangabe)	III-37
	Anhang: Mittelwertgraphiken ± Standardabweichung	III-(39-95)
5.	Subjektive und objektive Beobachtungen während der Versuchstage	III-34
IV.	Diskussion	IV-1
1.	Ringer Lactat als isotonisches Volumenersatztherapeutikum	IV-2
	Essential Ringer Lactat	IV-4
2.	NaCl 7,5% Lösung als hypertones Volumenersatztherapeutikum	IV-4
	Essential NaCl 7,5%	IV-5
3.	NaCl+PE Lösung als hypertonhyperonkisches Volumetherapeutikum	IV-6
3.1	Tabelle 7: Veränderungen kardialer und vasomotorischer Parameter	IV-8
	Essential NaCl+PE	IV-9
	Schema 2: Modell Normzustand - Hypovol. Schock - Therapiephase	IV-10
4.	Schlußfolgerung	IV-11
4.1	Modell Normalzustand - Hypovolämischer Schock - Therapiephase	IV-11
4.2	Vergleich Normalzustand - Hypovolämischer Schock	IV-11
4.3	Erläuterung Ringer Lactat Modell	IV-11
4.4	Erläuterung NaCl 7,5% Modell	IV-11
4.5	Erläuterung NaCl+PE Modell	IV-12
V.	Zusammenfassung der Ergebnisse	V-1
VI.	Literaturverzeichnis	VI-(1-11)
VII.	Lebenslauf	
VIII.	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	
IX.	Danksagung	
X.	<i>Anlage: Zusammenfassung der gesamten Arbeit</i>	

I. Einleitung

1. Historie und Entwicklung der Volumenersatzmittel

Die Idee, verlorenes Blut zu ersetzen, ist sicherlich schon so alt wie die Erkenntnis, daß ein zu hoher Blutverlust zum Tode führen kann. Bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts galt allgemein die These, Blut könne nur durch Blut ersetzt werden, sofern man überhaupt in der Lage war, Blut zu infundieren. Daher fand der Vorschlag von *Le Dran*, *Latt* und *Barduc* (1851), Blutverluste durch Infusion kristalloider Lösungen zu ersetzen, zu jener Zeit zunächst kaum Beachtung.

Untersuchungen von *Kranecker* und *Sander* (1879), denen es gelang, stark ausgeblutete Hunde mit Kochsalzinfusionen am Leben zu erhalten sowie die Beobachtungen von *Ott* und *v. Bergmann* (1883), daß Schockpatienten starben, obwohl die Zahl der roten Blutkörperchen zum Leben hätten ausreichen müssen, führten dazu, daß *Ott* (1883) die damaligen Erkenntnisse zur Schockpathogenese zusammenfaßte:

"Die Gefahr von Blutverlusten bis zu zwei Dritteln der Blutmenge liegt in dem dadurch bedingten Mißverhältnis zwischen Gefäßweite und Gefäßinhalt; dieser Gefahr begegnet ein zugeführtes Flüssigkeitsvolumen, gleichgültig ob die Flüssigkeit eiweiß- oder blutkörperchenhaltig ist oder nicht"

Nachdem *Landerer* (1887) berichtete, daß sich ein Patient nach Oberschenkelamputation durch eine Kochsalzinfusion sehr schnell wieder aus seinem Schockzustand erholte, blieb für längere Zeit isotone Kochsalzlösung das beherrschende Volumenersatzmittel.

Starling (1895) erkannte die Bedeutung des onkotischen Druckes und des Ionengehalts für die Füllung der Gefäße und die Austauschvorgänge zwischen intra- und extravasalem Raum. Es begann die Suche nach Infusionslösungen, die diesen Erkenntnissen Rechnung trugen.

So entdeckte *Bayliss* (1916), daß Gummi arabicum in 6 %iger Lösung als Volumenersatzmittel erfolgreich eingesetzt werden kann, und *Hogan* (1915) entwickelte eine alkalische Gelantinelösung, die der Schockacidose entgegenwirken sollte. Beide Vorschläge gerieten wegen der auftretenden Nebenwirkungen (Suspensionsstabilitätsveränderungen des Blutes bei Gummi arabicum sowie Nierenschädigungen und Antigenizität bei Gelantine) jedoch schnell wieder in Vergessenheit, als sich der Bedarf nach Ende des Ersten Weltkrieges reduzierte.

Während des Zweiten Weltkrieges erinnerte man sich an die Vorzüge kolloidaler Lösun-

gen, die durch den onkotischen Druck für die Füllung der Gefäße und zur Aufrechterhaltung der Austauschvorgänge zwischen den Flüssigkeitsräumen besser geeignet waren als die alleinige Gabe von Elektrolytlösungen (z.B. 0,9 %ige NaCl-Lösung)

Hecht und Weese (1943) gelang es darauf aufbauend ein Volumenersatzmittel mit einem synthetischen Kolloid, dem Polyvinylpyrrolidon (PVP), herzustellen. Das PVP hatte in 4 %iger Lösung etwa die gleiche onkotische Wirkung wie Plasma und konnte in großen Mengen ohne wesentliche Nebenwirkungen infundiert werden. In den folgenden Jahren wurden die Versuche mit Gelantine, jetzt in Form von Oxypolygelantine (*Campbell* 1951), Modified-Fluid-Gelantine (*Tourtelotte* 1958) und Haemacel (*Schmidt-Thomé* 1962) sowie mit Gummi arabicum, jetzt in Form des Polymerisats Dextran (*Grönwall* 1957), fortgesetzt. Alle 3 genannten Kolloide erwiesen sich in der Praxis als brauchbare Volumenersatzmittel, wobei aus zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen die Vor- und Nachteile dieser Lösungen ersichtlich sind, jedoch auch heute noch Anlaß zu kontroversen Diskussionen geben.

2. Anforderungen und Eigenschaften

Nach *Ahnefeld, Gruber* und *Reissigl* sollte ein Volumenersatzmittel grundsätzlich folgende Anforderungen erfüllen:

1. ausreichende Verweildauer und Volumenwirkung
2. restlose Ausscheidung und / oder Abbau
3. keine Beeinflussung der Blutgerinnung
4. keine Nebenwirkung auf physiologische Vorgänge
5. eine dem Blut entsprechende Viskosität und den Bluteiweißen identische onkotische Wirkung
6. Lagerungsfähigkeit (temperaturunabhängig)
7. niedriger Preis

Keines der genannten Kolloide kann sämtliche Forderungen restlos erfüllen, so daß man einen vernünftigen Kompromiß zwischen angestrebtem Effekt und unerwünschten Nebenwirkungen suchen muß.

Die Eigenschaften kolloidaler Lösungen lassen sich überwiegend auf das Molekulargewicht, die Molekülzahl und die Molekülstruktur zurückführen. Langgestreckte und kugelförmige Moleküle passieren die Glomerula und die Kapilarmembran leichter als stark verzweigte, die das gleiche Molekulargewicht haben. Zudem sind nicht die absoluten Größen der genannten Werte entscheidend, sondern deren Mittelwerte, da Kolloide nicht in einheitlicher Molekülform vorliegen, sondern vielmehr als ein disperses Gemisch des jeweiligen Stoffes.

Von den jeweiligen Zusammensetzungen der kolloidalen Lösungen hängen daher auch deren unterschiedliche Eigenschaften ab. Die geeignetste Größe zur Beschreibung der Molekulargewichtsverteilung der kolloidalen Volumenersatzmittel ist der Mittelwert des Molekulargewichts (MW), da er über die Größe der Spitzenfraktionen Aufschluß gibt und für das Verhalten in vivo die besten Anhaltspunkte liefert (*Gruber*).

Wie oben bereits kurz erwähnt, ist die Ausscheidung der Kolloide von Molekulargröße und -struktur abhängig. Ebenfalls berücksichtigt werden muß, daß PVP im Organismus nicht abgebaut werden kann (eine Speicherung ist nicht ausgeschlossen), während Gelatine zu Aminosäuren und Dextran durch Dextranase (*Ammon*) abgebaut wird. Daher wird PVP heute nicht mehr verwendet.

Da den kolloidalen Lösungen die spezifischen Eigenschaften des Blutes (z.B. O₂-Transport, Immunabwehr, Pufferwirkung) fehlen, ist die Bezeichnung als "Blutersatz" irreführend. Ebenso wenig ist der Ausdruck "Plasmaexpander" für diese Lösungen generell zutreffend, da das resultierende intravasale Volumen die infundierte Menge nur bei Rheomakrodex (10 %ige Lösung eines niedermolekularen Dextrans) übersteigt (*Ahnefeld*). Es hat eine erhebliche volumenexpandierende Wirkung aufgrund seines hohen onkotischen Druckes. Definitionsgemäß sollte es jedoch nicht in die Gruppe der Volumenersatzmittel eingereiht werden. Wegen seiner besonderen Wirkungsweise (*Atik, Gelin*) sollte es nach *Ahnefeld* und *Gruber* als spezifisches Therapeutikum mit antithrombotischem Effekt (flow improver) angesehen werden und somit nicht routinemäßig in der Initialbehandlung des Volumenmangels eingesetzt werden. Seit Mitte der 80er Jahre (siehe 5. Therapiekonzepte) wird dieses Thema mit Recht in zunehmendem Maße diskutiert, wie auch diese Arbeit zeigen wird.

3. Indikation

Die Indikationen für ein Volumenersatzmittel sind relativ universell: sie sind unbedingt anzuwenden auf dem Gebiet des primären Volumenersatzes. Größte Bedeutung haben sie für die primäre Versorgungsphase nach Trauma, die initiale klinische Behandlung des Schocks sowie der Erstversorgung von Verletzten bei Überschreitung der Versorgungskapazitäten (Katastrophen, Massenunfälle, Krieg etc.). Des weiteren werden sie heutzutage zunehmend berücksichtigt durch eine immer strengere Indikation für Bluttransfusionen (Mangel an Spenderblut) und nicht virussichere Plasmalösungen (*Gruber, Eufinger, Heim*). Als Richtlinien können nach *Gruber* heute gelten:

1. initiale Volumentherapie mit virussicherem Kolloid
2. wenn der Hämatokritwert nicht unter 30 % abzusinken droht, reicht ein virussicheres, erythrocytenfreies Kolloid

3. primäre Gabe von Blut bei Anämien und weiter bestehenden Blutungen

Therapeutisch besteht primär das Ziel, die Normovolämie wieder herzustellen. Dadurch wird die Voraussetzung geschaffen, die gestörte Hämodynamik, die der Ausgangspunkt der weiteren Dysregulationen ist, wieder zu normalisieren. In der initialen Behandlungsphase eines Schocks genügt es somit, durch die gewählte Therapie die Teilfunktion des Blutes wieder herzustellen, die sonst von den Albuminen erfüllt wird (Auffüllung des Plasmavolumens, Stabilisierung des onkotischen Drucks). Im späteren Verlauf der Therapie ist dann die Wiederherstellung der Homöostase und der biologischen Funktion des zirkulierenden Blutes das Ziel. Dies ist jedoch nicht die Aufgabe der kolloidalen Volumenersatzmittel.

4. Pathophysiologie des hypovolämischen Schocks

Der Blutungsschock (siehe Schema 1) ist ein Zustand, bei dem die Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens eine Kreislaufzentralisation und damit eine Verminderung der Gewebsvaskulation mit nachfolgender Hypoxydase zur Folge hat. Zu den hämodynamischen Faktoren kommen Mikrozirkulationsstörungen hinzu, ausgelöst durch Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation sowie durch Mikrothromben. Kreislaufzentralisation und Mikrozirkulationsstörungen bewirken zusammen eine metabolische Acidose (aufgrund mangelhafter O₂-Versorgung kommt es zur anaeroben Glykolyse und als deren Folge zu einer Ansammlung saurer Metabolite). Die Acidose wiederum bewirkt eine Verstärkung der hämodynamischen Schockfaktoren, so daß sich ein *circulus vitiosus* entwickelt, in dem sich hämodynamische und metabolische Faktoren gegenseitig verstärken. Es ist die Aufgabe der initialen Volumensubstitution, diesen gefährlichen Kreislauf zu durchbrechen, bevor es durch das Volumendefizit und die körpereigenen Abwehrmechanismen zur Irreversibilität des Schocks kommt (*Witzleb* 1987).

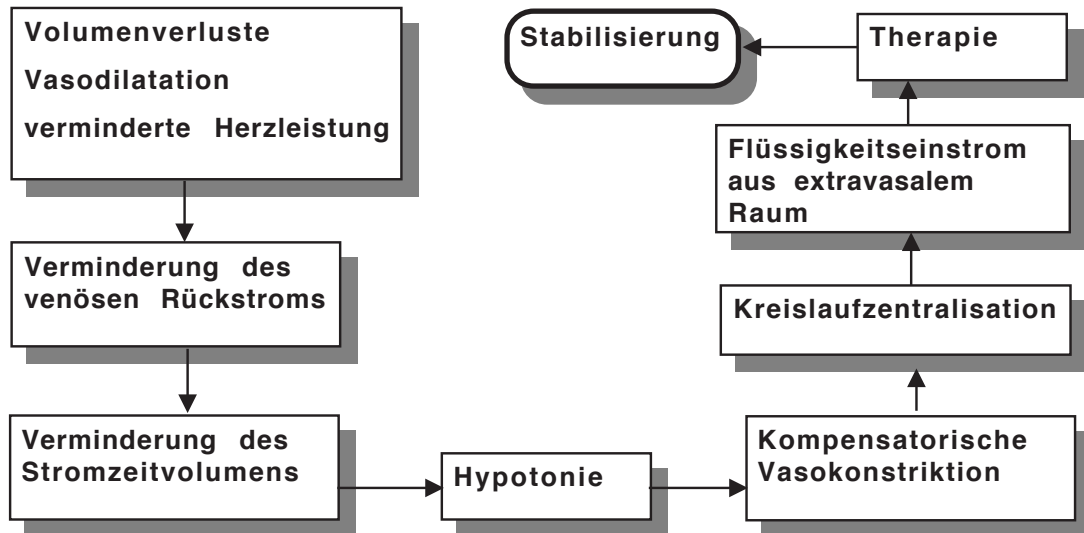
5. Therapiekonzepte

Nach wie vor wird über die geeignetste Methode, einen Schock oder dessen Vorstufe zu therapieren, kontrovers diskutiert: neben den etablierten und z.T. gut wirksamen Volumensubstitutionstherapeutika haben sich hypertone Lösungen in klinischen Fallstudien und experimentellen Tierversuchen seit einigen Jahren als vielversprechend erwiesen. Der Vorteil gegenüber isotonen kristalloiden oder kolloidalen Lösungen liegt in einer schnellen und dauerhaften Verbesserung der Hämodynamik sowie der Möglichkeit, ansonsten therapiereisistente Schocksituationen zu bewältigen (*De Filipe* 1980, *Velasco* 1980, *Nakayama* 1984, *Kreimeier u. Messmer* 1989).

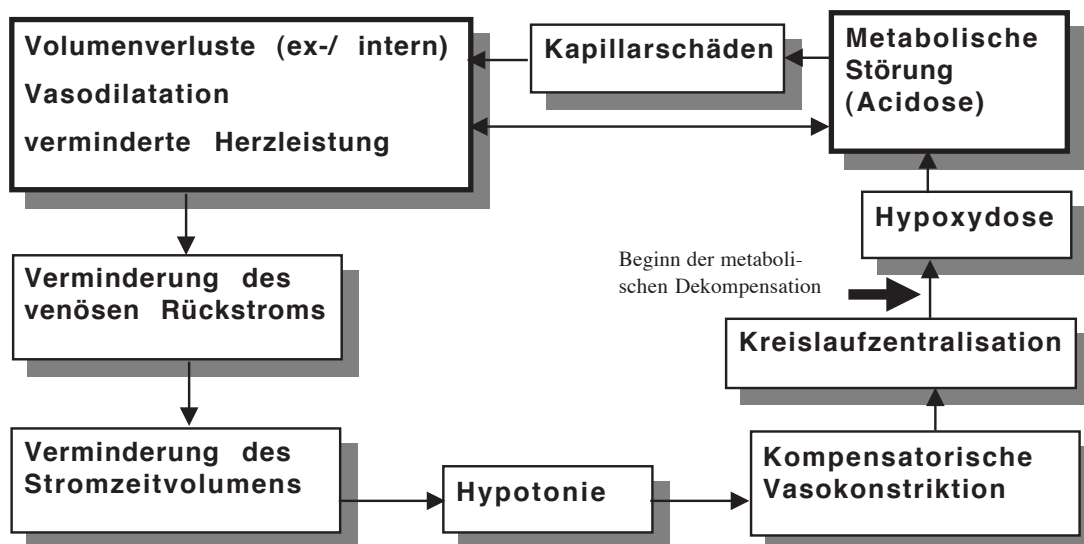
Eine weitergehende Verbesserung der Kreislaufsituation konnte, zumindest im Tierexperiment, mit einer kombinierten hypertone-hyperonkotischen NaCl / Kolloidlösung erreicht werden (*Kramer* 1986, *Kreimeier* 1987, *Kreimeier u. Messmer* 1989, *Maciel* 1998).

Schema 1: Ablauf des Volumenmangelschocks

1. Phase: Kompensation bei subakuter Hypovolämie (Blutverluste bis ca. 20 %)



2. Phase: Dekompensation bei akuter Hypovolämie (ab ca. 20 % Blutvolumenverlust)



Mit Beginn der metabolisch bedingten Dekompensation der Blutverluste entsteht ein gefährlicher circulus vitiosus (2. Phase), in dem sich hämodynamische und metabolische Dysregulationen gegenseitig verstärken. In schweren Fällen führt eine Therapieresistenz in dieser Phase zur Irreversibilität des Schocks und somit zum sukzessiven Organausfall aufgrund mangelnder Perfusion.

6. Untersuchungsabsichten

Zur exakten Quantifizierung der geschilderten Effekte müssen jedoch unter standardisierten Bedingungen Untersuchungen am Menschen durchgeführt werden. Größtmögliche Konstanz der Voraussetzungen erhält man nur in experimentellen Untersuchungen, klinische Fallstudien (*Modig 1986, Holcroft 1987*) sind in Anbetracht der unterschiedlichen Ausgangssituationen hier kritischer zu bewerten. Standardisierte experimentelle Studien dieser Art sind bisher an Menschen nicht durchgeführt worden.

Die nachfolgende Untersuchung beschäftigt sich mit der Wirksamkeit dreier verschiedener Volumensubstitutionstherapeutika auf ein 7 köpfiges Probandenkollektiv. Da eine massive hypovolämische Hypotension, wie sie im Tierversuch provoziert wird, nicht ohne Risiko auf eine experimentelle Studie am Menschen übertragen werden kann, wurde die Entnahme auf 20-25 % des Gesamtvolumens beschränkt. Hämodynamische Größen, wie das Herzzeitvolumen, sind mit der Impedanzkardiographie bereits nach Abnahme von ca. 10% des Blutvolumens registrierbar (*Wong 1989*), hormonelle und metabolische Parameter verändern sich ab einem Blutverlust von ca. 15 % (*Bock 1981*). Bei jedem Probanden wurde an 3 verschiedenen Tagen ein jeweils identischer Grad der Hypovolämie erzeugt und anschließend mittels isotoner, hypertoner oder hyperton-kolloidaler Lösungen kompensiert. Nach Abschluß der Messungen eines Versuchstages wurde das entnommene Blut vollständig reinfundiert, zwischen 2 Versuchstagen lag für jeden Versuchsteilnehmer eine Ruhephase von mindestens 10 Tagen.

Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Dissertation erörtert werden:

1. Inwieweit ändern sich Kreislaufparameter, Hämodynamik und metabolische Größen mit abnehmendem Blutvolumen bis hin zum Präshockzustand?
2. Worin bestehen die exakten quantitativen Unterschiede zwischen isotonen, hyperton-kristalloiden und einer Kombination aus hyperton-kristalloider und kolloidaler Substitutionslösung auf die genannten Parameter?
3. Wie sind die Volumeneffekte der einzelnen Therapeutika, auch im Verhältnis zur eingesetzten Infusionsmenge, zu bewerten?
4. Wie lassen sich die beobachteten Effekte ursächlich erklären ?

II. Material und Methode

1. Versuchsanordnung

Grundlage für die Planung der durchgeführten Studie war die systematische Untersuchung verschiedener Therapieformen zur Kompensation des hypovolämischen Schocks bzw. einer Hypovolämie ohne Erfüllung der Schockkriterien im engeren Sinne. Verglichen wurden eine isotonische Infusionslösung (Ringer-Lactat) mit einer hypertonen Kochsalzlösung (NaCl 7,5%) und einer Kombination aus hypertoner und hyperonkotischer Lösung (NaCl 7,5% + 6% Dextran 70, kurz NaCl+PE). Als Beurteilungskriterien dienten die Erhebung folgender Meßgrößen:

a) Kardio-zirkulatorische Parameter

(Zentraler Venendruck (ZVD), Herzzeitvolumen (HZV) und Herzfrequenz (HF) sowie das aus HF und HZV zu errechnende Schlagvolumen (SV) , Blutdruck (RR))

b) Intravasale Volumeneffekte

(indirekte Bestimmung über Hämoglobin /Hämatokrit- Messung bzw. über Gesamteiweißverdünnung)

c) Metabolische Größen und Elektrolyte

(Säure-Basen Status (pH-Wert, Basen-Excess (BE), partieller CO₂-Druck (PCO₂)), Gesamteiweiß (GE), Elektrolyte Natrium (Na⁺) und Kalium (K⁺), Osmolarität (OSM), Sauerstoffsättigung (SO₂), Sauerstoffpartialdruck (PO₂)

d) Hormonbestimmung

(Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin), atriales natriuretisches Hormon (ANP), antidiuretisches Hormon (ADH))

Leider konnte Punkt d) nicht in die Auswertung als Beurteilungskriterium mit einbezogen werden, da aufgrund eines Kühlkammerausfalls im Physiologischen Institut sämtliche Hormonproben verdorben wurden. Als Untersuchungsaspekt für Folgearbeiten zu dem Thema sollte dieses Bewertungskriterium jedoch unbedingt Bestand haben.

Die Untersuchungen wurden an 7 männlichen, gesunden und normalgewichtigen Probanden im Alter zwischen 23 und 29 Jahren (ausschließlich Studenten der Medizin oder Zahnmedizin) durchgeführt. Jedem Probanden wurde an 3 verschiedenen Versuchstagen jeweils die individuell berechnete Blutmenge von 20-25 % d. Gesamtblutvolumens (zwischen 1100 und 1420 ml) entnommen und nach Ablauf einer kurzen Konsolidierungsphase durch eines der 3 o.g. Therapeutika innerhalb von 2 bis 17 min. substituiert (Zusammenfassung der individuell unterschiedlichen Versuchsdaten in Tabelle 1).

Die Berechnung der Substitutionsvolumina erfolgte auf Grundlage der entnommenen Blutmenge: von den beiden hyperosmotischen Lösungen wurden jeweils 10 % der entnom-

Fortsetzung auf Seite II-3

1.1 Tabelle 1:

		Individuelle Probandendaten							Statistik	
Parameter / Zeit		H. A.	C. F.	E. F.	S. H.	J. S.	C. S.	J. T.	Mittelwert	StAbw.
Alter	[J]	28	29	25	24	28	27	23	26,3	2,3
Gewicht	[kg]	83	71	76	73	68	81	70	74,6	5,7
Größe	[cm]	180	171	186	189	169	181	179	179,3	7,3
Körperoberfl.	[m ²]	2,03	1,82	2,02	2,02	1,77	2,02	1,83	1,9	0,1
Hkt-Ruhe	[%]	44	46	44	42	42	45	42	43,6	1,6
Hkt (korr.)	[%]	40,0	41,9	40,0	38,2	38,2	41,0	38,2	39,7	1,5
Blutentnahme	[ml]	1412	1102	1254	1408	1235	1363	1316	1298,6	111,3
Plasmavolumen	[ml]	3387	2828	3269	3480	3052	3220	3251	3212,7	216,3
ErythrozytENVolumen	[ml]	2262	1961	2183	2153	1888	2233	2011	2098,9	144,7
Blutvolumen	[ml]	5649	4789	5453	5634	4940	5453	5263	5311,6	334,3
Entnahme	[%]	25	23	23	25	25	25	25	24,4	1,0
Entn.-Zeit NaCl 7,5%	[min]	31	27	23	29	36	43	39	32,6	7,1
Entn.-Zeit R.-Lactat	[min]	49	29	65	34	28	30	33	38,3	13,8
Entn.-Zeit NaCl+PE	[min]	28	29	34	31	34	34	29	31,3	2,7
Subst. hypert. Boli	[ml]	141	110	125	141	124	136	132	129,9	11,1
Subst. R.-Lactat	[ml]	2360	1840	2090	2360	2080	2280	2210	2174,3	186,7
Subst.-Zeit NaCl 7,5%	[min]	5	2	2	3	5	2	6	3,6	1,7
Subst.-Zeit R.Lactat	[min]	12	15	16	11	10	17	17	14,0	2,9
Subst.-Zeit NaCl+PE	[min]	4	3	4	4	5	6	5	4,4	1,0
Rückg.-Zeit NaCl 7,5%	[min]	27	35	32	30	21	39	29	30,4	5,8
Rückg.-Zeit R.-Lactat	[min]	20	14	23	27	16	16	25	20,1	5,0
Rückg.-Zeit NaCl+PE	[min]	21	16	22	21	22	23	22	21,0	2,3

Erläuterungen:

S.H.... = Initialien der Probanden

Hkt-Ruhe = Ausgangswert des Hämatokrits nach Ruhephase

Hkt (korr.) = korrigiertes Hämatokrit nach Greenleaf: venöser Hkt *0,91 = zentr. Hkt

Entn.-Zeit = Dauer der Blutentnahme an den jeweiligen Versuchstagen

Subst. ... = Substitutionsvolumen (R.-Lactat oder NaCl 7,5% bzw. NaCl+PE)

Subst.-Zeit.. = Infusionsdauer der jeweiligen Therapeutika

Rückg.-Zeit... = Dauer der Blutrückgabe eine Stunde vor Versuchsende

Mittelwert = Durchschnittswert des Parameters bzw. der Zeitspanne

StAbw. = Standardabweichung

menen Blutmenge in Bolusform kurzzeitig infundiert, Ringer-Lactat wurde in einer Menge infundiert, die dem 1,6- bis 1,7fachen Blutentnahmevervolumen entsprach. Nach Abschluß der an die Entnahme und an die Substitution folgenden Meßphasen erhielten alle Probanden das vorher entnommene Blutvolumen zurück.

Da es sich bei der Studie um Versuche an gesunden Menschen handelte, die der Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule bedurften, wurde bewußt auf jede vermeidbare invasive und damit probandenbelastende Untersuchungsmethode verzichtet.

2. Versuchsablauf

Vor dem ersten Versuchstag jedes Probanden wurde zunächst dessen Gewicht und Größe sowie der korrigierte Hämatokritwert bestimmt, um nach *Wennesland* (1959) das Blutvolumen zu errechnen. Der entsprechende Wert diente auch als Ausgangsbasis für die an den 2 folgenden Versuchstagen entnommene Blutmenge. Innerhalb eines OP-Bereichs der MHH wurden den Probanden unter sterilen Bedingungen von dem Versuchsleiter, einem Anästhesisten, ein zentralvenöser Katheter über die Kubitalvene und 2 peripher-venöse Zugänge gelegt. Einer der beiden peripheren Zugänge wurde auf dem Handrücken positioniert und mit einem Heizkissen arterialisiert, so daß ein O₂-Sättigungsgrad von ca. 94% erreicht wird (*Busse u. Maassen*, 1989). Vom Arterialisierungsgrad abhängige Größen wie Säure-Basen-Status und Elektrolyte konnten so repräsentativ ermittelt werden (*Forster et al*, 1972; *Busse u. Maassen*, 1989), auf eine Arterienpunktion wurde daher verzichtet. Nach Beendigung der übrigen meßtechnischen Vorbereitungen (Anlegen der Elektroden für EKG u. Thorax-Bioimpedanz sowie der Blutdruckmanschette, Kalibrierung und Justierung des Druckdoms für die ZVD- Bestimmung) begann der eigentliche Versuchsablauf (siehe auch Tabelle 2):

Zunächst erfolgte eine 15-30 minütige Ruhephase, in deren Anschluß die Ausgangswerte aller Parameter bestimmt wurden. Die anschließende Blutentnahme erstreckte sich über einen Zeitraum von 20-35 min., gemessen wurden die hämodynamischen Parameter HF, HZV und ZVD minütlich sowie der Blutdruck alle 5 min..Diese Meßintervalle blieben während des gesamten Versuchs sowohl in den Aktions- als auch den Meßphasen konstant, lediglich der ZVD konnte an den Versuchstagen mit zentralvenöser Bolusgabe während der Bolusinjektion nicht gemessen werden; außerdem wurde die Blutdruckmessung zu Beginn jeder Aktions- u. Meßphase erneut gestartet, so daß teilweise kürzere Meßintervalle resultierten. An die Entnahme schloß sich die erste, 30 min. dauernde Meßphase ("Nach Entnahme") an, in der neben der Messung der o.g. Parametern zu den Zeitpunkten 0', 15' und 30' Minuten Blutproben zur Ermittlung der übrigen Parameter entnommen wurden. Die Blutproben wurden immer nur während der Meßphasen entnommen.

Fortsetzung auf Seite II-5

2.1 Tabelle 2:

			Meßzeitpunkte der Parameter																		
Versuchsphase	Zeit	Probe	HZV	HF	ZVD	RR	Hb	Hkt	Na+	K+	OSM	GE	pH	BE	PO ₂	PCO ₂	SO ₂				
Ruhephase	ca. 30 min	1	minütliche Messung	minütliche Messung	minütliche Messung	5 minütliche Messung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Entnahme	ca. 35 min																				
N. Entnahme	0	2					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	15	3					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	30	4					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bolus/Infusion	ca. 15 min.																				
N. Bolus/Inf.	0	5					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	3	6					x	x						x	x						
	6	7					x	x						x	x						
	10	8					x	x						x	x						
	15	9					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	20	10					x	x						x	x						
	25	11					x	x						x	x						
	30	12					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	45	13					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	60	14					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	75	15					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	90	16					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	105	17	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
	120	18	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Blutrückgabe	ca. 25 min.																				
N. Blutrückgabe	3	19	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
	15	20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
	30	21	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
	45	22	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
	60	23	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				

Erläuterungen:

HZV = Herz-Zeit-Volumen

ZVD = Zentraler Venendruck

HF = Herzfrequenz

RR = Blutdruck

Hb = Hämoglobin

Hkt = Hämatokrit

SO₂ = Sauerstoffsättigung

x = zum entsprechenden Zeitpunkt in der jeweiligen Versuchsphase gemessen

Na+ = Natrium

K+ = Kalium

GE = Gesamteiweiß

pH = pH-Wert (-log[H₃O⁺])

BE = Basen-Excess

PCO₂ = Partialdruck CO₂

PO₂ = Partialdruck O₂

Anschließend wurden den Probanden die Therapeutika in möglichst kurzer Zeit entweder zentralvenös in Form eines Bolus über eine durchschnittliche Dauer von 3-5 min. injiziert (NaCl 7,5% und NaCl+PE) oder es erfolgte eine periphervenöse Infusion von Ringer-Lactat über einen Zeitraum von 10-20 min. Während der folgenden 120 minütigen 2. Meßphase ("Nach Bolus/Infusion") erfolgte die Entnahme der Blutproben zu den Zeitpunkten 0', 3', 6', 10', 15', 20', 25', 30', 45', 60', 75', 90', 105' und 120' Minuten. Die anschließende Blutrückgabe erfolgte periphervenös und dauerte durchschnittlich 25 min. In der abschließenden 3. Meßphase ("Nach Blutrückgabe") wurden noch einmal 5 Blutproben zu den Zeitpunkten 3', 15', 30', 45' und 60' Minuten genommen.

Während der gesamten Versuchsdauer befanden sich die Probanden in Rückenlage, stärkere Bewegungen wurden weitestgehend vermieden. In der letzten Meßphase des Versuchs trat bei einigen Probanden ein starker Harndrang auf, der eine Miktion in eine Urinflasche erforderlich machte.

3. Infusionslösungen (Zusammensetzung)

NaCl 7,5% -Lösung enthält 7,5 g Natriumchlorid/100 ml (entspricht einer 1-molaren Konzentration des Salzes). Die Lösung wurde von der Apotheke der Medizinischen Hochschule Hannover unter sterilen Kautelen hergestellt.

Ringer-Lactat ist eine handelsübliche Infusionslösung. Sie ist blutisotonisch, der pH-Wert beträgt 6,5. Die von uns verwandte Lösung der Firma Boehringer Mannheim enthielt pro Liter: 6g NaCl, 0,4g Kaliumchlorid, 0,27g Calciumchlorid x 2 H₂O und 6,1g Natriumlactatlösung (enthält folgende Konzentrationen in mmol/l: 129,87 Na⁺, 5,36 K⁺, 1,84 Ca⁺⁺ sowie 27,2 Lac⁻)

NaCl+PE ist eine Kombinationslösung aus 7,5%iger Kochsalzlösung (1 molar) und einem hyperonkotischen kolloidalen Volumenersatzmittel (6%-Dextran 70 der Firma Schiwa). Auch diese Lösung wurde steril von der Apotheke der Medizinischen Hochschule Hannover für die Versuche gefertigt.

4. Versuchsmethodik

4.1 Bestimmung des Blutvolumens

Durch Ermittlung der Körpergröße und des Gewichts sowie Bestimmung des korrigierten Hkt-Wertes (Multiplikation mit dem Faktor 0,91 bei peripher-venös entnommenen Blutproben) wird zunächst das Erythrozytenvolumen nach *Wennesland et al.(1959)* bestimmt:

$$\text{VolEry} = 8,6 * \text{Körpergröße} + 18,6 * \text{Gewicht} - 830$$

Mit Hilfe des korrigierten Hkt werden danach das Plasma- u. das Blutvolumen berechnet

$$\text{VolPlas} = \text{VolEry} * (100 - \text{Hktkor.}) / \text{Hktkor.}$$

$$\text{VolBlut} = \text{VolPlas} + \text{VolEry}$$

4.2 Messung des Blutdruckes

Gemessen wurden der systolische und der diastolische Blutdruck mittels eines automatischen Meßgerätes (Dinamap der Firma Criticon). Die Arbeitsweise des Gerätes ist modifiziert auf der Grundlage der Methode von Riva-Rocci. Die Messungen erfolgten in 5-Minuten-Intervallen, jeweils zu Beginn einer neuen Versuchsphase wurde der Meßvorgang neu gestartet.

4.3 Messung des ZVD

Ein durch die Kubitalvene geführter zentralvenöser Katheter wurde mit steriler Kochsalzlösung gefüllt und an einen speziellen, hochempfindlichen elektromechanischen Druckwandler (Fa. Medex) angeschlossen. Definitionsgemäß wurde der Druckwandler in Höhe des rechten Vorhofs neben dem liegenden Probanden plaziert. Gemessen wurde der ZVD mittels eines Druckverstärkers der Fa. Hellige. Die Meßwerte lagen üblicherweise im Bereich zwischen 0 und 20 cm H₂O-Säule.

4.4 Messung der cardialen Parameter (HF, HZV, SV)

Die Erhebung des HZV erfolgte mittels Thorax-Bioimpedanzmessung (Fa. BoMed Medical Manufacturing) nach je 16 Herzaktionen, die Herzfrequenz wurde kontinuierlich über das EKG gemessen. Für beide Messungen war es erforderlich, den Probanden Ableitungselektroden (nach Firmenangaben bzw. nach *Einthoven*) auf dem Oberkörper zu befestigen. Die minütlichen Werte für das HZV ergaben sich durch Mittelung der Einzelwerte. Das Schlagvolumen wurde anschließend über die Division des Herzzeitvolumens durch die Herzfrequenz berechnet. Mit der Elektroimpedanzmessung konnte auf ein invasives und somit den Probanden belastendes Meßverfahren verzichtet werden, die absoluten Werte, besonders aber auch die vorrangig interessanten Relativmessungen, werden korrekt erfaßt (*Wong et al.* 1989).

4.5 Bestimmung der Elektrolyte (Na⁺, K⁺)

Die Bestimmung erfolgte mittels ionenselektiver Messung über ein KNA 1 (Firma Radiometer, Dänemark) alle 15 Minuten direkt nach Probenentnahme in den Meßphasen.

4.6 Messung der Osmolarität (OSM)

Die Osmolarität wurde nach Ende des Versuchstages bestimmt, indem die entnommenen Blutproben zentrifugiert wurden und bei dem so gewonnenen Plasma der Wert mit einem Osmometer (Firma Roebeling) nach dem Prinzip der Gefrierpunktserniedrigung gemessen werden konnte.

4.7 Messung des Säure-Basenhaushaltes (pH, BE, PCO₂)

Die für den Säure-Basenhaushalt zu bestimmenden Größen pH, Base Excess (BE) und CO₂-Partialdruck (PCO₂) sowie der O₂-Partialdruck wurden mit einem ABL 300 (Acid Base Laboratory, Firma Radiometer) bestimmt. Das Prinzip der pH-Messung beruht auf dem elektrometrischen Verfahren: mit Hilfe einer in eine Pufferlösung enthaltenden Glaselektrode wird die Potentialdifferenz zu der zu analysierenden Blutprobe über eine semipermeable Membran bestimmt, die vom pH-Wert der Lösung abhängig ist. Die Werte für PCO₂ und BE werden mit dem Verfahren nach Astrup durch definierte Äquilibration unter Zuhilfenahme eines speziellen Nomogramms ermittelt (*Siggaard-Andersen, 1974*)

4.8 Ermittlung der Blutparameter Hb, SO₂, Hkt und GE

Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration Hb wurde durch ein spektralphotometrisches Verfahren nach der Cyanhämoglobinmethode mit Hilfe eines OSM Hemoximeters (Firma Radiometer), das auch den jeweiligen SO₂ Wert mißt, vorgenommen: mittels einer Lösung aus Kaliumferricyanid, Kaliumcyanid und Natriumbicarbonat erfolgte eine farbstabile Umwandlung des Hämoglobins in Cyanhämoglobin. Durch anschließende Bestrahlung in einem Photometer mit monochromatischem Licht der Wellenlänge 546 nm konnte die Extinktion E gemessen werden und entsprechend nach dem Lambert-Beer-Gesetz bei bekannten Werten von Schichtdicke und Extinktionskoeffizient die Konzentration berechnet oder zweckmäßiger durch Vergleich mit geeichter Standardlösung bestimmt werden (*King, Gilchrist 1947*).

Der Hämatokrit Hkt wurde nach der Methode von *Wintrobe* durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 1000 g des durch Zusatz von Zitrat- oder Oxalationen ungerinnbar gemachten Blutes in standardisierten Glaskapillaren bestimmt: der Anteil der rotgefärbten Fraktion an der zentrifugierten Gesamtmenge ergab anschließend den Hkt-Wert in %.

Die Gesamteiweißkonzentration GE wurde mit Hilfe des Test-Kits "Merckotest für Gesamteiweiß" (Firma Merck) durch eine chemisch-physikalische Kombinationsmethode gemessen: Durch chemische Reaktion mit den Plasmaproteinen wurden diese ausgefällt, die Konzentration der einzelnen Proben konnte dann mit Hilfe einer determinierten Vergleichslösung über Extinktionsmessungen mit einem Spektralphotometer (Firma Hitachi) bestimmt werden.

4.9 Intravasale Volumenverschiebungen

Im Anschluß an die Versuchstage und die labortechnischen Auswertungen erfolgte die Berechnung der intravasalen Volumenveränderungen nach der Methode von *Greenleaf* (1985). Da unsere Blutproben venös entnommen wurden, mußten zunächst alle Hkt-Werte mit dem Faktor 0,91 korrigiert werden (*Greenleaf*, 1985). Die Berechnung der Plasmavolumenveränderung erfolgt anhand der Formel:

$$PV\% = (Hb_0/Hb) * ((1-Hkt) / (1-Hkt_0)) * 100$$

Erläuterungen:

PV%= Plasmavolumen in % bezogen auf das Ausgangsplasmavolumen direkt nach Blutentnahme

Hb₀ = Hämoglobinausgangswert (Ruhewert)

Hb = aktueller Hämoglobinwert

Hkt₀ = Hämatokritausgangswert (Ruhewert)

Hkt = aktueller Hämatokrit

5. Statistische Methodik

Aus den Einzelwerten sämtlicher Meßphasen einer Versuchsreihe wurden Mittelwerte gebildet und diese sowohl intra- als auch interexperimentell statistisch ausgewertet. Folgende statistische Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Mittelwertbildung
2. Standardabweichung
3. Zweifaktorielle Varianzanalyse für Meßwertwiederholungen zum allg. Vergleich
4. Scheffé-Test für Einzelwertvergleiche
5. Barlett-Test bzw. F-max-Test

5.1 Mittelwert

Der Mittelwert \bar{x} einer Stichprobe mit den Einzelwerten x_1, x_2, \dots, x_n ist definiert als der Quotient aus der Summe der Einzelwerte x_i , dividiert durch die Anzahl n (entsprechend dem Stichprobenumfang) der Einzelwerte:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

5.2 Standardabweichung

Die Standardabweichung gibt an, in welcher Größenordnung die Einzelwerte um ihren Mittelwert streuen. Sie dient als Maß zur Abgrenzung des Normbereichs, dessen Grenzen per definitionem festgelegt werden. Die Formel für die Standardabweichung lautet wie folgt:

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n - 1}}$$

Erläuterungen:

s = Standardabweichung

n = Anzahl der Einzelwerte (Stichprobenumfang)

$\sum x_i^2$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte x_1, x_2, \dots, x_n

$\sum x_i$ = Summe der Einzelwerte x_1, x_2, \dots, x_n

5.3 Zweifaktorielle Varianzanalyse für Meßwertwiederholungen

Die Varianzanalyse ist ein rationelles Verfahren, eine große Anzahl von Mittelwerten hinsichtlich ihrer Differenz auf Signifikanz, d.h. auf einen nicht zufallsbedingten Unterschied hin, zu untersuchen. Zudem wird die Wahrscheinlichkeit eines Irrtums vermieden, mit der der normalerweise bei Mittelwertvergleichen angewandte t-Test bei häufigerer Anwendung behaftet ist: Mit zunehmender Zahl der durchgeführten t-Tests wächst das Risiko, daß der eine oder andere Test nur zufällig signifikant ausfällt. Ein weiterer Vorteil der Varianzanalyse besteht darin, daß die Versuchsdaten mit nur einem Test nach verschiedenen Kriterien (= Faktoren) analysiert werden: Zum einen wird ein interexperimenteller Vergleich durchgeführt (Daten der 3 Stichproben zu einem determinierten Zeitpunkt), zum anderen werden die Daten intraexperimentell (innerhalb einer Stichprobe) analysiert.

Die exakte numerische Behandlung soll hier nicht aufgeführt werden (siehe dazu W. Sacher und L. Sachs). Grundsätzlich kann zur Methodik der Varianzanalyse folgendes gesagt werden: Nach Bildung diverser Quadratsummen QS (Gesamtquadratsumme, QS der Untersuchungsgruppen (sog. "Treatmentstufen") und der Fehler- bzw. Residualquadratsummen) werden die zugehörigen Varianzen V durch Division der QS durch ihren Freiheitsgrad df ("degree of freedom") errechnet.

$\text{Varianz} = \frac{\text{Quadratsumme}}{\text{Freiheitsgrade}}$
--

Anschließend bildet man den Quotienten F aus der zu untersuchenden Treatmentstufen-Varianz und einer entsprechend definierten Residualvarianz.

$F = \frac{V_{\text{treatment}}}{V_{\text{residual}}}$; df Zähler ; df Nenner
--	----------------------------

Der berechnete F-Wert wird mit einem kritischen F-Wert verglichen, den man anhand der Freiheitsgrade aus einer Tabelle für das gewünschte Signifikanzniveau entnehmen kann. Sind die berechneten F-Werte größer als die Vergleichswerte, so kann man ganz allgemein davon ausgehen, daß sich die Mittelwerte insgesamt signifikant ($p < 0,05$) oder auch hochsignifikant ($p < 0,01$) unterscheiden. Differenziertere Aussagen über einzelne Mittelwertunterschiede lassen sich erst nach Durchführung des Scheffé-Tests (siehe unten) machen. Dabei ist es durchaus möglich, daß trotz einer vorhandenen Signifikanz der Varianzanalyse keiner der Einzelvergleiche signifikant ausfällt. Ebenso können trotz nicht vorhandenem signifikanten Unterschied der Treatmentstufen insgesamt dennoch mehrere Einzelvergleiche signifikante Differenzen aufweisen.

5.4 Scheffé-Test für Einzelwertvergleiche

Zum Zweck einer differenzierteren Interpretation wurde neben der Varianzanalyse der Scheffé-Test für Einzelwertvergleiche durchgeführt: Es wird für die zu überprüfenden Faktoren eine kritische Differenz (Diffcrit) nach folgenden Formeln gebildet:

a.) Interexperimenteller Vergleich:

$$\text{Diff}_{\text{crit I}} = \sqrt{\frac{2(p-1) \cdot V_{I \times V_{pn}} \cdot F_{p-1, r(p-1)(q-1)/100-p\%}}{n \cdot q \cdot r}}$$

$$\text{Diff}_{\text{crit III}} = \sqrt{\frac{2(r-1) \cdot V_{\text{in Stpr}} \cdot F_{r-1, r(q-1)/100-p\%}}{n \cdot q \cdot p}}$$

b.) Intraexperimenteller Vergleich:

Erläuterungen:

- p = Anzahl der Messungen pro Versuchstag (Anzahl der Stichproben pro Versuchstag)
- q = Anzahl der Versuchspersonen (Umfang der Stichprobe)
- r = Anzahl der Versuche

$V_{I \times V_{pn}}$ = Varianz der Versuchspersonen, bezogen auf die Anzahl der Stichproben

$V_{in\ Stpr}$ = Varianz innerhalb der Stichproben

$F_{a,b}$ = Vergleichswert aus der Tabelle für die kritische F-Verteilung; a=Zähler df,
b=Nenner df

100-p% = Wahrscheinlichkeitsniveau d. F-Wertes, wobei p% das Signifikanzniveau ist

Ist die tatsächliche Differenz der zu vergleichenden Einzelwerte größer als die nach o.g. Formeln berechnete, ist der Unterschied auf dem gewählten Signifikanzniveau gesichert.

5.5 Barlett-Test bzw. Fmax -Test

Vorraussetzung für die Anwendung der Varianzanalyse ist, daß die Grundgesamtheiten, aus denen die Stichproben genommen wurden, normalverteilt sind. Zudem sollen die Varianzen hinreichend homogen und die einzelnen Fehlerkomponenten unabhängig voneinander sein. Die Normalverteilung wird in der Praxis selten überprüft, die übrigen Voraussetzungen können durch den sg. Barlett-Test oder aber, bei gleichem Stichprobenumfang (bei uns der Fall), durch den weniger aufwendigen F-max-Test kontrolliert werden:

$$F_{\max} = \frac{V_{\text{Fehler (max)}}}{V_{\text{Fehler (min)}}} ; F(c, n-1)$$

Erläuterungen:

$V_{\text{Fehler (max)}}$ = größte Fehlervarianz innerhalb der zu vergleichenden Stichproben

$V_{\text{Fehler (min)}}$ = kleinste Fehlervarianz innerhalb der zu vergleichenden Stichproben

$F(c, n-1)$ = tabellarisch ermittelter Vergleichswert für Fmax-Quotienten, wobei c der Anzahl der Varianzen (Anzahl der Stichproben) und n dem Umfang der einzelnen Stichproben entspricht

Ist der berechnete Fmax- Wert kleiner als der Vergleichswert, kann von einer hinreichenden Homogenität der Stichproben ausgegangen werden.

Abschließend sollte noch erwähnt werden, daß die Varianzanalyse relativ robust gegen Verletzungen ihrer Voraussetzungen (s.o.) ist, d.h. sie führt auch dann noch zu verwertbaren Ergebnissen, wenn gewisse Annahmen nicht erfüllt sind (Sacher, 1980).

III. Ergebnisse

1. Allgemeines, Gliederung

Ziel der Untersuchung war es, die Auswirkung der 3 unterschiedlichen Volumenersatzmittel NaCl 7,5%, Ringer-Lactat und NaCl+PE auf das zuvor festgelegte Untersuchungskollektiv von 7 gesunden, männlichen Probanden im Alter zwischen 23 und 30 Jahren festzustellen. Zu diesem Zweck wurde unter zuvor festgelegten Bedingungen bei jedem Probanden durch die Entnahme zunächst individuell bestimmter, dann aber gleicher Mengen Blut an jedem der 3 Untersuchungstage immer wieder ein identischer Zustand der Hypovolämie erzeugt. Als Untersuchungskriterien dienten neben kardio-zirkulatorischen Parametern (Zentraler Venendruck (ZVD), Herzzeitvolumen (HZV), Herzfrequenz (HF) sowie das aus HF und HZV zu errechnende Schlagvolumen (SV), Blutdruck (RR)) und intravasalen Volumeneffekten (Berechnung aus Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt)) auch metabolische Größen und Elektrolyte (pH-Wert, Säure-Basen Status (BE), Osmolarität (OSM), Gesamteiweiß (GE), Natrium (Na⁺) und Kalium (K⁺)) sowie die Blutgaswerte Sauerstoffsättigung SO₂, Partialdruck Sauerstoff (PO₂) und Kohlendioxyd (PCO₂).

Die ursprünglich geplante Untersuchung diverser Hormone wie Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin), Antidiuretisches Hormon (ADH), Aldosteron, Insulin und das atriale natriuretische Hormon (ANP) mußte aufgrund eines Kühlkammerdefekts im physiologischen Institut und der so bedingten Zerstörung aller Hormonproben entfallen.

Für alle Meßwerte eines Parameters erfolgte innerhalb der jeweiligen Versuchsreihe zunächst die Mittelwertbildung mit Standardabweichung und deren graphische Darstellung mit besonderem Augenmerk auf dem Versuchsabschnitt "nach Entnahme" über "Bolusgabe/Infusion" bis zum Zeitpunkt 30 min "nach Bolusgabe/Infusion". Anschließend wurden die Ausgangsdaten der Mittelwerte auf ihre Homogenität untersucht, um eine für die weiteren statistischen Untersuchungen (Varianzanalyse mit Scheffé-Test) hinreichende Gleichmäßigkeit des Datenmaterials nachzuweisen.

Aus Gründen der besseren Übersicht wurden alle relevanten Daten und Analysen des jeweiligen Parameters im Anschluß an die Homogenitätsprüfung unter seiner Überschrift zusammengefaßt. Die Ergebnisse gliedern sich dann wie folgt:

2. Homogenitätsprüfung

F-max-Test anstelle des üblicheren Barlett-Tests, kombiniert mit einer Varianzanalyse

3. Meßergebnisse mit graphischer Darstellung

Mittelwerte im interexperimentellen Vergleich, t.w. Ausschnittsgraphiken, statistische Analysen

4. Statistische Daten der zu vergleichenden Mittelwerte

Varianzanalyse allg., Scheffé-Test, Mittelwertgraphiken mit Standardabweichung

5. Subjektive und objektive Beobachtungen während des Versuchs

2. Homogenitätsprüfung

Um vergleichende Untersuchungen zwischen den 3 Volumenersatzmitteln durchführen zu können, muß zunächst der Nachweis erbracht werden, daß zum Zeitpunkt ihrer Anwendung die Daten der Stichproben eine homogene Ausgangsbasis darstellen. Der Bezugspunkt soll per definitionem der letzte Meßwert der "N. Entnahme"-Phase sein, also der Zeitpunkt 30 min nach Ende der Eigenblutentnahme der Probanden, da bis zu diesem Zeitpunkt der Ablauf aller Versuchstage nahezu identisch ist. Zu diesem Zweck werden die Daten zunächst mittels F-max-Tests, einer bei gleichem Stichprobenumfang weniger aufwendigen Alternative zum Barlett-Test, auf Homogenität untersucht und anschließend einer Varianzanalyse unterzogen, um einen signifikanten, also nicht zufälligen, Unterschied auszuschließen.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse und des F-max-Tests sind in Tabelle 3 zusammengefaßt, die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $p = 0,05$ für beide Untersuchungen festgelegt. Die Sicherheitsgrenzen in Form der kritischen F-Werte werden sowohl beim F-max-Test als auch bei der Varianzanalyse von keinem der Parameter überschritten, die Unterschiede zu diesem Zeitpunkt sind demnach nur zufällig, die Ausgangsbasis in jeder Hinsicht homogen.

3. Meßergebnisse mit graphischer Darstellung

Im Anschluß an die Beschreibung und die Graphiken der einzelnen Parameter erfolgt eine statistische Analyse zu allen wesentlichen Veränderungen. Die relevanten statistischen Daten sind im Anschluß unter Punkt 4 aufgelistet.

3.1 Herzfrequenz (HF)

Graphik 1a: Gesamtgraphik der 3 Versuchstage -> S. III-5

Graphik 1b: Ausschnittsgraphik (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.) -> S. III-5

Der Verlauf der Herzfrequenzkurven ist gekennzeichnet durch einen deutlichen Anstieg während der Blutentnahme. Während der anschließenden Meßphase "N.Entnahme" fällt die Frequenz wieder, stabilisiert sich jedoch auf einem im Vergleich zur Vorphase der Entnahme höheren Niveau. Auffallend ist im folgenden eine deutliche Erhöhung der HF während der Bolusgabe bei den Versuchstagen mit hypertonen Volumenersatzmitteln (NaCl 7,5% und NaCl+PE), hingegen zeigt sich während der Infusion der Ringer-Lactat-Lösung ein leichter Abfall im Vergleich zur vorherigen Meßphase.

Der Verlauf der Frequenzkurven ist ab der 2. Stunde nach Bolusgabe vergleichbar, einem gleichmäßigen Anstieg bei Blutrückgabe folgt ein kontinuierlicher Abfall auf das Ruheni-

2.1 Tabelle 3:

F-max.-Test						Varianzanalyse					
Parameter	Varianzen	df	Stichpr.	F-max.	F-krit.	Quadratsummen	df	F-Wert	F-krit.		
HF	V-max	72,61	6	3	1,6	8,38	QS-total	1135,24	20	0,61	3,55
	V-min	45,33					QS-treat.	71,52	2		
							QS-Fehler	1063,71	18		
HZV	V-max	4,67	6	3	1,06	8,38	QS-total	82,41	20	0,03	3,55
	V-min	4,37					QS-treat.	0,24	2		
							QS-Fehler	82,17	18		
SV	V-max	0,0012	6	3	2,02	8,38	QS-total	0,02	20	0,07	3,55
	V-min	0,0006					QS-treat.	0,0001	2		
							QS-Fehler	0,02	18		
ZVD	V-max	4,14	6	3	7,97	8,38	QS-total	43,82	20	2,42	3,55
	V-min	0,52					QS-treat.	9,29	2		
							QS-Fehler	34,53	18		
RRm	V-max	214,3	6	3	8,2	8,38	QS-total	2189,14	20	0,33	3,55
	V-min	26,14					QS-treat.	76,57	2		
							QS-Fehler	2112,57	18		
RRsys	V-max	270,29	6	3	1,13	8,38	QS-total	4554,67	20	0,002	3,55
	V-min	239					QS-treat.	1,24	2		
							QS-Fehler	4553,43	18		
RRdias.	V-max	152,67	6	3	7,16	8,38	QS-total	1314,95	20	0,1	3,55
	V-min	21,33					QS-treat.	14,1	2		
							QS-Fehler	1300,86	18		
Hb	V-max	1,47	6	3	2,77	8,38	QS-total	16,85	20	0,08	3,55
	V-min	0,53					QS-treat.	0,14	2		
							QS-Fehler	16,71	18		
Hkt	V-max	8,24	6	3	2,84	8,38	QS-total	105,81	20	0,69	3,55
	V-min	2,9					QS-treat.	7,52	2		
							QS-Fehler	98,29	18		
Hb-Hkt i.v. Komp.	V-max	8,24	6	3	2,68	8,38	QS-total	125838,1	20	0,34	3,55
	V-min	0,53					QS-treat.	4623,39	2		
							QS-Fehler	121214,7	18		
+PV%	V-max	15,41	6	3	2,54	8,38	QS-total	212,71	20	0,32	3,55
	V-min	6,07					QS-treat.	7,4	2		
							QS-Fehler	205,31	18		
Na+	V-max	1,77	6	3	2,19	8,38	QS-total	28,21	20	2,47	3,55
	V-min	0,81					QS-treat.	6,08	2		
							QS-Fehler	22,13	18		
K+	V-max	0,08	6	3	7,03	8,38	QS-total	0,81	20	1,49	3,55
	V-min	0,01					QS-treat.	0,11	2		
							QS-Fehler	0,69	18		

Fortsetzung Tabelle 3:

F-max.-Test						Varianzanalyse					
Parameter	Varianzen	df	Stichpr.	F-max.	F-krit.	Quadratsummen	df	F-Wert	F-krit.		
OSM	V-max	39,905	6	3	7,1	8,38	QS-total	376,57	20	0,67	3,55
	V-min	5,619					QS-treat.	26	2		
							QS-Fehler	350,57	18		
BE	V-max	1,41	6	3	2,89	8,38	QS-total	17,36	20	0,22	3,55
	V-min	0,49					QS-treat.	0,42	2		
							QS-Fehler	16,94	18		
pH	V-max	0,0009	6	3	5,07	8,38	QS-total	0,01	20	0,54	3,55
	V-min	0,0002					QS-treat.	0,0005	2		
							QS-Fehler	0,01	18		
GE	V-max	0,24	6	3	2,64	8,38	QS-total	2,95	20	1,16	3,55
	V-min	0,09					QS-treat.	0,34	2		
							QS-Fehler	2,62	18		
So2	V-max	17,52	6	3	2,6	8,38	QS-total	15307,97	20	2,38	3,55
	V-min	6,74					QS-treat.	3198,96	2		
							QS-Fehler	12109,01	18		
Po2	V-max	89,21	6	3	1,19	8,38	QS-total	1570,73	20	0,59	3,55
	V-min	74,99					QS-treat.	96,28	2		
							QS-Fehler	1474,45	18		
Pco2	V-max	12,46	6	3	6,31	8,38	QS-total	107,46	20	0,11	3,55
	V-min	1,98					QS-treat.	1,34	2		
							QS-Fehler	106,12	18		

Erläuterungen:

df = Freiheitsgrade ("degree of freedom"), Nenner des Varianzquotienten

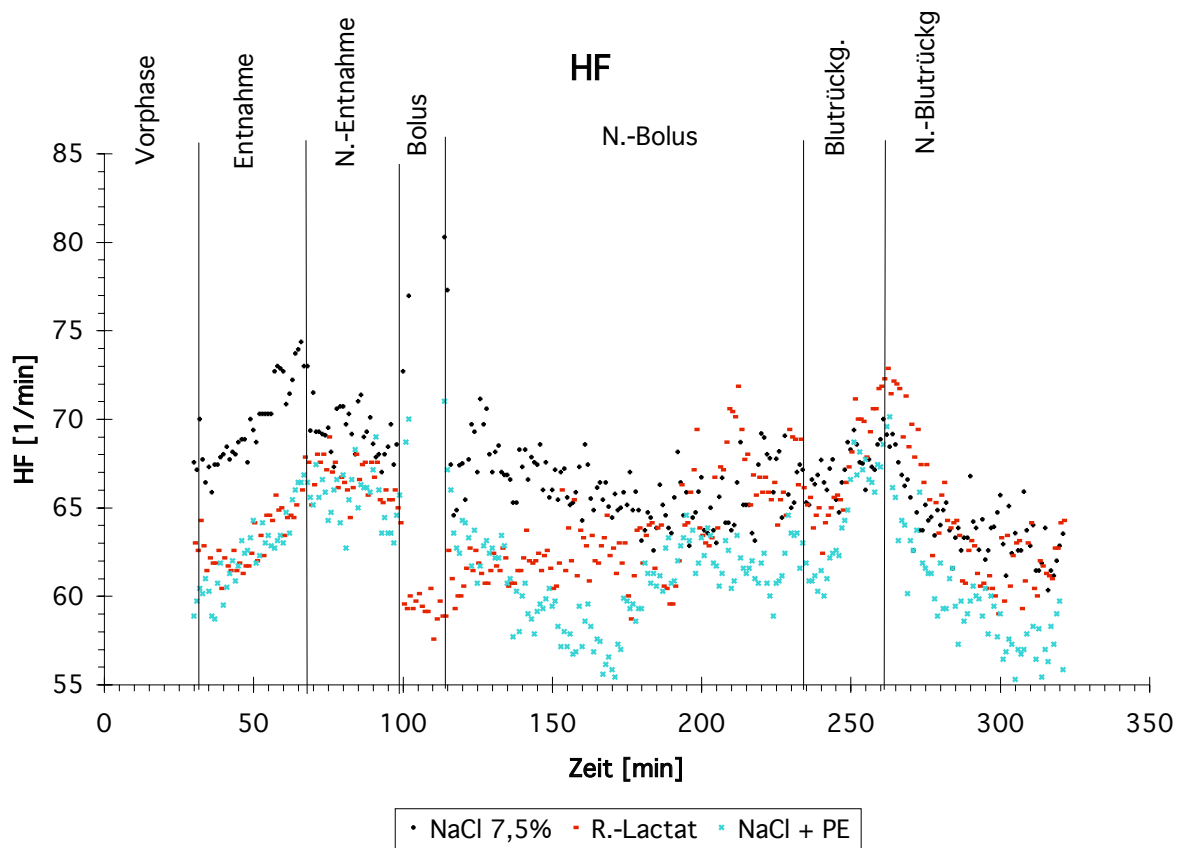
Stichpr. = Stichproben (Anzahl der Versuchstage/Person)

F-max = Quotient aus größter und kleinster Varianz einer Stichprobe

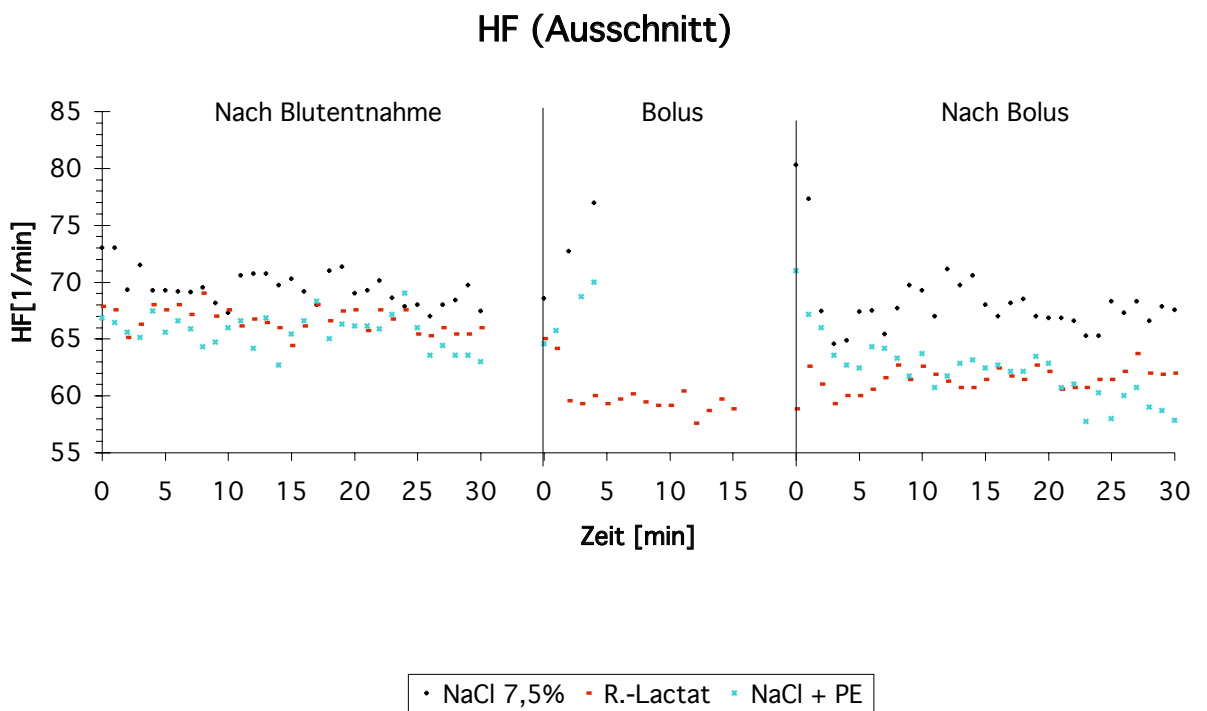
F-Wert = Ergebnis einer Varianzanalyse (i.d.F. V-treat / V-Fehler)

F-krit. = Vergleichswerte für die Varianzanalyse und für F-max Test, $p = 0,05$

Quadratsumme = Zähler des Quotienten zur Berechnung einer Varianz



Graphik 1a: Gesamtgraphik HF



Graphik 1b: Ausschnittsgraphik HF (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.)

veau. Die Ergebnisse im einzelnen:

Intraexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ergibt für die zeitliche Komponente der Mittelwertvergleiche innerhalb der jeweiligen Versuchsreihe eine hohe Signifikanz ($p < 0,01$). Diese läßt sich in den Einzelwertvergleichen (per definitionem der jeweils letzte Wert einer Meßphase vor einer Versuchsaktion (Entnahme, Bolus-/Infusion oder Blutrückgabe) mit den Daten der nachfolgenden Meßphase) so jedoch nicht bestätigen; lediglich in der Versuchsreihe NaCl 7,5% besteht zwischen dem letzten Wert vor Bolusgabe und dem ersten Wert nach Bolusgabe ein hochsignifikanter ($p < 0,01$) Unterschied. Nach Bolus-bzw. Infusionsende gleicht sich das Frequenzniveau aller 3 Versuchsreihen schnell wieder an das vor Bolusgabe an.

Interexperimenteller Vergleich: Es konnte keine allgemeine Signifikanz des Datenmaterials nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Der mittels Scheffé-Test vorgenommene Einzelwertvergleich führte für die vornehmlich interessierende Beobachtungsphase nach Bolusgabe zu folgenden Ergebnissen:

-NaCl 7,5%: meist hochsignifikante Differenz zur Versuchsreihe R.-Lactat bis zur 48. min, zur Versuchsreihe NaCl+PE ist sogar bis zur 73. min ein überwiegend hochsignifikanter Unterschied nachweisbar. Das Frequenzniveau von NaCl 7,5% liegt hierbei, wie auch schon bei den vorherigen Messungen, immer über dem der beiden anderen Versuchsreihen.

-NaCl+PE: die HF liegt bei dieser Versuchsreihe bis zur 6. min nach Bolusgabe signifikant, teils hochsignifikant über der der R.-Lactat Infusionslösung, die Differenz ist jedoch geringer als die zwischen NaCl 7,5% und R.-Lactat.

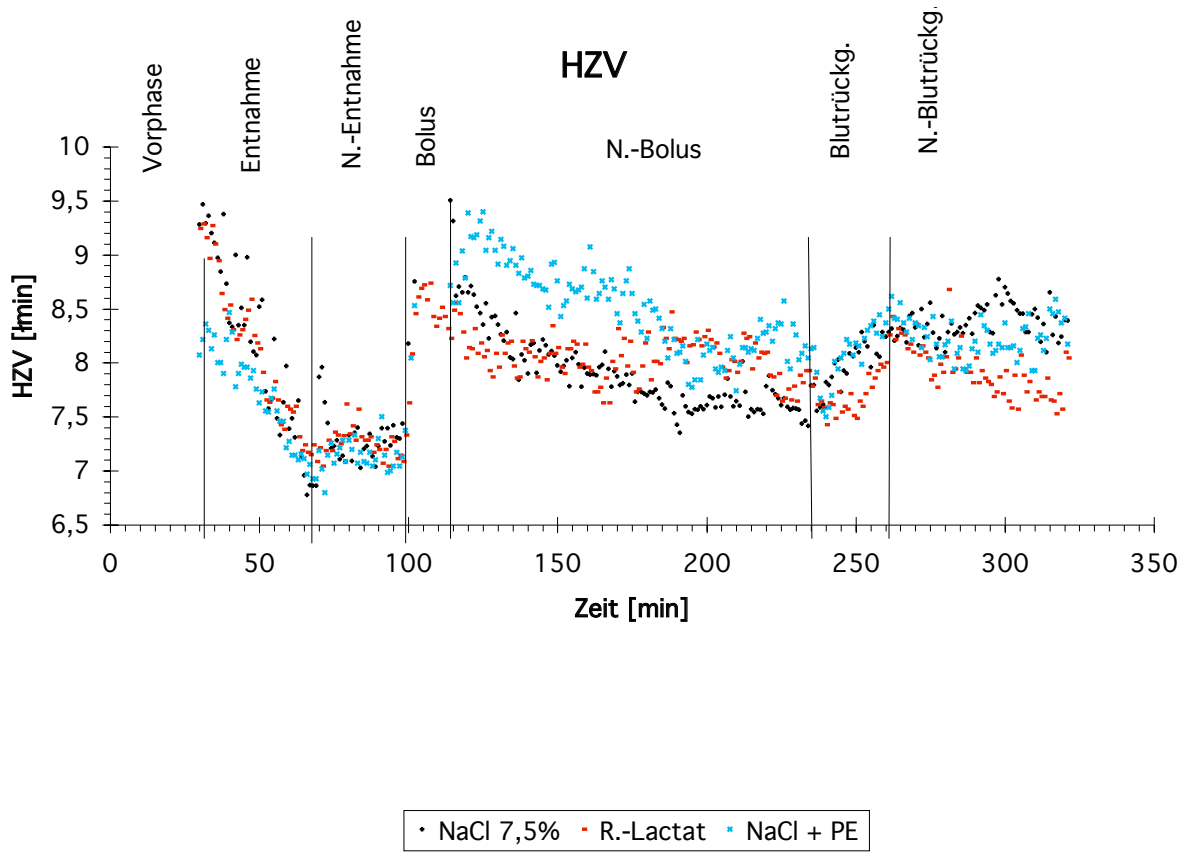
Abschließend ist zu diesem vielfältig beeinflussbaren Parameter noch festzustellen, daß die Verlaufsformen der Kurven beider hypertoner Boli ähnlich sind, lediglich das Frequenzniveau unterscheidet sich auffallend. Aus diesem Grund ist es eventuell von Bedeutung, daß die Versuchsreihe mit der hypertonen NaCl 7,5% Lösung für alle Probanden die erste Untersuchung dieser Art überhaupt war. Der Versuchstag mit der hypertonen-hyperonkotischen Lösung NaCl+PE war für alle Probanden hingegen der letzte von dreien.

3.2 Herzzeitvolumen (HZV)

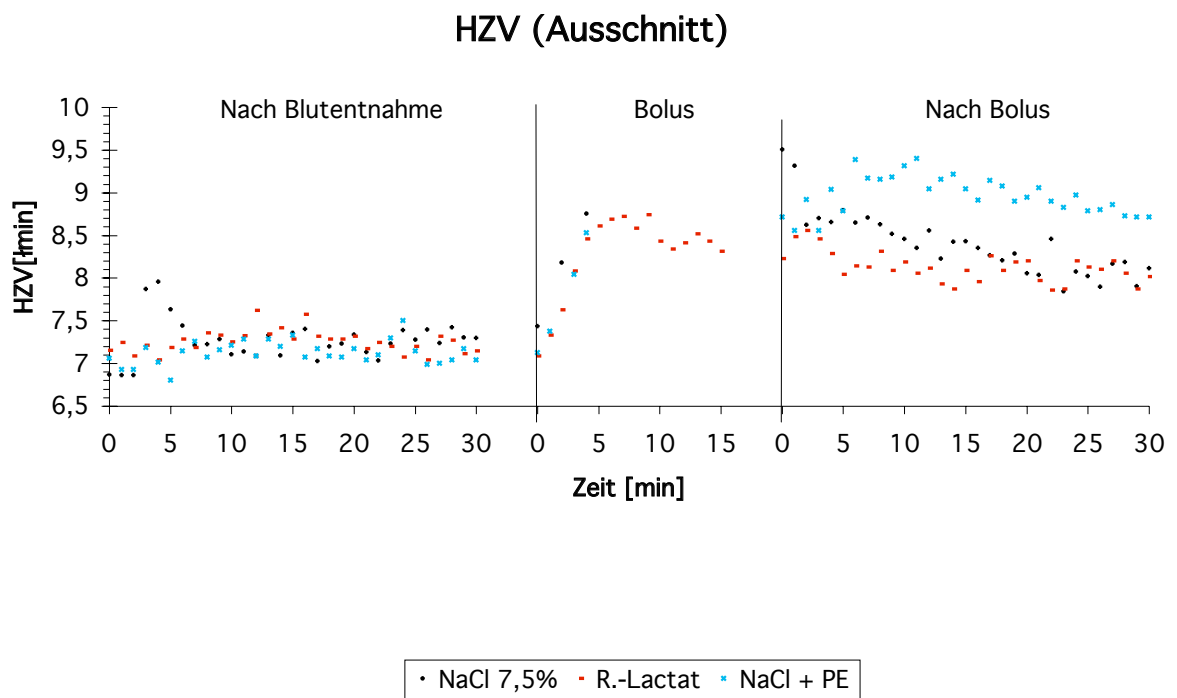
Graphik 2a: Gesamtgraphik der 3 Versuchstage -> S. III-7

Graphik 2b: Ausschnittsgraphik (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.) -> S. III-7

Die vom Herzen pro Minute beförderte Blutmenge (HZV) fällt initial während der Entnahme steil ab, stabilisiert sich danach sofort auf einem im Vergleich zu den Ruhewerten um 15-20% gesenkten Niveau. Während der Bolus-/Infusionsgabe kommt es bei allen



Graphik 2a: Gesamtgraphik HZV



Graphik 2b: Ausschnittsgraphik HZV (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.)

Therapeutika zu einem signifikanten Anstieg des HZV, die deutlichste und am längsten anhaltende Erhöhung resultiert aus der Gabe der hyperton-hyperonkotischen Lösung NaCl+PE. Während der gesamten Meßphase "N.-Bolus" bleibt das HZV gegenüber der "N.-Entnahme" -Meßphase erhöht. Dem kontinuierlichen Anstieg während der Blutrückgabe folgt ein relativ konstantes Mittelwertplateau, das mit Ausnahme der R.-Lactatkurve weitestgehend dem der Ausgangswerte entspricht.

Intraexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ergibt eine hohe Signifikanz ($p < 0,01$) bezüglich der Mittelwertunterschiede innerhalb der Versuchsreihen. Der Einzelwertvergleich nach Scheffé ergibt für NaCl+PE einen länger anhaltenden signifikanten, t.w. hochsignifikanten Anstieg des HZV im Vergleich zum Ausgangswert vor Bolusgabe über einen Zeitraum von 69 min., für NaCl 7,5% sind es 7 min., für R.-Lactat 2 min.. Die Bolus-/Infusionseffekte im einzelnen:

-NaCl+PE: Initiale Steigerung d. HZV um 2 l und damit um 0,5 l höher als NaCl 7,5% und R.-Lactat, wenn man als Vergleichsgrundlage die ersten 5 min. nach Bolus-/Infusionseende heranzieht. Nach 30 min. liegt der Wert immer noch um ca 1,5 l über dem Ausgangswert, was einem Effektverlust von 25% in den ersten 30 min nach Bolus entspricht.

-R.- Lactat: Die initiale Steigerung des HZV beträgt ca. 1,4 l; 30 min. nach Infusionseende liegt der Wert bei 0,9 l, was einem Effektverlust von 36% entspricht.

-NaCl 7,5%: ca. 1,9 l initiale Steigerung; 30 min. nach Bolus liegt das HZV noch ca. 0,7 l über dem Vergleichswert, der Effektverlust beträgt 63%. Auffällig ist in dieser Versuchsreihe der sehr starke Abfall um 0,7 l innerhalb der ersten 2 min. nach Bolusende.

Interexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse zeigt keine Signifikanz, die statistische Auswertung der Einzelwertvergleiche ergibt einen überwiegend signifikanten, t.w. hochsignifikanten Unterschied zwischen NaCl+PE und den beiden anderen Therapeutika innerhalb der ersten 24 min nach Bolus/Infusion. Der Vergleich zwischen NaCl 7,5% und R.-Lactat ergibt ein signifikant höheres HZV bei NaCl 7,5% in den ersten 2 min. nach Therapieende.

3.3 Schlagvolumen (SV)

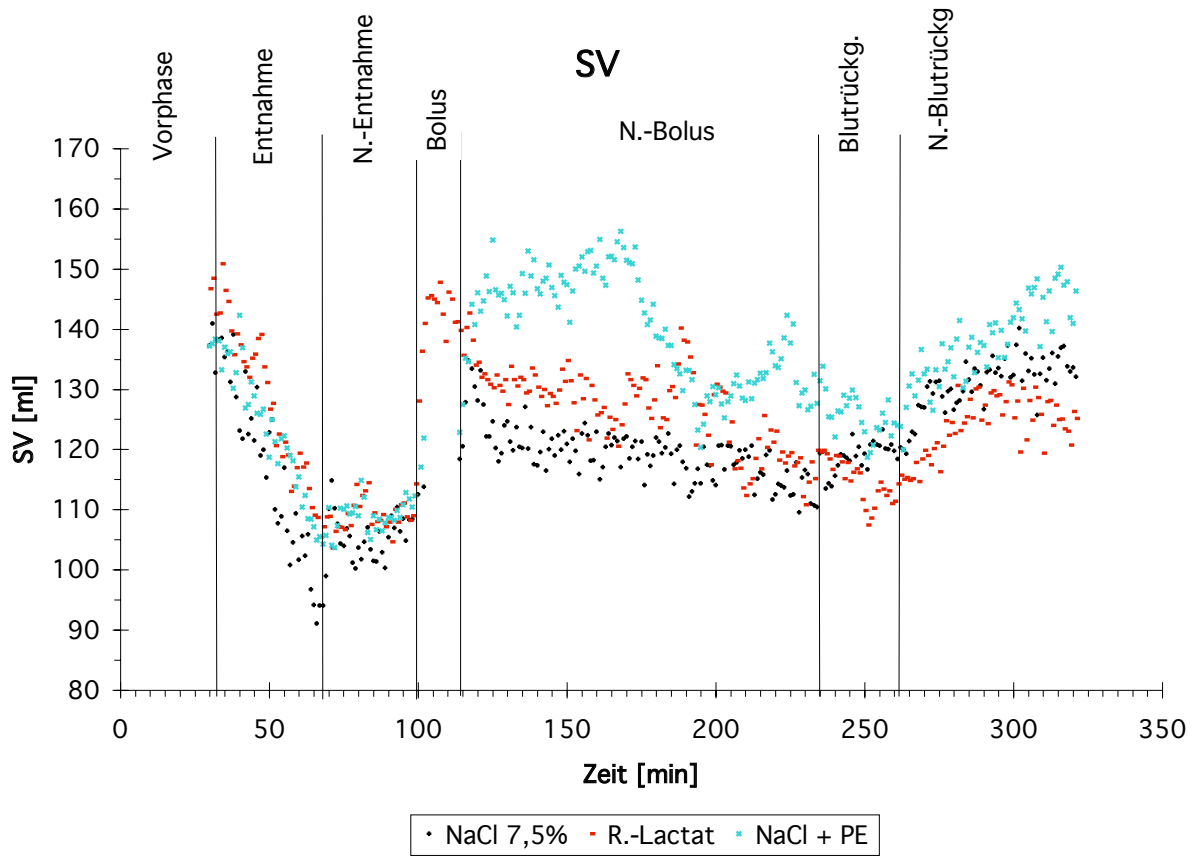
Graphik 3a: Gesamtgraphik SV

-> S. III-9

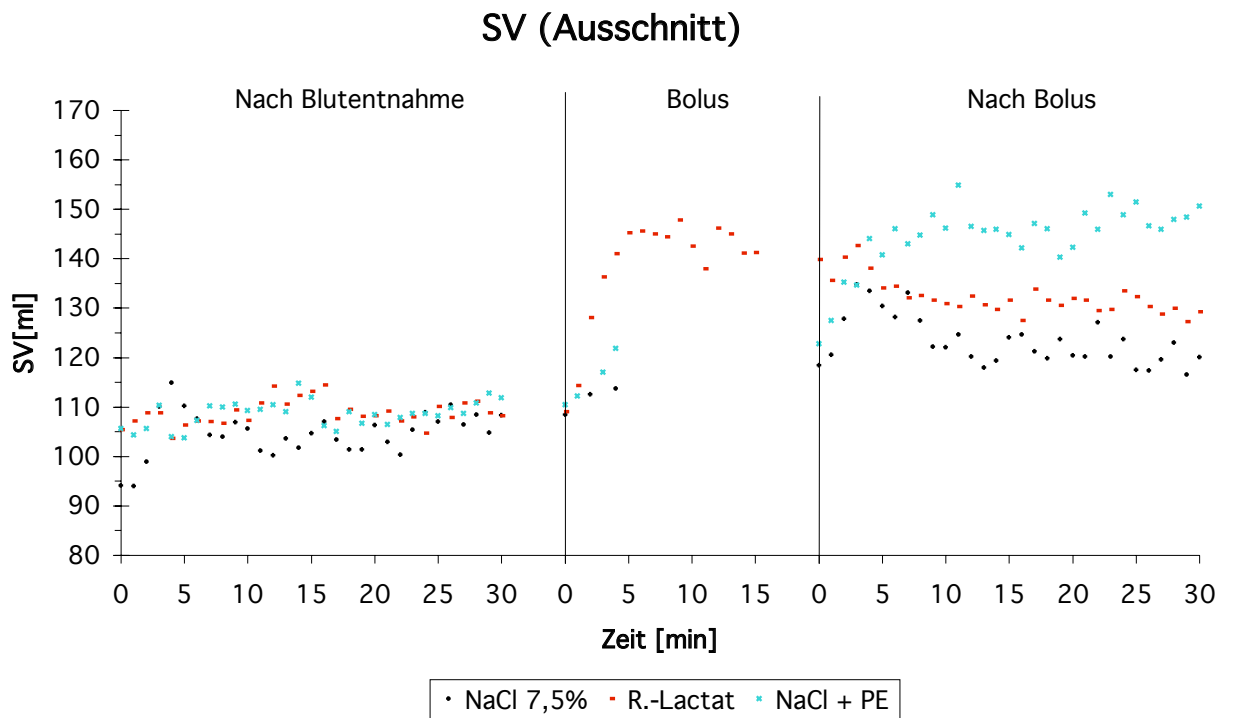
Graphik 3b: Ausschnittsgraphik (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.)

-> S. III-9

Der Gesamteindruck der SV-Kurvenverläufe ähnelt dem der o.g. HZV-Kurven, gegen Versuchsende zeigen sich jedoch Unterschiede: Das SV steigert sich im Gegensatz zum HZV bei der Blutrückgabe nicht, sondern bleibt relativ konstant. Nach Blutrückgabe ist hingegen ein kontinuierlicher SV-Anstieg bis zum Versuchsende zu beobachten, so daß das Ruhenniveau wieder erreicht wird. Die Ergebnisse im Detail :



Graphik 3a: Gesamtgraphik SV



Graphik 3b: Ausschnittsgraphik SV (Bolus-/ Infusionsgabe ± 30 min.)

Intraexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ergibt eine hohe Signifikanz ($p < 0,01$) zwischen den Mittelwertdifferenzen innerhalb der jeweiligen Versuchstage.

-NaCl+PE: Ab der 3. bis zur 65. min. nach Bolusgabe t.w. signifikante, meist hochsignifikante Erhöhung des SV. Die durchschnittliche Steigerung beträgt, bezogen auf den Referenzwert vor Bolusgabe, ca. 31%. Ab der 60. min. kommt es zu einem Abfall, das Niveau der Meßwerte ist vergleichbar mit den Ausgangswerten zu Beginn des Versuchstages.

-R.-Lactat: Initial während der Infusion schneller und steiler Anstieg des SV um ca. 30% in den ersten 5 min..Nach Infusionsende erfolgt ein deutlicher Abfall des hohen Niveaus. Statistisch signifikant ist die Erhöhung bis zur 6.min. nach Infusionsende, anschließend bis etwa zur 60. min. ein statistisch nicht gesichertes Niveau, welches um ca. 18% über dem Ausgangswert vor Infusion liegt.

-NaCl 7,5%: Geringfügiger Anstieg während der Bolusapplikation, statistisch kaum zu sichernder Anstieg über den Referenzwert vor Bolusgabe hinaus (Ausnahme: 3. und 4. min. nach Bolusende weisen signifikant höhere Werte auf.).

Interexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ergibt keine Signifikanz ($p > 0,05$) bezüglich der Unterschiede zwischen den Mittelwert-Daten der einzelnen Versuchsreihen. Die Ergebnisse der Einzelwertvergleiche:

-NaCl+PE -- NaCl 7,5%: Ab der 6. bis zur 79. min. nach Bolusgabe liegen die Werte für den NaCl+PE-Versuch signifikant, meist sogar hochsignifikant um ca. 21% über denen der hypertonen Versuchsreihe NaCl 7,5%. Ab der 79. min. bis zur 120. min. nach Bolus liegen noch über 50% der NaCl+PE Einzelwerte signifikant über denen der NaCl 7,5%-Lösung.

-NaCl+PE -- R.-Lactat: Ab der 9. bis zur 69. min. nach Bolus liegen die Mittelwerte von NaCl+PE signifikant, t.w. hochsignifikant im Schnitt um 13% über denen von R.-Lactat .

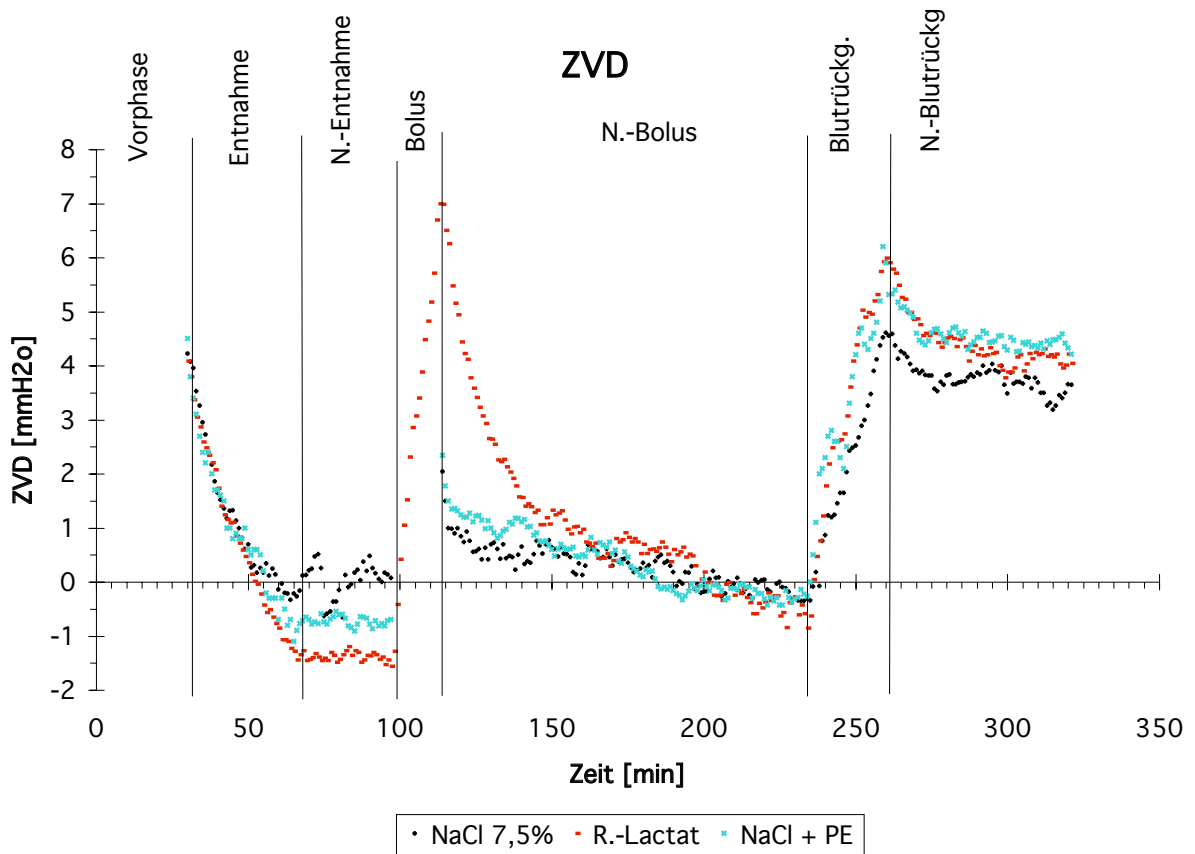
-R.-Lactat -- NaCl 7,5%: Nur in der 1. min. nach Bolus signifikant größerer Wert bei R.-Lactat; auch in Folge liegen die R.-Lactat-Werte meist über denen der NaCl 7,5%-Lösung, die Differenz ist jedoch nicht signifikant.

3.4 Zentraler Venendruck (ZVD)

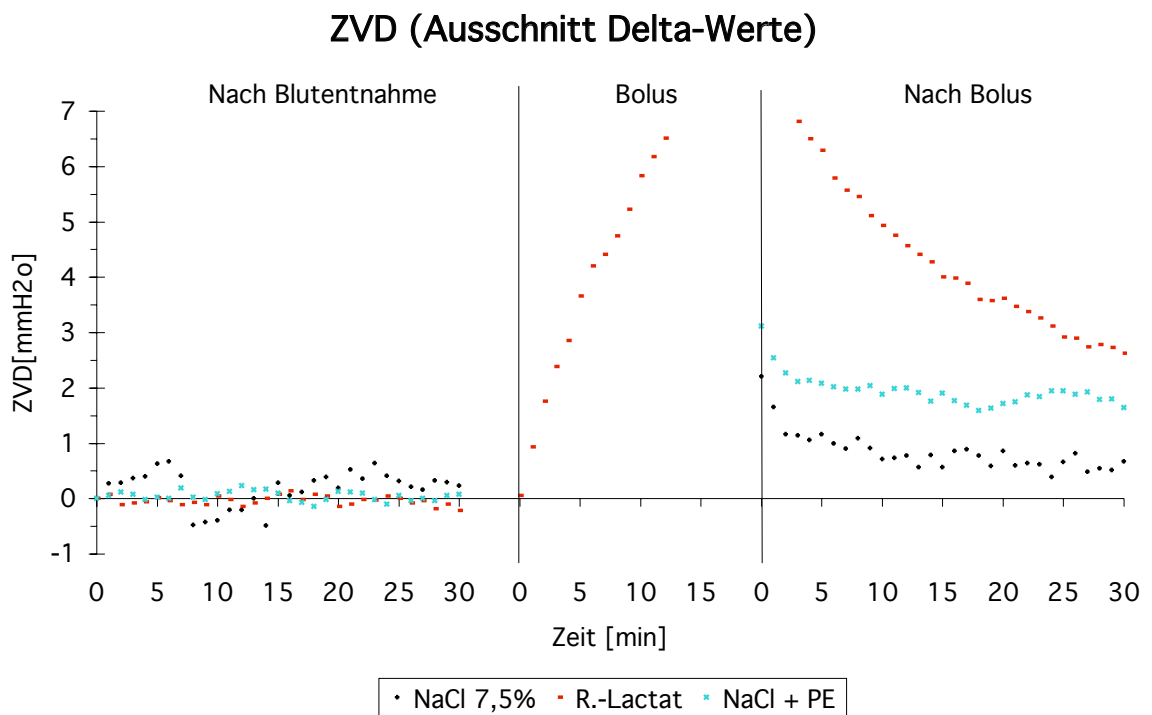
Graphik 4a: Gesamtgraphik der 3 Versuchstage -> absolute Werte -> S.III-11

Graphik 4b: Ausschnittsgraphik (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.) -> Delta-Werte (Ausgangspunkt (=Nullpunkt) für Delta-Bildung: 1.Wert "N.-Entnahme") -> S. III-11

Dem gleichmäßig steilen Abfall während der Entnahme folgt ein konstanter Verlauf in der "N-Entnahme" Meßphase. Das unterschiedliche Niveau in dieser Meßphase wird in der Delta-Ausschnittsgraphik zwecks besserer Vergleichbarkeit der Versuchsreihen kompensiert. Während bzw. nach Substitution kommt es zu einem deutlichen Anstieg des ZVD, die Werte fallen jedoch bis zur Blutrückgabe auf das Niveau vor Bolusgabe zurück.



Graphik 4a: Gesamtgraphik ZVD



Graphik 4b: Ausschnittsgraphik (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.) -> Delta-

Einem schnellen Anstieg während der Blutrückgabe folgt ein konstant hohes Mittelwertniveau, das dem Ausgangswert vor Entnahme entspricht.. Die Ergebnisse im einzelnen:

Intraexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ergibt ein hochsignifikantes ($p < 0,01$) Unterschiedsniveau des Datenmaterials. Die Substitutionstherapeutika wirken sich folgendermaßen aus:

-NaCl 7,5%: Einer Steigerung um 2,2 cm H₂O nach Bolusgabe folgt ein Abfall auf 0,6 cm H₂O 30 min. später, was einem Effektverlust von 73 % entspricht. Der Scheffé-Test ergibt nur für den ersten Mittelwert nach Bolus einen hochsignifikanten Unterschied zum Vergleichswert.

-R.-Lactat: Direkt nach Substitution beträgt die Steigerung ca. 8,5 cm H₂O; 30 min. später ist der Wert auf ca. 2,6 cm H₂O abgesunken, der Effektverlust liegt demnach bei 69%. Der Unterschied zum Vergleichswert vor Infusion ist bis zur 83. min. ununterbrochen hochsignifikant. Da R.-Lactat im Gegensatz zu den beiden hypertonen Therapeutika über einen peripheren Zugang infundiert wurde, konnte die zentrale Messung des ZVD kontinuierlich fortgesetzt werden.

-NaCl+PE: Der Steigerung des ZVD direkt nach Bolus um 3 cm H₂O folgt ein Abfall bis zur 30. min. nach Bolus auf ca. 1,6 cm H₂O, was einem Effektverlust von 47% entspricht. Die Differenz zum Vergleichswert vor Bolusgabe ist bis zur 31. min. nach Bolus meist hochsignifikant, t.w. signifikant ($p < 0,05$).

Interexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ist nicht signifikant, die Einzelwertvergleiche ergeben jedoch meist hochsignifikante Unterschiede zwischen R-Lactat und NaCl+PE bis zur 23. min. sowie zwischen R.-Lactat und NaCl 7,5% bis zur 30. min. nach Bolusgabe.

3.5 Blutdruck (RR)

Graphik 5a: Systolischer Blutdruck: Gesamtgraphik RR_{syst}. -> S. III-13

Graphik 5b: Systolischer Blutdruck: Ausschnittsgraphik (Bolus/Infusion \pm 30 min.)

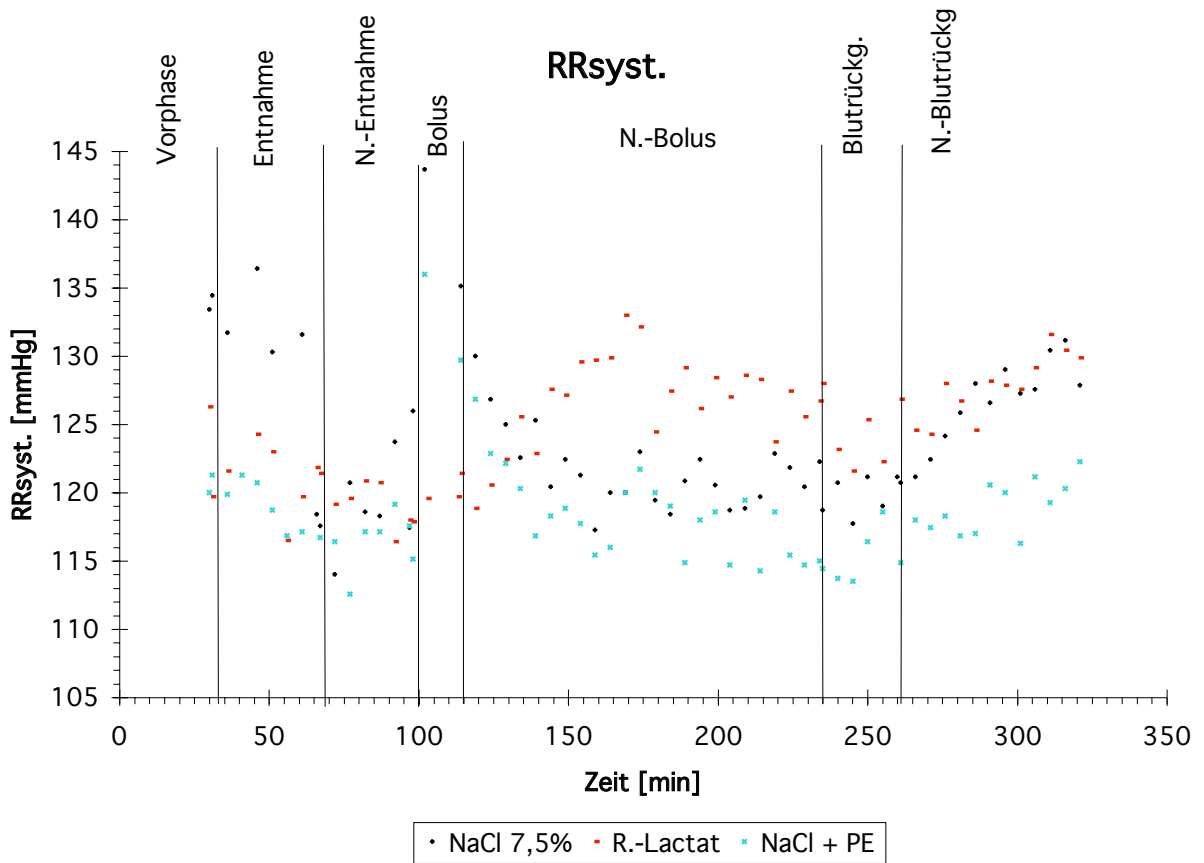
Graphik 5c: Diastolischer Blutdruck: Gesamtgraphik RR_{diast}. -> S. III-14

Graphik 5d: Diastolischer Blutdruck: Ausschnittsgraphik (Bolus/Infusion \pm 30 min.)

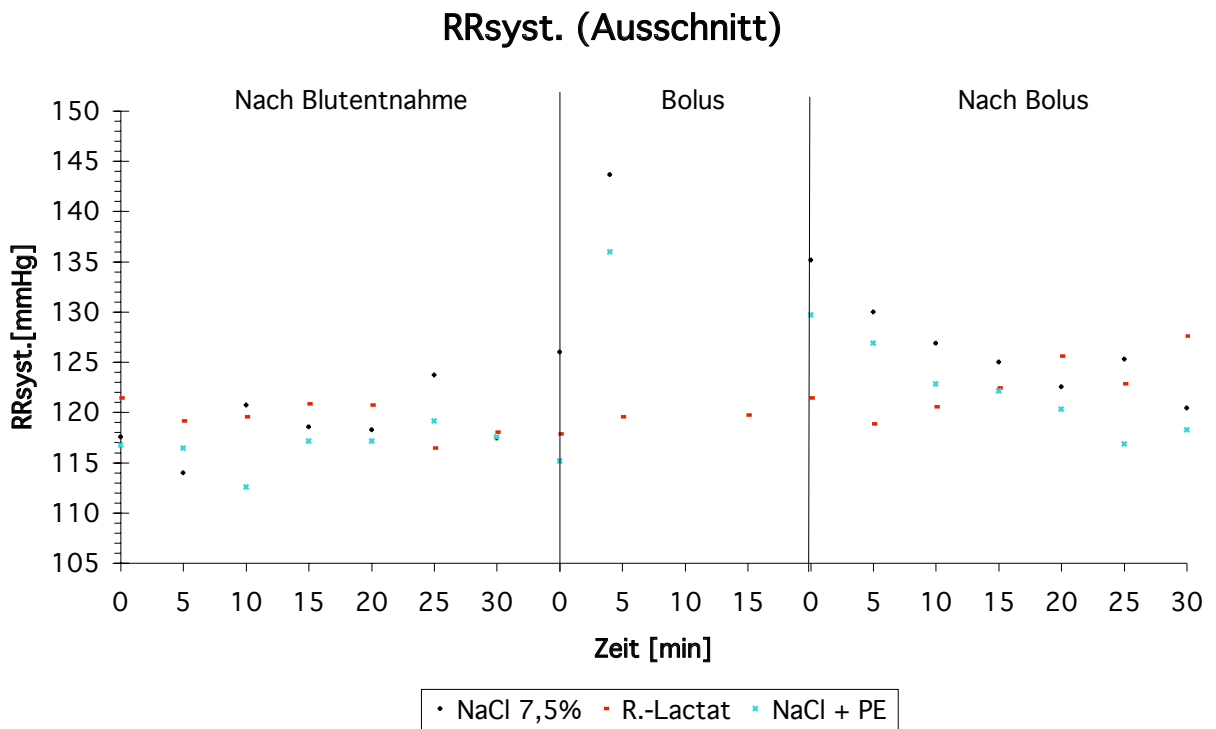
Graphik 5e: Mitteldruck ->Gesamtgraphik RR_m. -> S. III-15

Graphik 5f: Mitteldruck -> Ausschnittsgraphik (Bolus/Infusion \pm 30 min.)

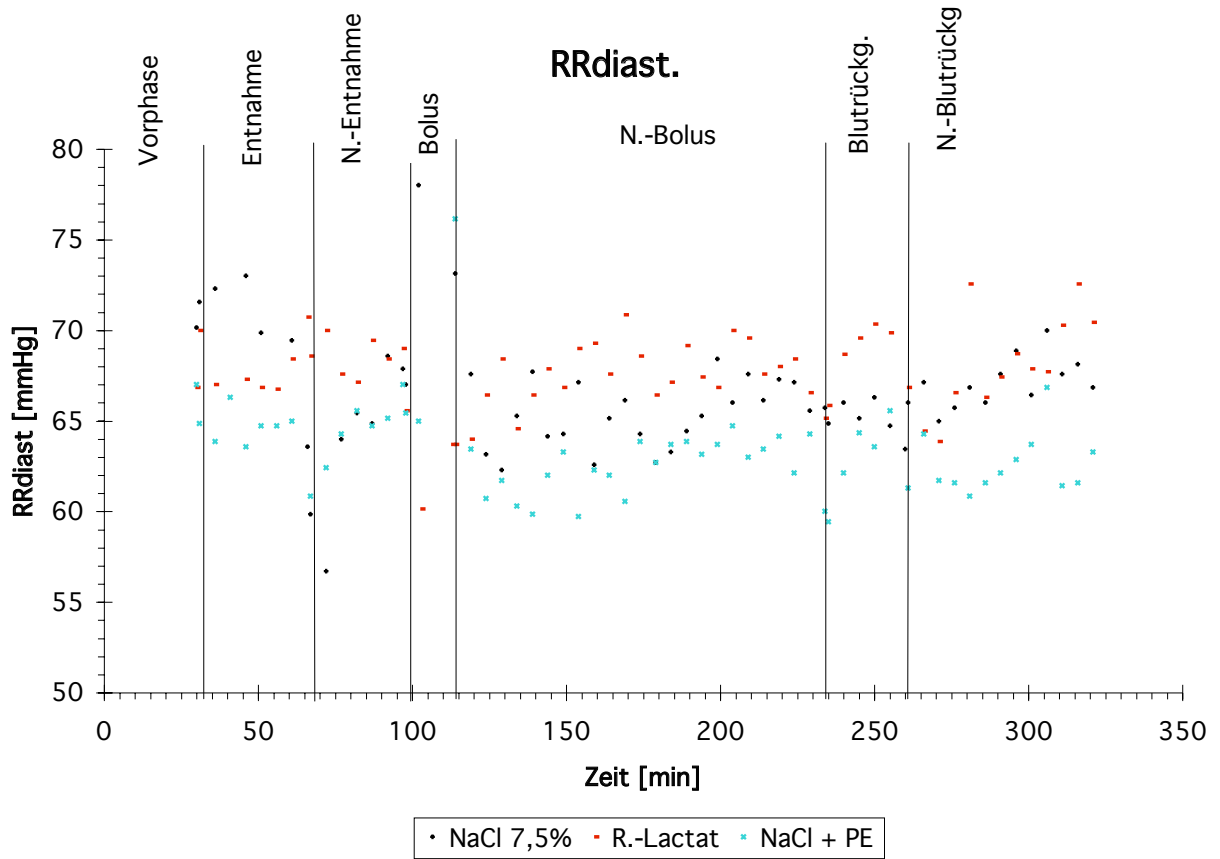
Der Verlauf der Blutdruckwerte zeigt während des Versuchablaufs nicht in der Eindeutigkeit Veränderungen wie die übrigen Herz-/ Kreislaufparameter. Auffällig ist, daß es trotz nicht unerheblicher Blutentnahme nur zu sehr geringen Druckverlusten kommt, die aber innerhalb der ersten 10 min. nach Entnahme kompensiert sind. Die Tendenz zum Anstieg des Blutdrucks ist bei Gabe der beiden NaCl-Boli erkennbar.



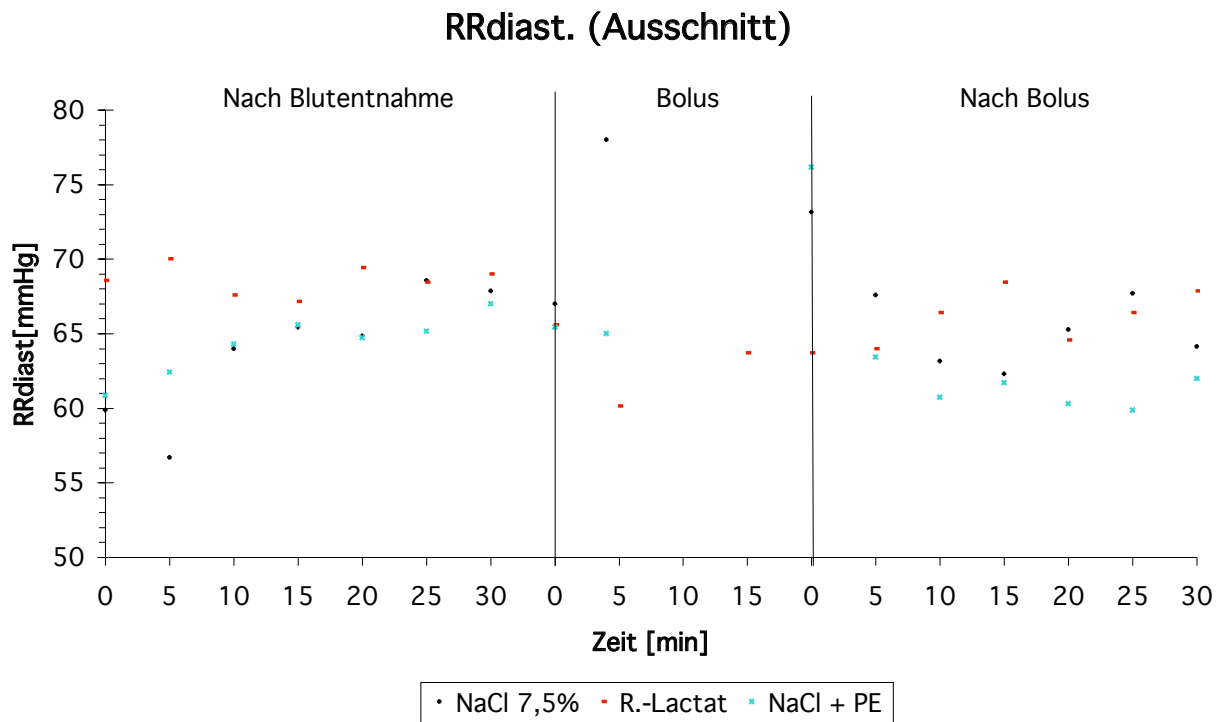
Graphik 5a: Gesamtgraphik RRsyst.



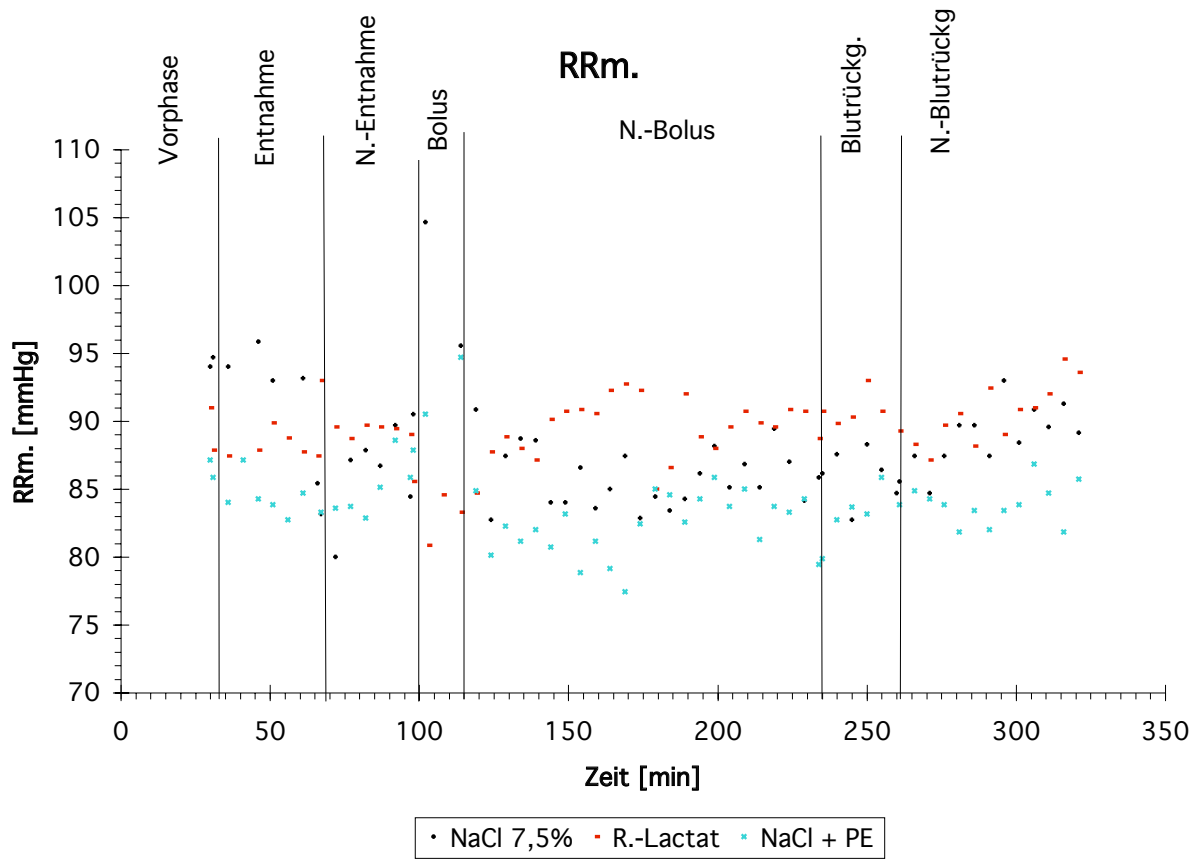
Graphik 5b: Ausschnittsgraphik RRsyst. (Bolus-/ Infusionsgabe ± 30 min.)



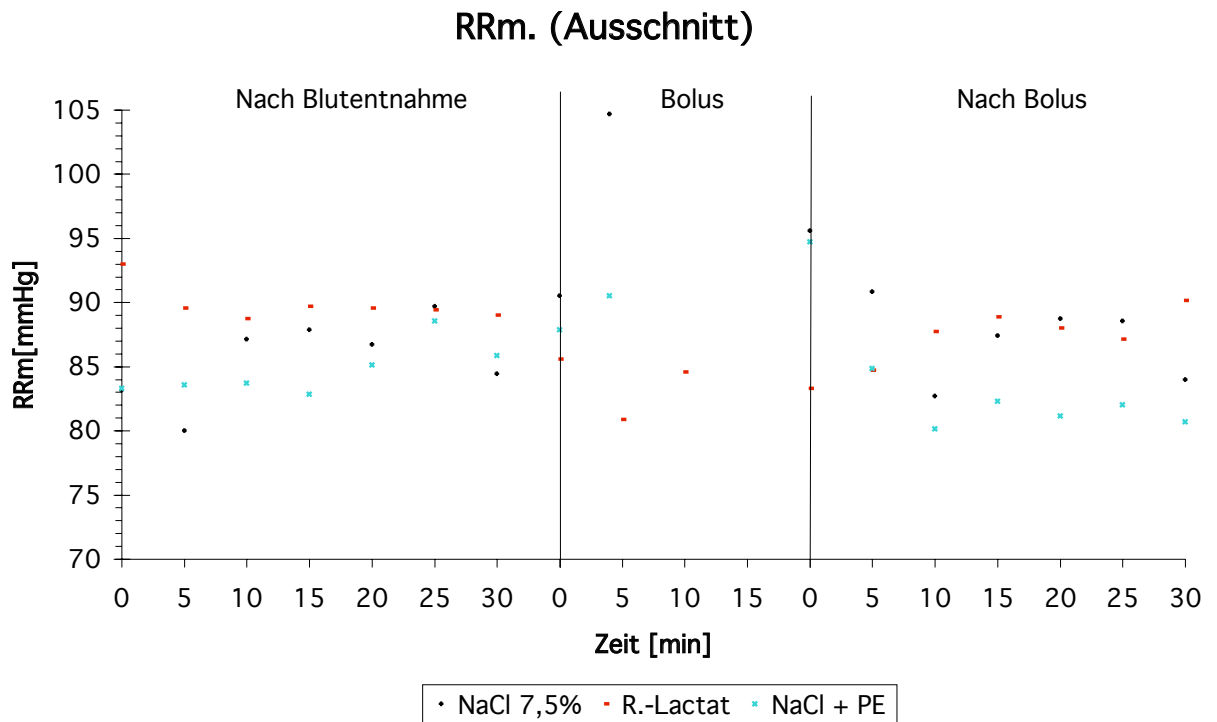
Graphik 5c: Gesamtgraphik RRdiast.



Graphik 5d: Ausschnittsgraphik RRdiast. (Bolus-/ Infusionsgabe \pm 30 min.)



Graphik 5e: Gesamtgraphik RRm.



Graphik 5f: Ausschnittsgraphik RRm. (Bolus-/ Infusionsgabe ± 30 min.)

Der Effekt ist aber nur von kurzer Dauer. Die Ergebnisse im einzelnen:

Intraexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ist hochsignifikant ($p < 0,01$) bei RR_{syst.}, signifikant bei RR_m ($p < 0,05$) und nicht signifikant bei RR_{diast.}.

-NaCl 7,5%: RR_{syst.} steigt während der Bolusgabe um ca. 20 mm Hg auf 143, RR_{diast.} erhöht sich um 10 mm Hg auf 78, RR_m um ca. 28 mm Hg auf 105. Die Blutdruckerhöhung ist gegenüber dem Ausgangswert vor Bolusgabe bei RR_{syst.} bis zur 15. min. nach Bolus hochsignifikant, bei RR_m ebenfalls eine hochsignifikante Erhöhung bis zur 5. min. und bei RR_{diast.} keine signifikante Veränderung. Anschließend liegen die Blutdruckwerte auf dem Niveau vor Bolusgabe.

-NaCl+PE: RR_{syst.} steigt um ca. 20 mm Hg auf 137, die Erhöhung bleibt bis zur 5. min. nach Bolus hochsignifikant. RR_{diast.} erhöht sich nur um ca. 10 mm Hg auf 76 und ist damit nicht signifikant. RR_m steigt um ca. 7 mm Hg auf 95 und unterscheidet sich somit nur direkt nach Bolus hochsignifikant vom Ausgangswert. Auch hier folgt dem Bolusende ein rascher Abfall der Werte auf das Niveau vor Bolusgabe, bei RR_{diast.} und RR_m ist das Niveau sogar etwas niedriger als zuvor.

-R.-Lactat: Kein nennenswerter Anstieg oder Abfall des Drucks während bzw. direkt nach der Infusion bei RR_{syst.} und RR_{diast.}, lediglich der erste RR_m-Wert nach Bolus unterscheidet sich signifikant ($p < 0,05$) vom Ausgangswert. Auffällig ist jedoch die fast durchgängig signifikante, meist sogar hochsignifikante Erhöhung von RR_{syst.} ab der 30. min. bis zum Beginn der Blutrückgabe.

Interexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ist bei keinem der 3 Blutdrucke signifikant. Der diastolische Blutdruck weist praktisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchstagen auf, es ist keine eindeutige Tendenz bezüglich des jeweiligen Kurvenverlaufs zu erkennen. RR_m und RR_{syst.} ergaben folgende Ergebnisse:

-NaCl 7,5% -- NaCl+PE: Keine signifikanten Differenzen nach Gabe der hypertonen Boli bei RR_{syst.}. Für RR_m läßt sich mit Ausnahme des 1. und 3. Wertes innerhalb der ersten 25 min. nach Bolusgabe ein signifikant höherer Wert für NaCl 7,5% nachweisen, im weiteren Kurvenverlauf liegen die Meßwerte von NaCl 7,5% meistens über denen der hyperten-hyperonkotischen Lösung, die Differenz ist aber nicht signifikant.

-NaCl 7,5% -- R.-Lactat: Während der ersten 5 min. nach Bolusgabe liegt RR_{syst.} der NaCl 7,5%-Lösung hochsignifikant über den Vergleichswerten von R.-Lactat. Ab der 40. min. bis zur 100. min. ein umgekehrtes Bild: RR_{syst.} der R.-Lactat Versuchsreihe ist meist signifikant oder hochsignifikant erhöht. Ein ähnlicher Verlauf für RR_m: Bis zur 10. min signifikante bzw. hochsignifikante Erhöhung der hypertonen Versuchsreihe, ab der 30. bis zur 60. min. überwiegend hochsignifikante Erhöhung bei der R.-Lactat-Lösung.

-NaCl+PE --R.-Lactat: RRsystem der NaCl+PE Versuche ist bis zur 5. min. nach Bolus/Infusion gegenüber R.-Lactat signifikant ($p < 0,05$) erhöht. Ab der 30. min. bis zum Ende der Messung "N. Bolus/Infusion" liegt R.-Lactat mit Ausnahme von 2 Messungen t.w. signifikant, meist aber hochsignifikant ($p < 0,01$) über NaCl+PE. RRm.: Nur beim Meßwert direkt nach Bolus liegt die hyperton/hyperonkotische Versuchsreihe hochsignifikant über dem Wert von R.-Lactat, ab der 10. min. nach Bolus/Infusion sind die Werte für die R.-Lactat Versuchsreihe bis zum Beginn der Blutrückgabe mit 3maliger Unterbrechung meist hochsignifikant, z.T. signifikant erhöht.

3.6 Intravasale Volumenkompensation (i.v. Komp. (Hb-Hkt))

Graphik 6a: Gesamtgraphik i.v. Komp., Volumenverschiebung in ml -> S. III-19

Graphik 6b: Gesamtgraphik +PV%, Plasmavolumenänderung in % -> S. III-19

Der Gesamtverlauf der 3 Kurven ist gekennzeichnet durch eine sehr deutliche Erhöhung des intravasalen Kompensationsvolumens direkt nach Bolusgabe, welche die eher geringen körpereigenen Umverteilungsvolumina von durchschnittlich 190 ml um mindestens 150% steigert. Der konstant bestehenden Erhöhung durch die beiden hyperosmolalen Therapeutika steht ein starker Verlust des initialen Effekts bei der Verwendung von R.-Lactat als Volumenersatzmittel gegenüber, das erreichte Niveau 120 min. nach Ende der Substitution ist für alle Therapeutika nahezu gleich. Zur Veranschaulichung der Eckdaten dient die folgende

Tabelle 4:

Therapeutikum	Volumeneffekte in ml (Erhöhung des Plasmavolumens (Δ PV) in %)				
	vor Infusion	nach Infusion	30 min n. Infusion	1 h n. Infusion	2 h n. Infusion
R.-Lactat	160 (6%)	1330 (55%)	740 (31%)	610 (25%)	560 (23%)
NaCl 7,5%	190 (8%)	550 (23%)	500 (21%)	500 (21%)	450 (19%)
NaCl + PE	190 (8%)	600 (25%)	650 (27%)	620 (26%)	600 (25%)

Intraexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse ergibt ein hochsignifikantes ($p < 0,01$) Unterschiedsniveau des Datenmaterials. Der Effekt der einzelnen Therapeutika stellt sich wie folgt dar:

Nach Gabe des NaCl 7,5% -Bolus kommt es zu einem initialen Anstieg des Kompensationsvolumens um ca. 360 ml auf 550 ml, am Ende der 2 stündigen Beobachtungsphase beträgt das Volumen noch 450 ml, was einem Effektverlust von 27% entspricht. Die Differenz zum prätherapeutischen Kompensationsvolumen ist durchgehend hochsignifikant ($p < 0,01$).

Der initiale Effekt ist mit einer Steigerung um 410 ml auf 600 ml bei der Gabe von NaCl+PE vergleichbar; 10 min. später liegt die durchschnittliche Erhöhung nach Bolus bei rund 460 ml. Erst gegen Ende sinkt dieser Wert auf ca. 410 ml ab und entspricht damit dem Ausgangspunkt direkt nach Bolus. Es besteht kein Effektverlust bezogen auf den ersten Wert nach Infusion innerhalb des posttherapeutischen Beobachtungszeitraumes, alle Werte nach Bolusgabe liegen hochsignifikant über dem Ausgangswert vor Substitution.

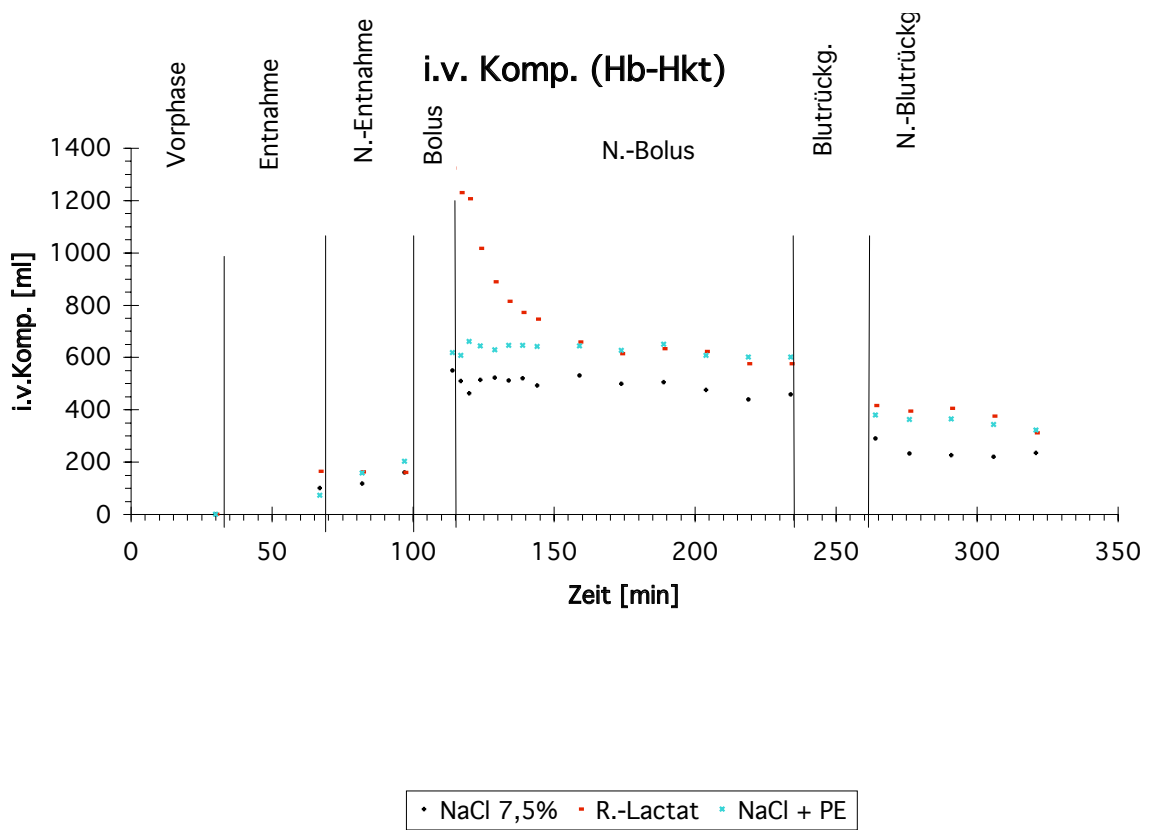
R.-Lactat weist mit einem anfänglichen Anstieg um ca. 1170 ml auf 1320 ml zwar den größten intravasalen Effekt direkt nach Infusion des Therapeutikums auf, bis zur 45. min nach Infusionsende hat sich das Volumenniveau nach steilem Abfall in den ersten 20 min. dem der NaCl+PE Versuchsreihe angepaßt. Der weitere Verlauf beider Kurven ist bis zum Beginn der Blutrückgabe praktisch identisch. Der Effektverlust bis zum Ende der Beobachtungsphase nach Infusion beträgt 65 %, es wurde im Vergleich zu den hypertonen Lösungen (100-150 ml Therapeutikum) allerdings ein mindestens 13 mal größeres Volumen (≥ 2000 ml) verabreicht. Die Halbwertszeit des durch R.-Lactat erzielten Volumenanstiegs beträgt ca. 30 min. Sämtliche Werte auch der R.-Lactat Versuchsreihe liegen nach Infusion hochsignifikant über dem Vergleichswert vor Therapiebeginn. Auch hier eine **Tabelle 5**:

Therapeutikum	Nettoplasmapvolumeneffekt im Verhältnis zum Therapievolumen				
	Infusion von	nach Infusion	30 min n. Infusion	1 h n. Infusion	2 h n. Infusion
R.-Lactat	2170 ml	1170 (54%)	580 (27%)	450 (21%)	400 (18%)
NaCl 7,5%	130 ml	360 (277%)	310 (238%)	310 (238%)	260 (200%)
NaCl + PE	130 ml	410 (315%)	460 (354%)	430 (330%)	410 (315%)

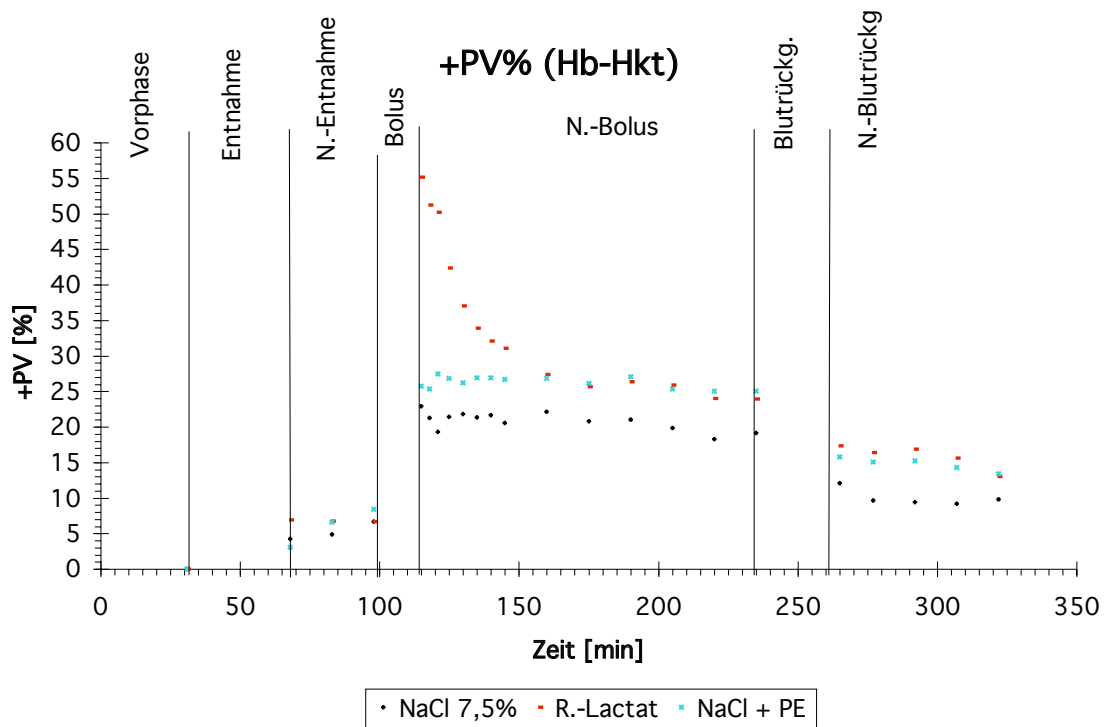
Interexperimenteller Vergleich: Die Allgemeine Varianzanalyse ergibt eine hohe Signifikanz innerhalb der zu vergleichenden Mittelwerte ($p < 0,01$). Die Einzelergebnisse:

-NaCl 7,5% -- R.-Lactat: der Vergleich zeigt ein über die gesamte Beobachtungsphase "N. Bolus" hochsignifikant größeres Kompensationsvolumen nach der Gabe der R.-Lactat-Infusion. Ab der 45. min. bis zum Beginn der Blutrückgabe beträgt das Mehrvolumen der R.-Lactat Versuchsreihe ca. 130 ml, direkt nach Bolusgabe beträgt die Differenz etwa 770 ml, d.h., der um etwa 300 % größere Anfangseffekt schmilzt nach relativ kurzer Zeit auf einen dann allerdings konstanten Wert von ca. 35 % höherem Kompensationsvolumen ab.

-NaCl 7,5% -- NaCl+PE: Ein hochsignifikant höheres Kompensationsvolumen wird durch den hyperton-hyperonkotischen Bolus induziert. Der fast identische Initialeffekt von ca. 360 bzw. 410 ml erfährt bei NaCl+PE im Laufe der 120 minütigen Meßphase eine leichte Steigerung, während er bei NaCl 7,5% etwas abfällt. Daraus resultiert ein Mehrvolumen von ca. 150 ml ab der 30.min. nach Injektion des NaCl+PE Bolus, der Nettoeffektgewinn gegenüber NaCl 7,5% beträgt somit nach 2h ca. 58%, auch das Gesamtplus liegt bei 33%.



Graphik 6a: Gesamtgraphik i.v. Komp.(Hb-Hkt) ->intravasale Volumenkompensation in ml



Graphik 6b: Gesamtgraphik +PV% (Hb-Hkt) -> Veränderungen d. Plasmavolumens in %

-NaCl+PE -- R.-Lactat: Bis zur 30. min. nach Bolus/Infusion liegt das Kompensationsvolumen nach R.-Lactatgabe hochsignifikant über dem der NaCl+PE Versuchsreihe, initial liegt der Unterschied mit 1170 ml zu 410 ml bei ca 285%. Ab der 45. min. ist bis zum Beginn der Blutrückgabe keine signifikante Differenz mehr nachzuweisen.

3.7 Hämoglobin (Hb)

Graphik 7: Gesamtgraphik Hb

-> S. III-21

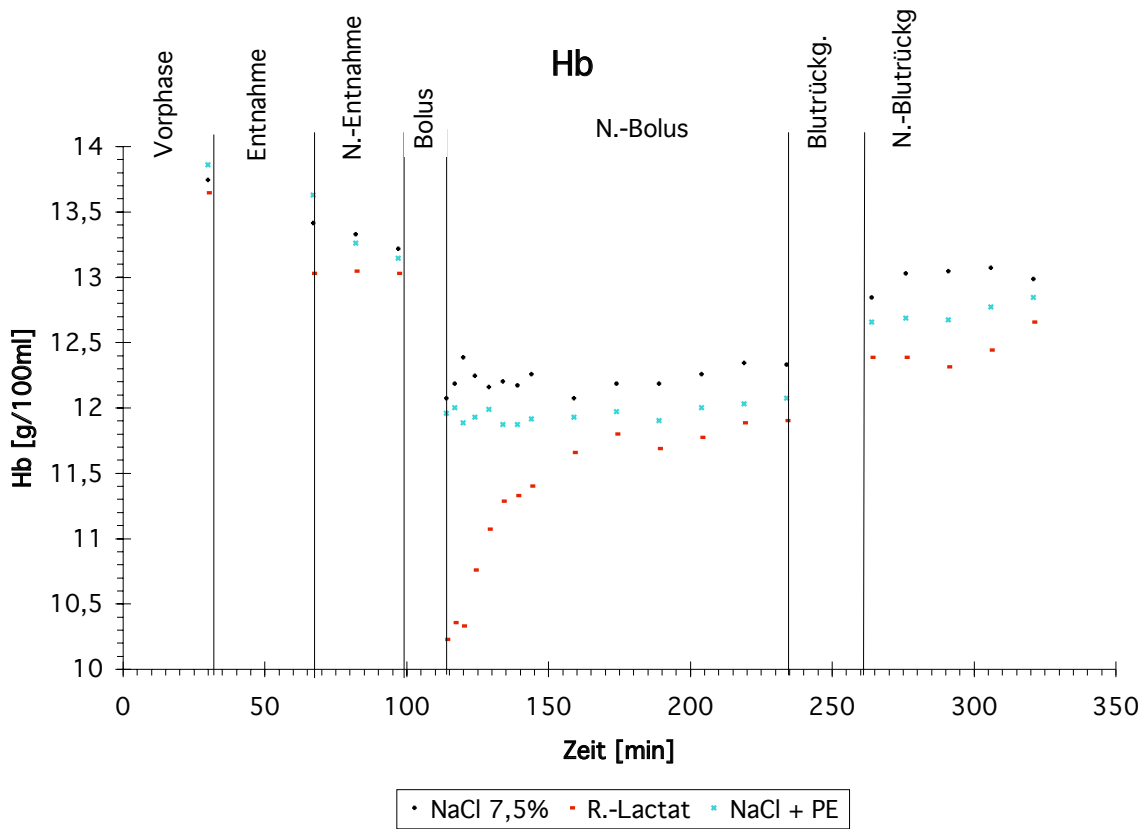
Direkt nach der Entnahme fallen die Hb-Werte im Vergleich zum Ruhewert um ca. 5% ab. Ein weiterer Abfall erfolgt nach Gabe der hyperosmolaren Boli um ca. 8%, nach der R.-Lactat Infusion um ca. 22%. Während die beiden Kurvenverläufe der hypertonen Therapeutika über 120 min. nach Bolusgabe ohne nennenswerte Änderung bleiben, steigen die R.-Lactatwerte logarithmisch an, bis sie nach ca. 50 min. auf dem Niveau der beiden anderen Graphen angelangt sind. Nach der Blutrückgabe steigen alle Hb-Werte wieder an, jedoch werden die Ausgangswerte vor Bolusgabe nicht mehr erreicht. Von den um ca. 8% verringerten Ausgangswerten vor Bolusgabe werden nur die Hälfte nach Blutrückgabe kompensiert.

Intraexperimenteller Vergleich: Nach Bolusinfusion bei der Versuchsreihe NaCl 7,5% sinkt der Hb-Wert gegenüber der letzten Messung nach Entnahme um ca. 8,3%, bleibt über 120 min. konstant, um dann nach Blutrückgabe auf ein nur noch um ca. 2,3% vermindertes Niveau gegenüber dem Ausgangswert vor Bolusgabe anzusteigen.

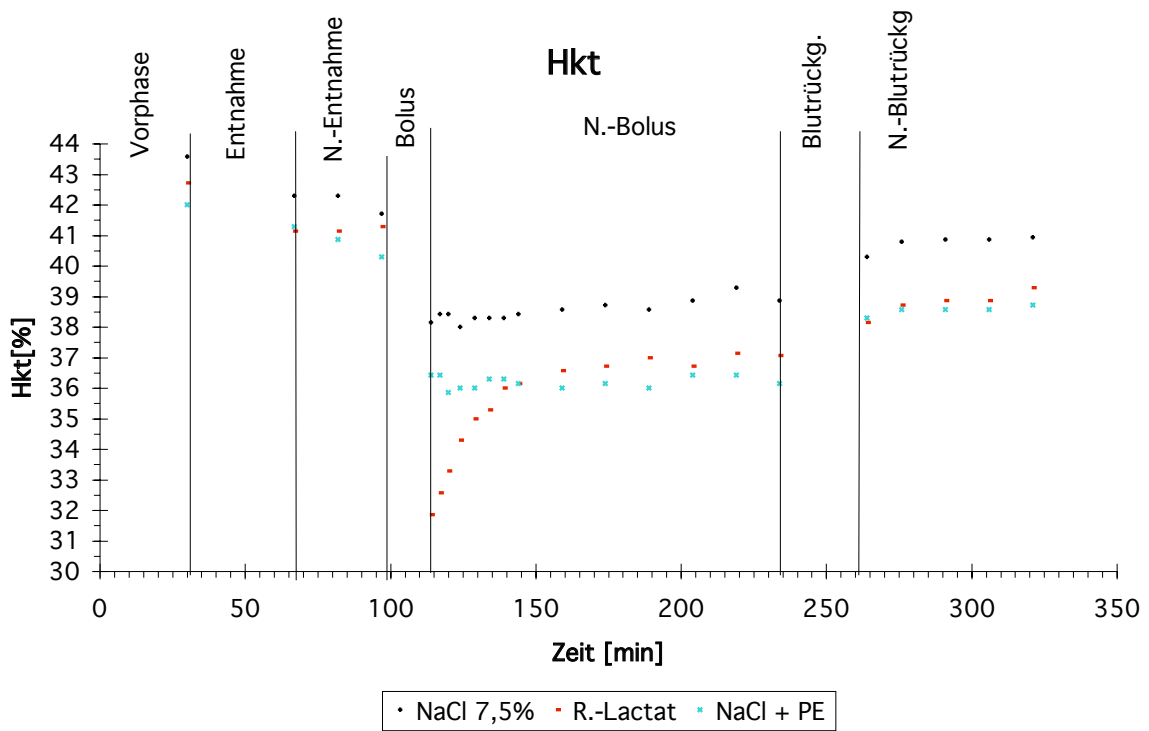
-NaCl+PE ähnelt dem Kurvenverlauf von NaCl 7,5%, denn auch hier kommt es zu einem hochsignifikanten Abfall um ca. 8,4% nach Bolusgabe konstant über 120 min.. Nach Blutrückgabe erfolgt ein Anstieg auf ein nur noch um 3,1% vermindertes Niveau im Vergleich zum letzten Wert vor Bolusgabe.

-R.-Lactat: Es erfolgt ein initialer Abfall direkt nach Infusion um ca. 21,4%, dann jedoch ein Anstieg bis zur 60. min. nach Infusionsende auf ein nur noch um ca.9,2% geringeres Werteplateau, welches bis zur Blutrückgabe stabil bleibt. Nach Blutrückgabe verringert sich die Differenz weiter, im Vergleich zum Bezugswert vor Infusion liegen die Werte um ca. 4,6% darunter. Sämtliche Kurvenverläufe sind hochsignifikant ($p < 0,01$).

Interexperimenteller Vergleich: Zwischen den beiden hyperosmolaren Bolusversuchen besteht keine signifikante Differenz, der Unterschied zwischen R.-Lactat und NaCl 7,5% bzw. NaCl+PE ist nach Bolusgabe bis zur 30. min danach signifikant, meist sogar hochsignifikant ($p < 0,01$).



Graphik 7: Gesamtgraphik Hb



Graphik 8: Gesamtgraphik Hkt

3.8 Hämatokrit (Hkt)

Graphik 8: Gesamtgraphik Hkt

-> S. III-21

Die Kurvenverläufe ähneln denen der Hb-Graphiken. NaCl 7,5% und NaCl+PE haben einen beinahe identischen Verlauf. R.-Lactat fällt nach der Infusion deutlich steiler ab (Abfall gegenüber dem letzten Wert vor Infusion um über 22%, der Verlust des Wertenniveaus bei den hypertonen Lösungen betrug dagegen nur ca. 9%), steigt dann logarithmisch an und befindet sich nach ca. 25 min. auf dem Niveau von NaCl+PE. Zwar unterscheiden sich NaCl+PE und NaCl 7,5% während der gesamten Beobachtungsphase und auch nach der Blutrückgabe um ca. 2%, doch bestand schon eine Differenz von ca. 1,5%-Punkten während der Ruhephase und auch nach der Entnahme.

Intraexperimenteller Vergleich: Die allgemeine Varianzanalyse weist auf eine hochsignifikante Differenz der Daten innerhalb einer Versuchsreihe hin: Durch den Scheffé-Test kann dies bestätigt werden. Bei allen 3 Versuchen unterscheiden sich die Daten der nachfolgenden vom letzten Wert der vorausgegangenen Meßphase hochsignifikant ($p < 0,01$).

Interexperimenteller Vergleich: Zwischen NaCl 7,5% und R.-Lactat unterscheiden sich sämtliche Meßwerte nach Bolus-/Infusionsgabe bis zum Versuchsende hochsignifikant ($p < 0,01$). Gleiches gilt für den Vergleich zwischen NaCl 7,5% und NaCl+PE. Anders verhält es sich beim Vergleich zwischen NaCl+PE und R.-Lactat: Nur in den ersten 10 min. nach Bolusgabe ist die Differenz hochsignifikant, ab der 15. min. nach Bolus-/Infusionsgabe ist kein signifikanter Unterschied mehr meßbar.

3.9 Natriumionen (Na⁺)

Graphik 9a: Gesamtgraphik Na⁺

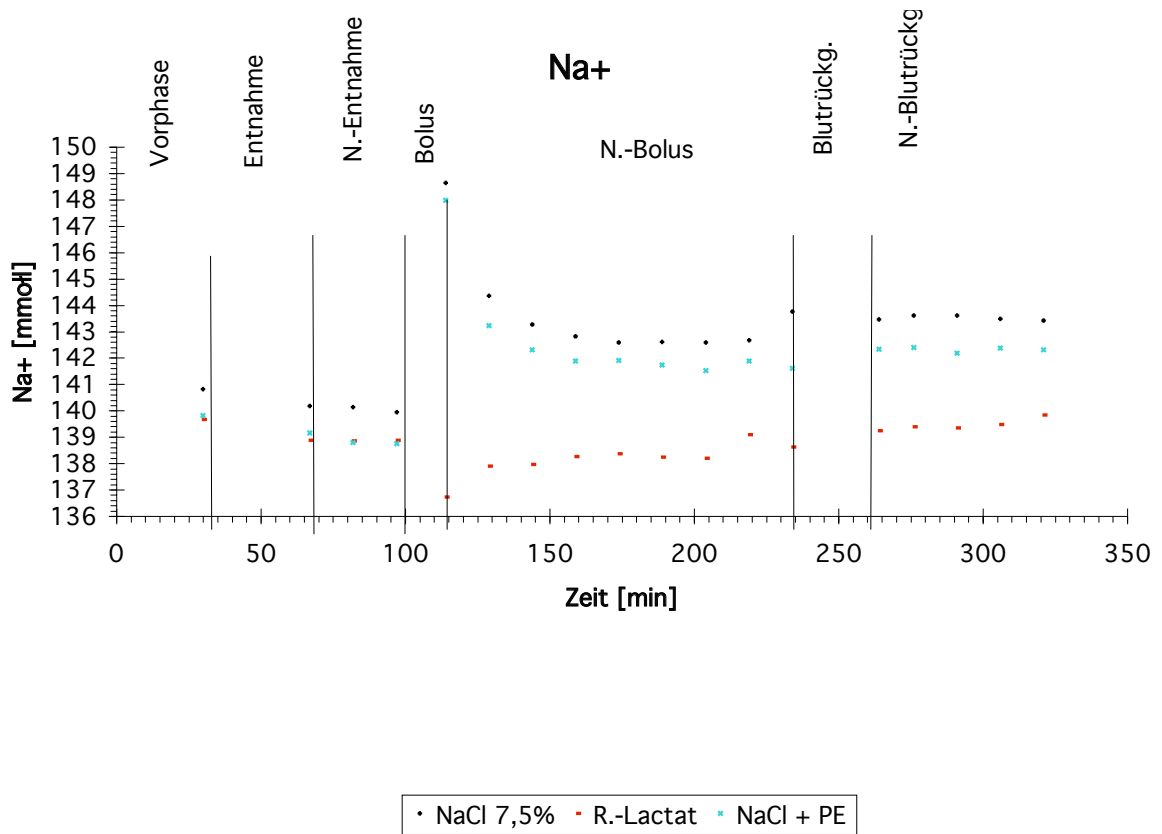
-> S. III-23

Graphik 9b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik Na⁺

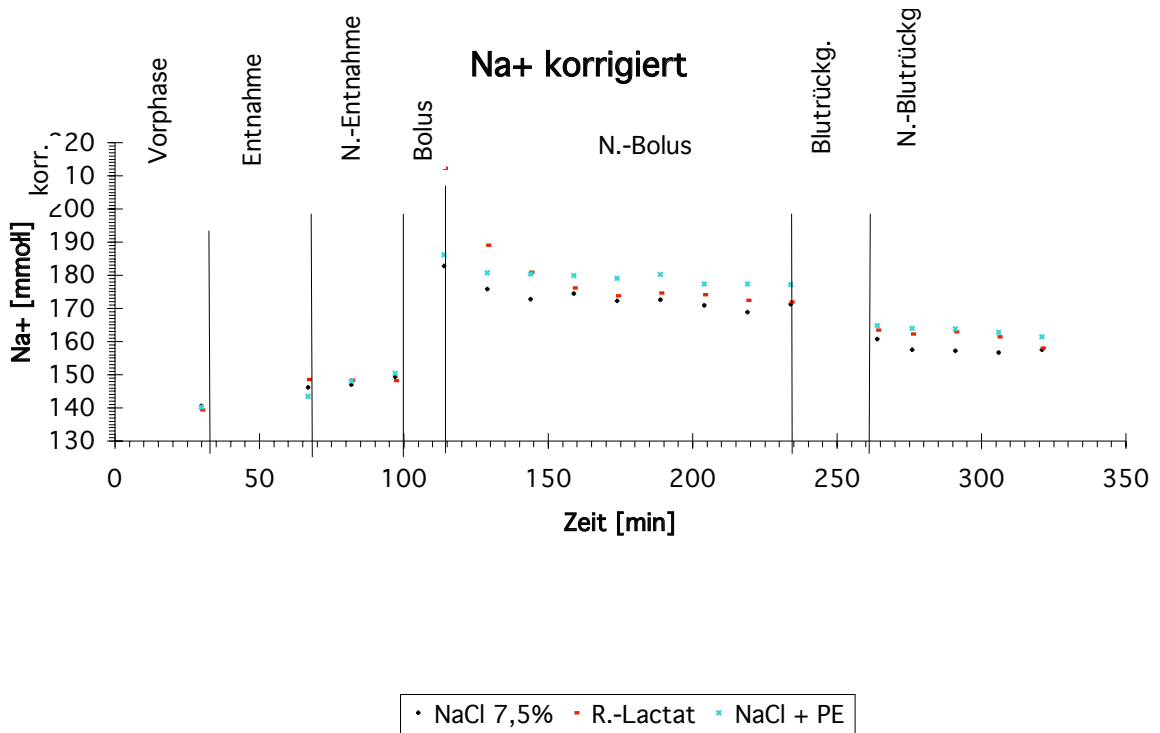
-> S. III-23

Intraexperimenteller Vergleich: Wie zu erwarten lösen die Verabreichungen der beiden hypertonen Boli einen deutlichen, hochsignifikanten Anstieg der Plasma-Na⁺-Konzentration aus (NaCl 7,5% steigt um 6,1%, NaCl +PE steigt um 6,5% an). Anschließend folgt ein exponentieller Abfall, jedoch liegen die Werte vor Rückgabe immer noch zwischen 2,1% (NaCl+PE) und 2,8% (NaCl 7,5%) und damit hochsignifikant ($p < 0,01$) über den Ausgangswerten vor Bolusgabe. R.-Lactat bewirkt außer einem geringfügigen initialen Abfall der Na⁺-Plasmakonzentration kaum eine Änderung und liegt vor der Blutrückgabe auf identischem Niveau mit dem Wert vor Bolusgabe.

Interexperimenteller Vergleich: Der große Unterschied direkt nach Bolusgabe-/Infusion zwischen R.-Lactat und den beiden Versuchen mit hypertoner Bolusgabe von ca. 12 mmol/l verringert sich nach 45 min auf einen Wert von ca. 4,5 mmol/l und hat sich damit mehr als



Graphik 9a: Gesamtgraphik Na+



Graphik 9b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik Na+

halbiert. Er bleibt auch nach Blutrückgabe relativ stabil. Diese Differenzen sind hochsignifikant.

Bei der Vergleichsgraphik der 3 Versuchstage nach Volumenkorrektur mit der Hb/Hkt-Methode (durch Multiplizieren mit dem reziproken Faktor wird die intravasale Volumenzunahme eliminiert) wird deutlich, daß die effektive Natriumbelastung aller Versuchsreihen nahezu identisch ist.

3.10 Kaliumionen K⁺

Graphik 10a: Gesamtgraphik K⁺ -> S. III-25

Graphik 10b: volumenkorrigierte K⁺Gesamtgraphik -> S. III-25

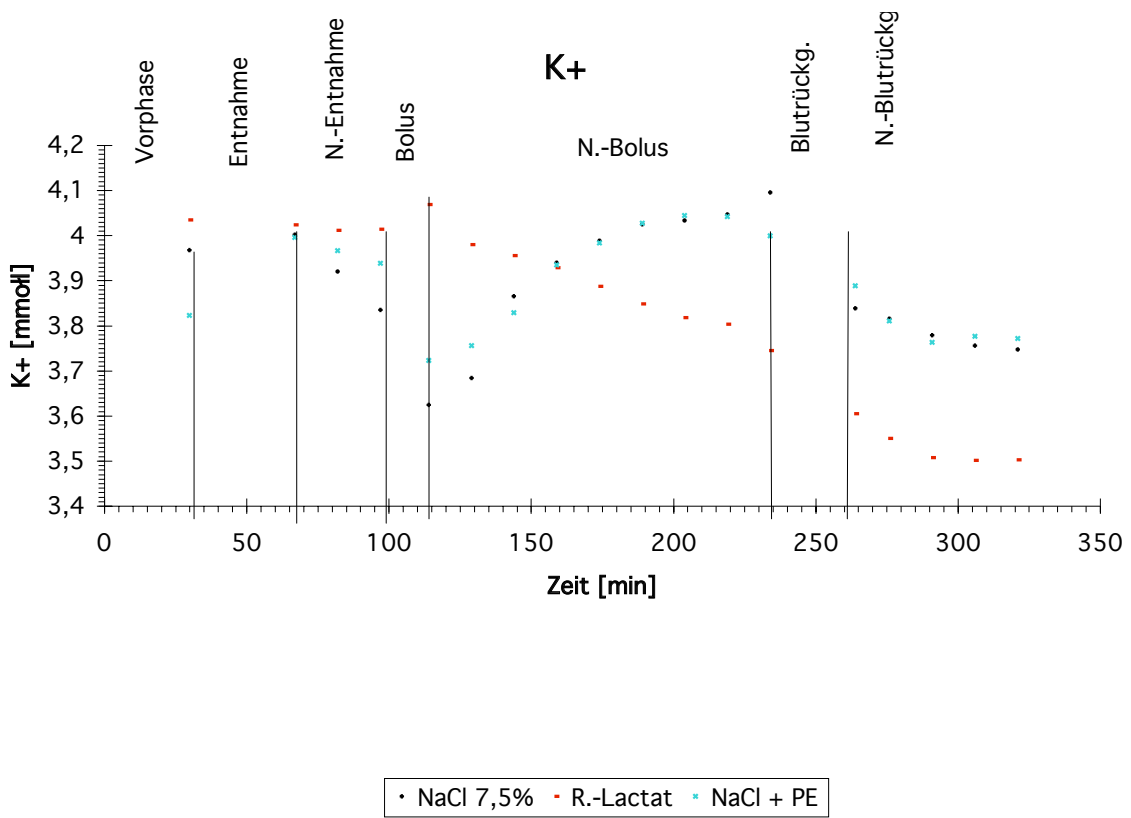
Intraexperimenteller Vergleich: Obwohl weder im NaCl 7,5% - noch in dem NaCl+PE Bolus K⁺ Ionen enthalten sind, kommt es nach einem zu erwartenden initialen Abfall um ca. 0,2 mmol/l direkt nach Bolusgabe zu einem kontinuierlichen Anstieg um ca 0,3 mmol/l bei NaCl+PE und um 0,4 mmol/l bei NaCl 7,5%, so daß die Ausgangswerte vor Bolusgabe bei NaCl+PE um 0,1 mmol/l und damit um 2,6% und bei NaCl 7,5% sogar um ca. 0,2 mmol/l und somit um 5,2% jeweils hochsignifikant übertroffen werden.

Im Gegensatz zu den beiden hypertonen Boli enthält R.-Lactat eine K⁺-Konzentration von 5 mmol/l, jedoch ist nur der erste Meßwert direkt nach Infusion leicht erhöht, es folgt ein kontinuierlicher Abfall der K⁺ Konzentration um ca. 0,3 mmol/l und damit um etwa 7,5%, statistisch ebenfalls hochsignifikant.

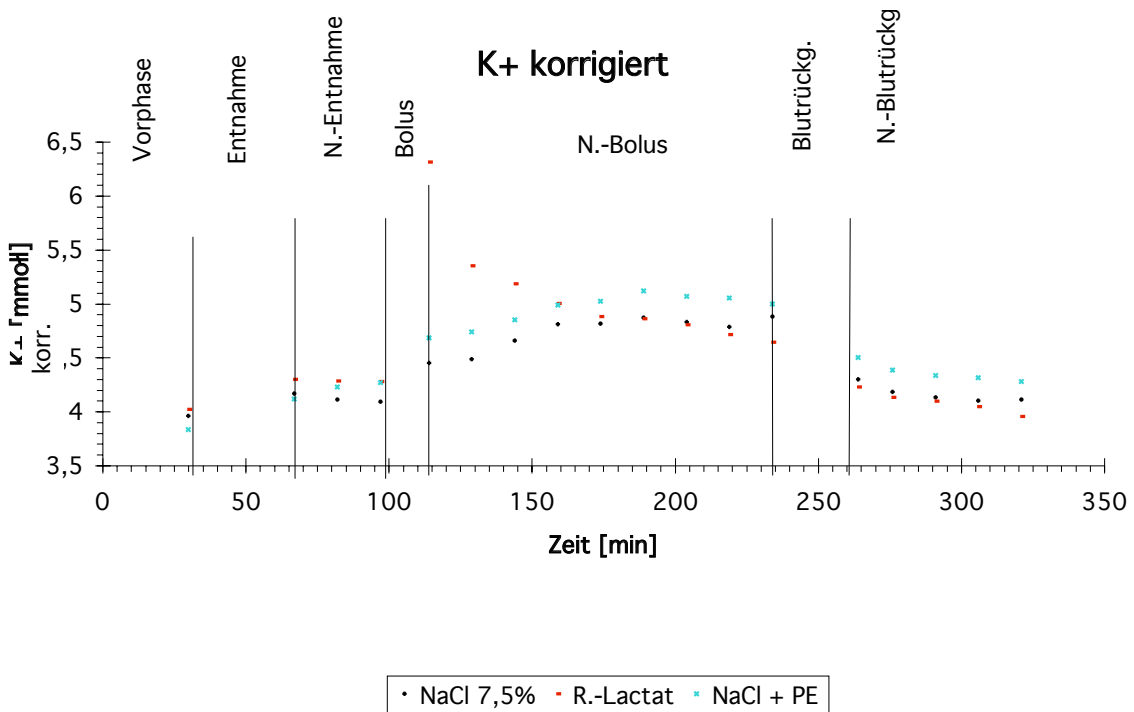
Interexperimenteller Vergleich: Direkt nach Bolusgabe hochsignifikante Differenz zwischen R.-Lactat und den beiden hypertonen Bolusgaben von ca 0,3 mmol/l. 45 min. nach Bolus-/Infusionsgabe ist kurzfristig kein signifikanter Unterschied der Meßwerte feststellbar. Während die R.-Lactatwerte jedoch weiterhin kontinuierlich abfallen, steigen die Graphen der beiden hypertonen Lösungen bis zur 90. min. nach Bolusgabe an, um dann parallel zum R.-Lactat Graphen mit einer hochsignifikanten Differenz von 0,2 - 0,25 mmol/l bis zur 30 min. nach Blutrückgabe abzufallen.

Anhand der volumenkorrigierten Graphik ist zu erkennen, daß trotz unterschiedlichen K⁺ Gehalts der 3 Lösungen absolute K⁺ Menge im intravasalen Raum nahezu identisch ist.

Im interexperimentellen Vergleich unterscheiden sich die beiden hypertonen Lösungen von der R.-Lactat-Lösung fast ausschließlich hochsignifikant, zwischen den beiden Bolusvarianten besteht jedoch fast keine Differenz.



Graphik 10a: Gesamtgraphik K⁺



Graphik 10b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik K⁺

3.11 Osmolarität (OSM)

Graphik 11: Gesamtgraphik OSM

-> S. III-27

Die Kurvenverläufe der beiden hyperosmotischen Versuchsreihen ähneln sich bezüglich des steilen Anstiegs direkt nach Bolusinjektion und dem folgenden exponentiellen Abfall. R.-Lactat zeigt über die gesamte Versuchsdauer relativ konstante Werte.

Intraexperimenteller Vergleich: Beide hypertonen Kurvenverläufe weisen nach Bolusgabe hochsignifikante ($p < 0,01$) Steigerungen von ca. 6% auf, die in den ersten 45 min nach Bolusgabe jedoch deutlich abfallen. Anschließend bleiben sie auf einem Niveau, welches etwa 1,7% und damit hochsignifikant über den Ausgangswerten vor Bolusgabe liegt.

Die R.-Lactatwerte sinken im Gegensatz zu den o.g. Boluswerten nach Infusion um ca. 1,1% ab. Obwohl diese Veränderung nicht so augenscheinlich ist wie bei den beiden anderen Versuchen, ist sie statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$). Nach Blutrückgabe erhöhen sich bei allen Versuchsreihen die Osmolaritätswerte geringfügig um weniger als 1%, doch auch diese geringe Steigerung ist hochsignifikant.

Interexperimenteller Vergleich: Trotz der geringen Differenzen zwischen den beiden hyperosmolaren Versuchen unterscheiden sich beide Kurvenverläufe nach Bolusgabe hochsignifikant, gleiches gilt für die Vergleiche von NaCl 7,5% bzw. NaCl+PE mit R.-Lactat nach Bolu-/Infusion.

3.12 Basenüberschuß (BE)

Graphik 12: Gesamtgraphik BE

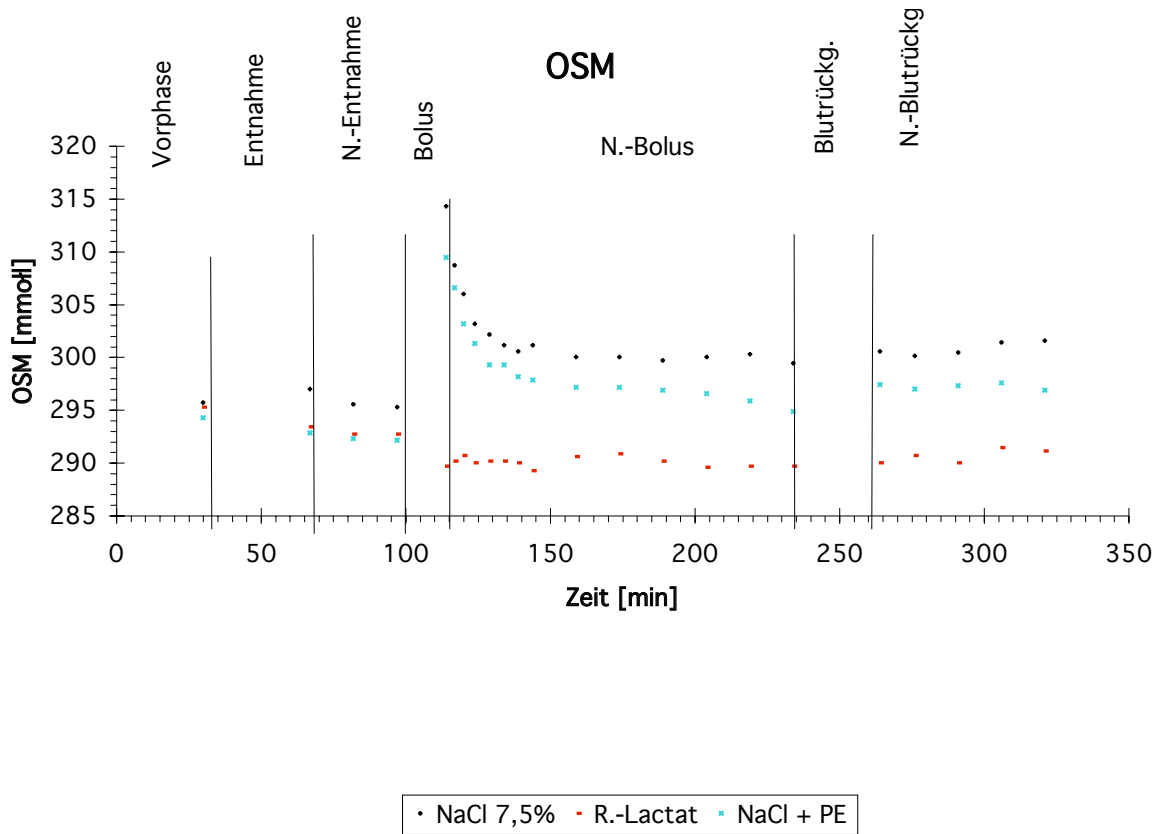
-> S. III-27

Intraexperimenteller Vergleich: NaCl 7,5%: Nach Bolusgabe Abfall des BE-Wertes um ca 50%, während der folgenden 120 min. kaum Veränderung bei hochsignifikanter Differenz zum letzten Wert vor Bolusgabe. Nach Blutrückgabe erfolgt hochsignifikanter Anstieg über den Ruhewert hinaus.

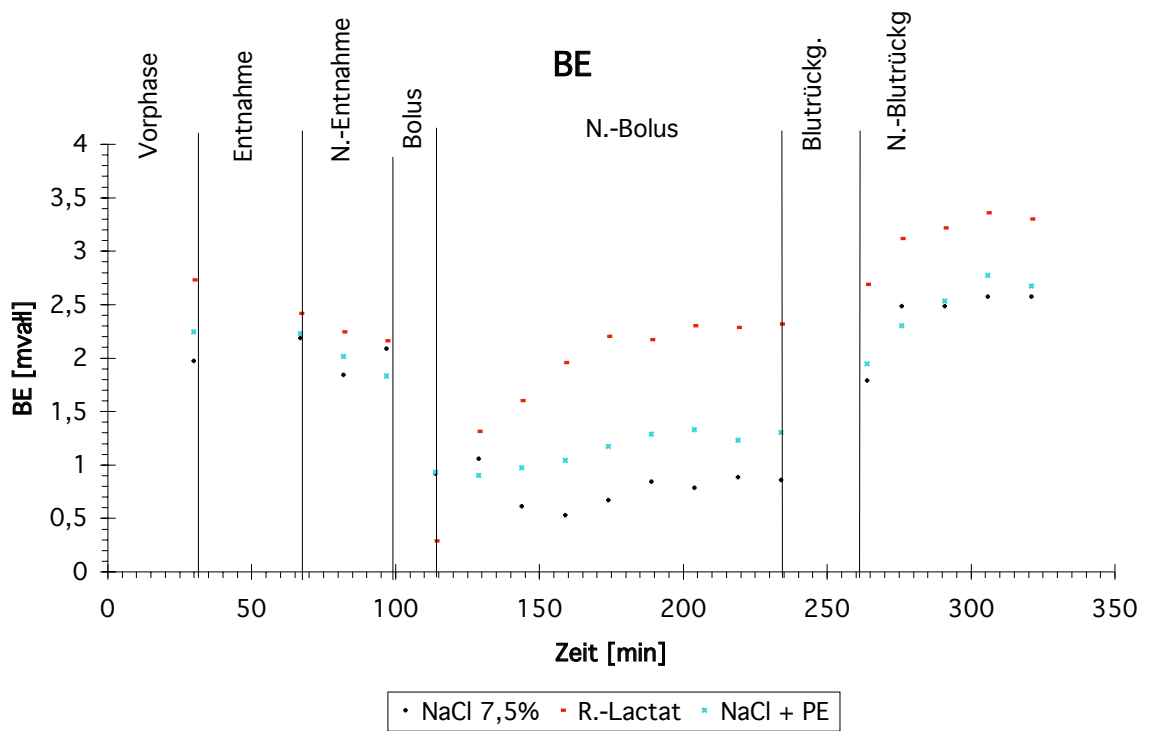
-NaCl+PE: Zunächst ein ähnlicher Verlauf wie die Kurve bei NaCl 7,5%, während der 120min. nach Bolus erfolgt jedoch ein Anstieg des BE-Wertes um ca. 30%, trotzdem ist der Unterschied zum letzten Wert vor Bolusgabe hochsignifikant. Nach Blutrückgabe ist der Kurvenverlauf nahezu identisch mit dem von NaCl 7,5%.

-R.-Lactat: Nach Infusionsgabe zunächst ein starker, hochsignifikanter Abfall des BE-Wertes um ca. 85 %. Anschließend entwickelt sich ein rascher Anstieg der Meßwerte, so daß ab der 45. min. keine signifikante Differenz mehr zum Wert vor Infusion zu erkennen ist. Nach Blutrückgabe steigen die Meßwerte jedoch in dem Maße wie bei den beiden anderen Meßreihen hochsignifikant ($p < 0,01$) an.

Interexperimenteller Vergleich: Der oben beschriebene Unterschied zwischen den beiden



Graphik 11: Gesamtgraphik OSM



Graphik 12: Gesamtgraphik BE

Versuchen mit hyperosmolalen Lösungen kann statistisch nicht gesichert werden. Die Unterschiede dieser beiden Meßdatenverläufe zu dem der R.-Lactatlösung ist ab der 30. min. nach Bolus-/Infusionsgabe signifikant, meist sogar hochsignifikant bis zum Versuchsende.

3.13 pH-Wert

Graphik 13: Gesamtgraphik pH

-> S. III-29

Zunächst ist bei allen 3 Kurvenverläufen direkt nach Bolus-/Infusionsgabe ein Abfall feststellbar.

Intraexperimenteller Vergleich: Die R.-Lactat Werte steigen direkt nach Infusionsende kontinuierlich an, bis zur Blutrückgabe ist der Ausgangswert vor Infusionsgabe erreicht (bereits 45 min. nach Infusionsende sind keine signifikanten Unterschiede mehr feststellbar), nach Blutrückgabe erfolgt eine weitere Steigerung.

Die beiden hypertonen Graphen fallen nach Bolusende noch ca. 15 min ab, danach bleiben sie auf einem konstanten, hochsignifikanten Wertenniveau unterhalb der Ausgangswerte vor Bolusgabe. Erst nach Blutrückgabe wird der Stand vor Bolusgabe sukzessiv wieder erreicht..

Interexperimenteller Vergleich: Es bestehen überwiegend (mit Ausnahme der ersten 15 min. nach Bolus-/Infusionsgabe) hochsignifikante Differenzen zwischen R.-Lactat und den beiden hyperosmolaren Therapeutika. Im Gegensatz dazu sind praktisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bolusvarianten vorhanden.

3.14 Gesamteiweis (GE)

Graphik 14a: Gesamtgraphik GE

-> S. III-30

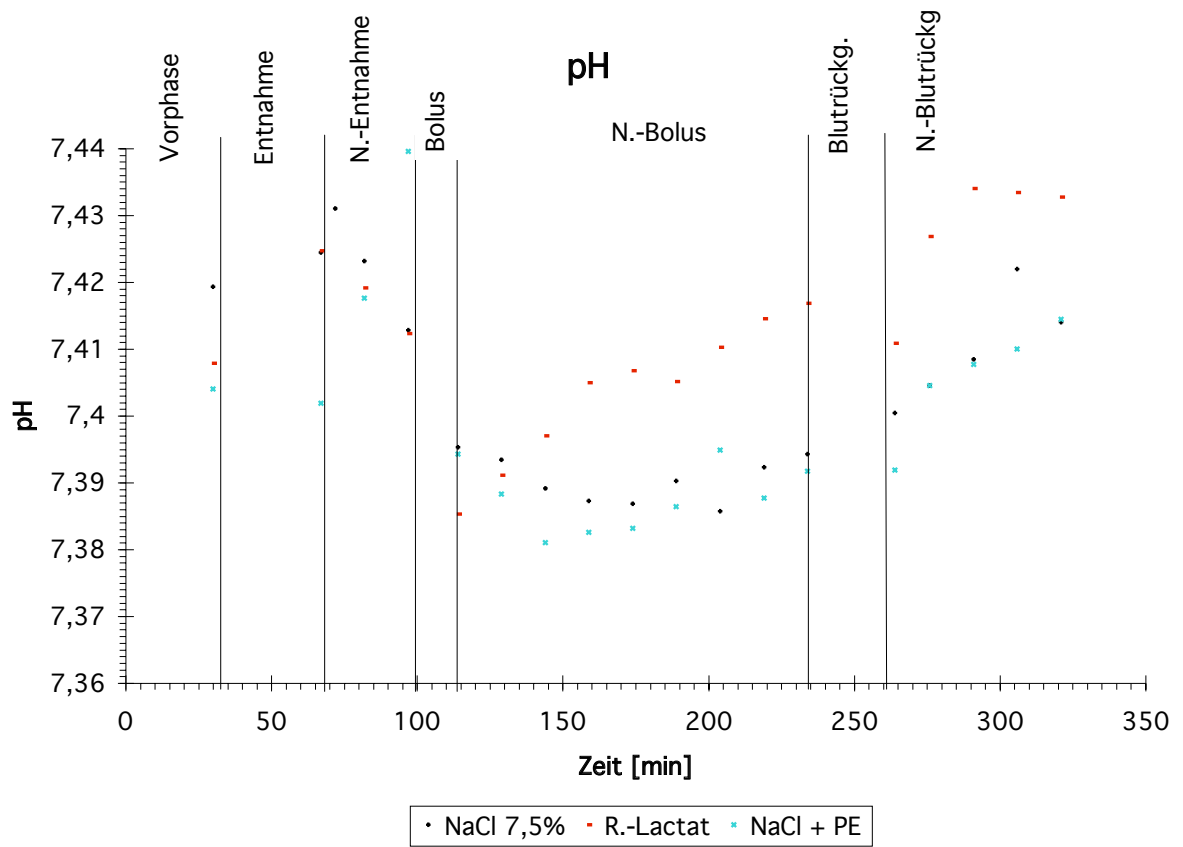
Graphik 14b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik GE

-> S. III-30

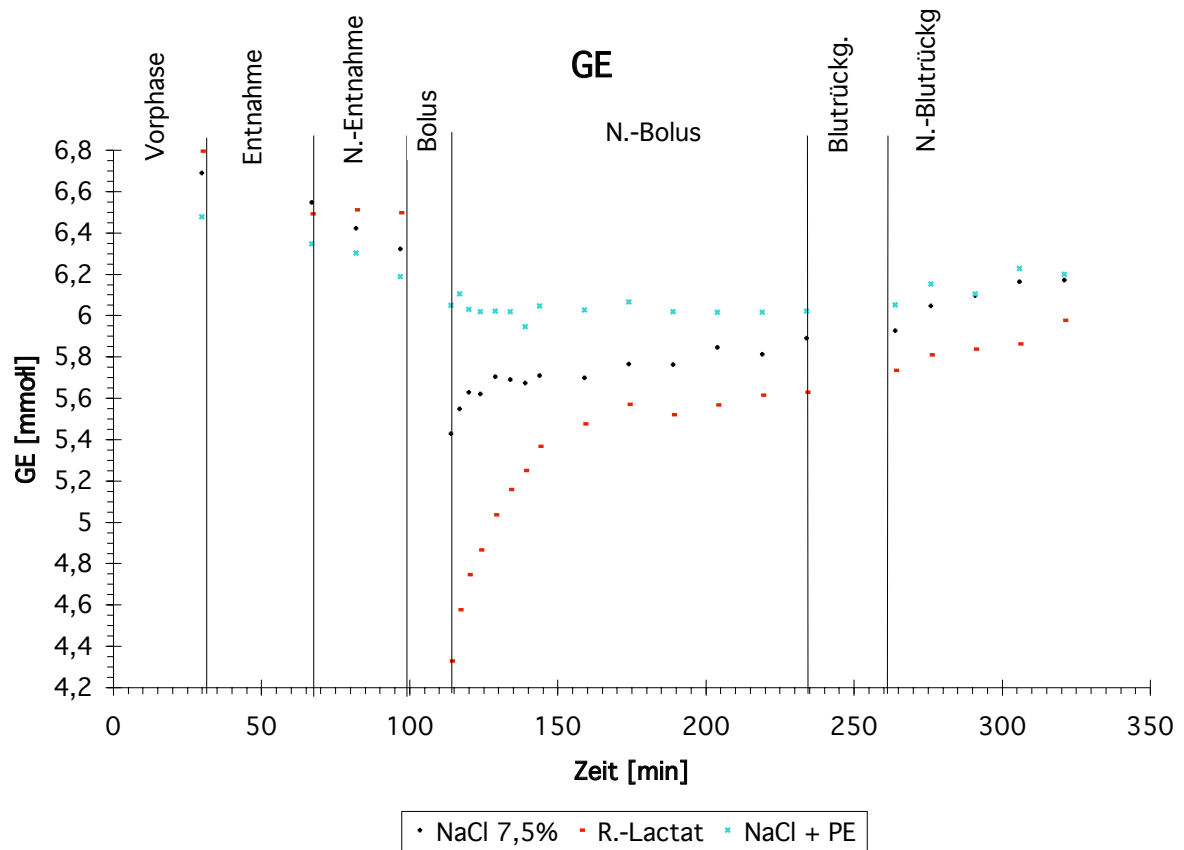
Intraexperimenteller Vergleich: Auffälliger, aber aufgrund des initial größten intravasalen Volumenanstiegs zu erwartender deutlicher Abfall der Konzentration von GE bei R.-Lactat (33% abgesunken gegenüber Ausgangswert vor Bolus, nach 30 min. ca. 16 % unter Ausgangswert). Wesentlich geringer sind die Differenzen bei NaCl 7,5% (ca. 14% initialer Abfall; nach 30 min sind es noch ca. 9,5%). Überraschend gering fällt der initiale Abfall bei NaCl+PE aus (ca. 2,5%), dieses Niveau wird nahezu konstant über den gesamten 2-stündigen Beobachtungszeitraum nach Bolus gehalten.

Bei allen 3 Versuchen unterscheiden sich die Meßwerte nach Bolus/Infusion hochsignifikant von den Vergleichswerten vor Bolusgabe.

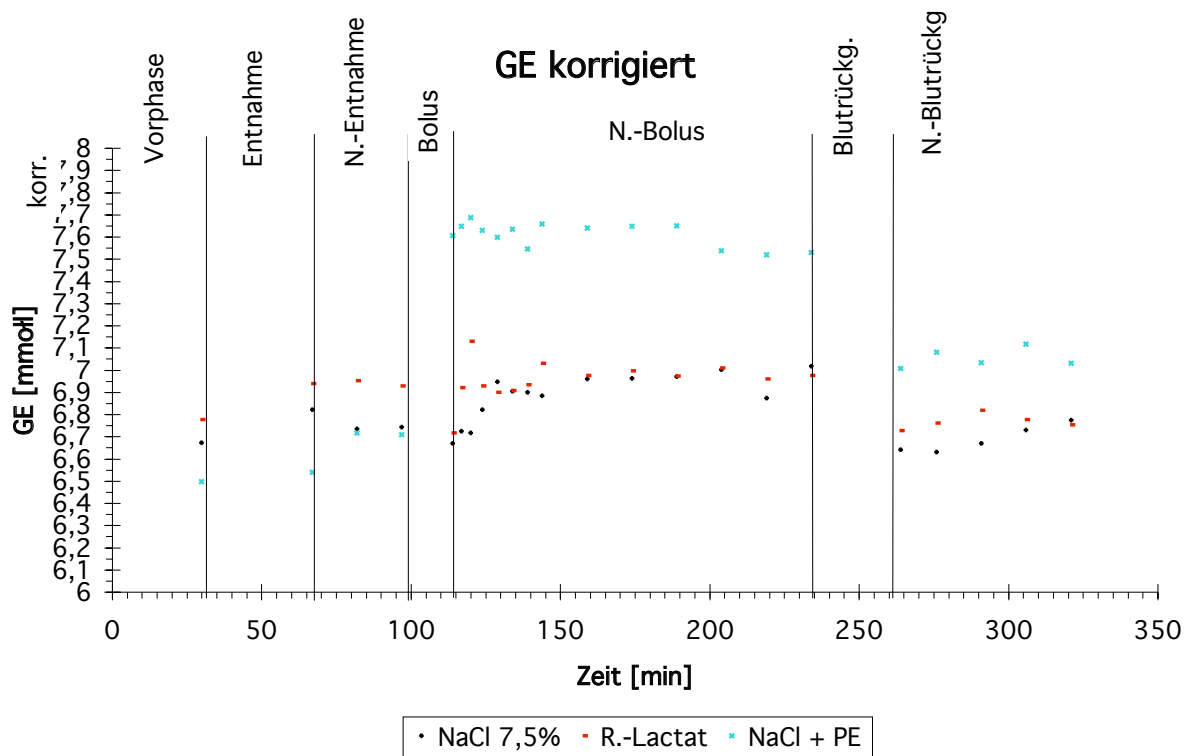
Nach Volumenkorrektur der Werte mit Hilfe der Hb-Hkt -Methode wird ein geringfügiger Anstieg der intravasalen GE-Konzentration bei NaCl 7,5% (um ca. 3%) sichtbar, ein deutli-



Graphik 13: Gesamtgraphik pH



Graphik 14a: Gesamtgraphik GE



Graphik 14b: volumenkorrigierte Gesamtgraphik GE

cher Anstieg aber bei NaCl+PE (um ca. 16%) . Praktisch keine Veränderung ist bei R.-Lactat zu sehen.

Interexperimenteller Vergleich: Alle 3 Versuchsreihen unterscheiden sich mindestens bis zur 30. min. hochsignifikant voneinander. Der Unterschied zwischen NaCl+PE und R.-Lactat bleibt bis zum Versuchsende zwar nicht konstant (er wird zunehmend geringer), aber immer noch hochsignifikant. Die Differenzen zwischen NaCl 7,5% und R.-Lactat sind ab der 45. min. nach Bolus-/Infusionsgabe so gering, daß sie statistisch nicht mehr gesichert werden können. Die beiden hypertonen Bolusversuche unterscheiden sich bis zur 75. min. nach Bolusgabe meist hochsignifikant, ab der 90. min. bis zum Versuchsende ist kein statistisch zu belegender Unterschied mehr erkennbar.

3.15 Sauerstoffsättigung d. Blutes (SO₂)

Graphik 15: Gesamtgraphik SO₂

-> S. III-32

Die Meßwerte weisen keine systematischen Differenzen auf, auffällig ist die große Streuung der Sauerstoffsättigung bei der R.-Lactat Versuchsreihe innerhalb der ersten 20 min. nach Infusion, hier liegen die Werte zwischen 83% und 96%, es gibt jedoch keine systematische, signifikant nachweisbare Abweichung zum mittleren Schwankungsbereich der übrigen Versuchsreihen. Der überwiegende Anteil der gesamten SO₂ Meßwerte (ca. 90%) befindet sich in einem Sättigungskorridor zwischen 90% und 96% .

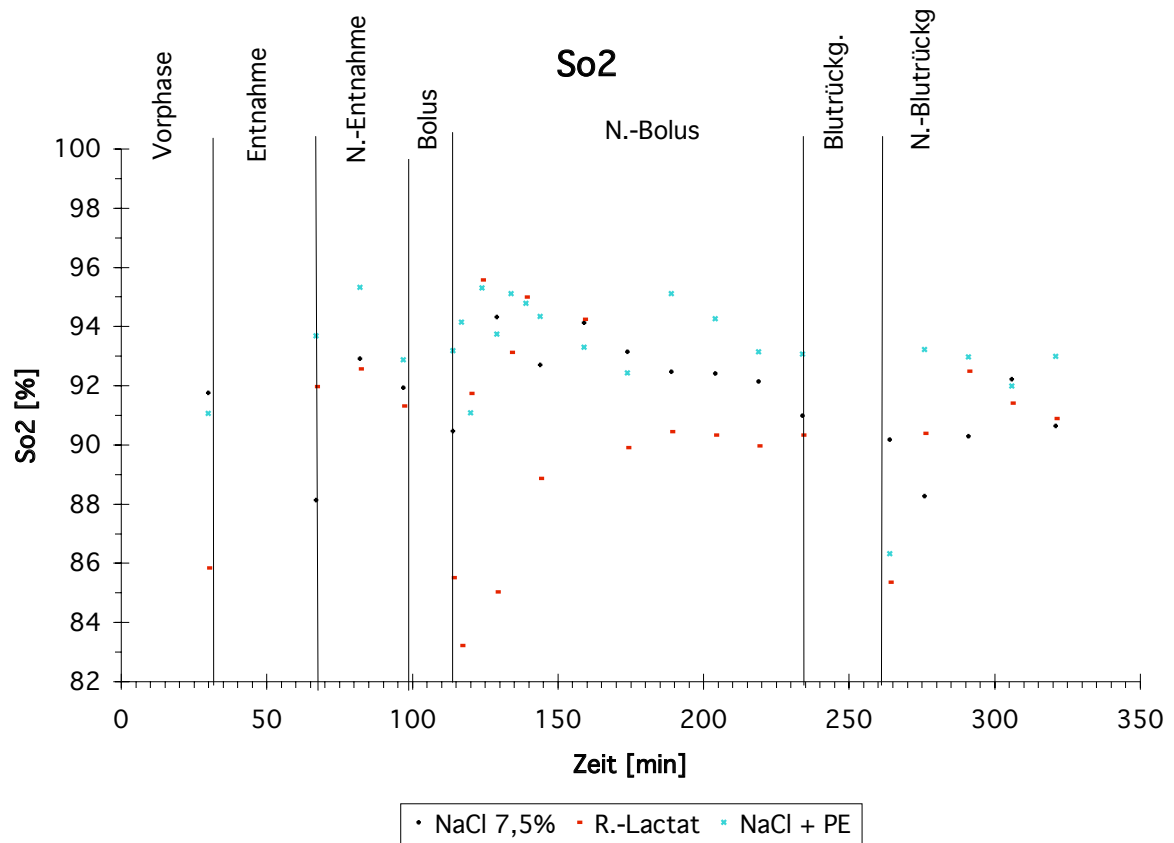
3.16 Sauerstoffpartialdruck (PO₂)

Graphik 16: Gesamtgraphik PO₂

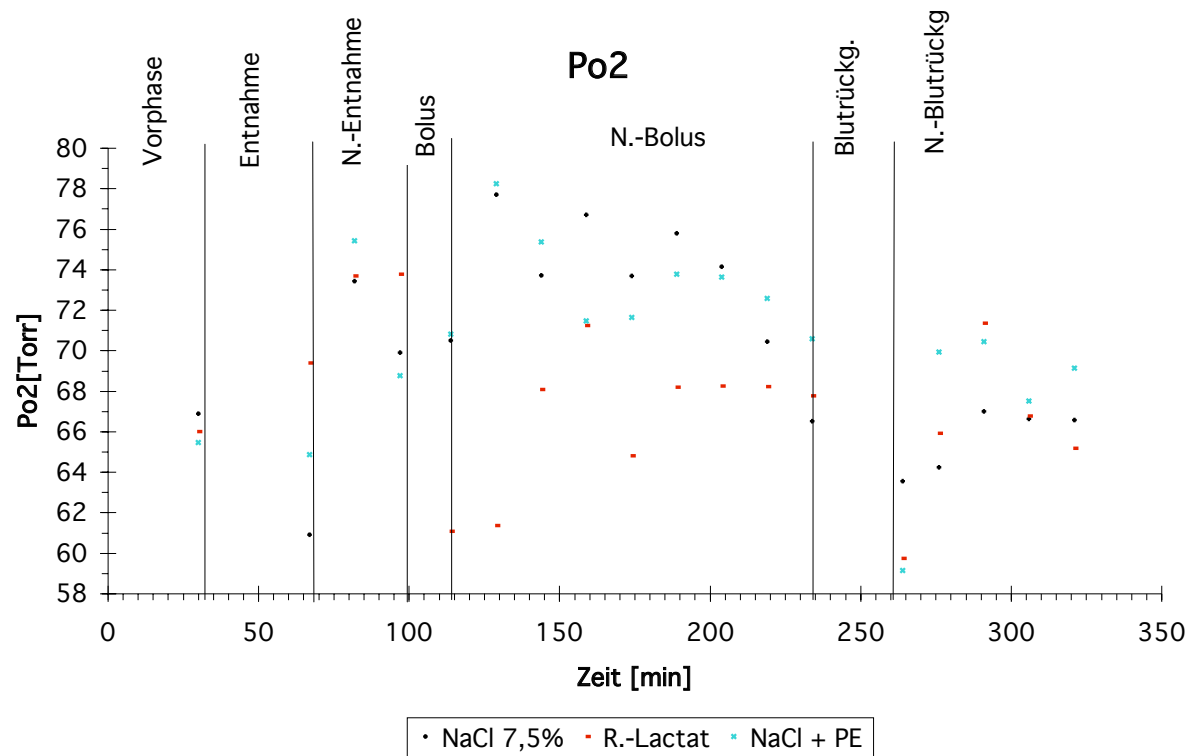
-> S. III-32

Intraexperimenteller Vergleich: Innerhalb der beiden Versuchsreihen mit hypertoner Bolusgabe kommt es nicht zu auffälligen Veränderungen gegenüber den vorausgegangenen Meßphasen. Nach der Ringer-Lactatinfusion hingegen kommt es zu einem signifikanten Abfall des Partialdrucks gegenüber der vorausgegangenen Meßphase, die Meßwerte nach Blutrückgabe weisen hingegen keine nennenswerten Abweichungen zu den vorherigen Meßwerten mehr auf.

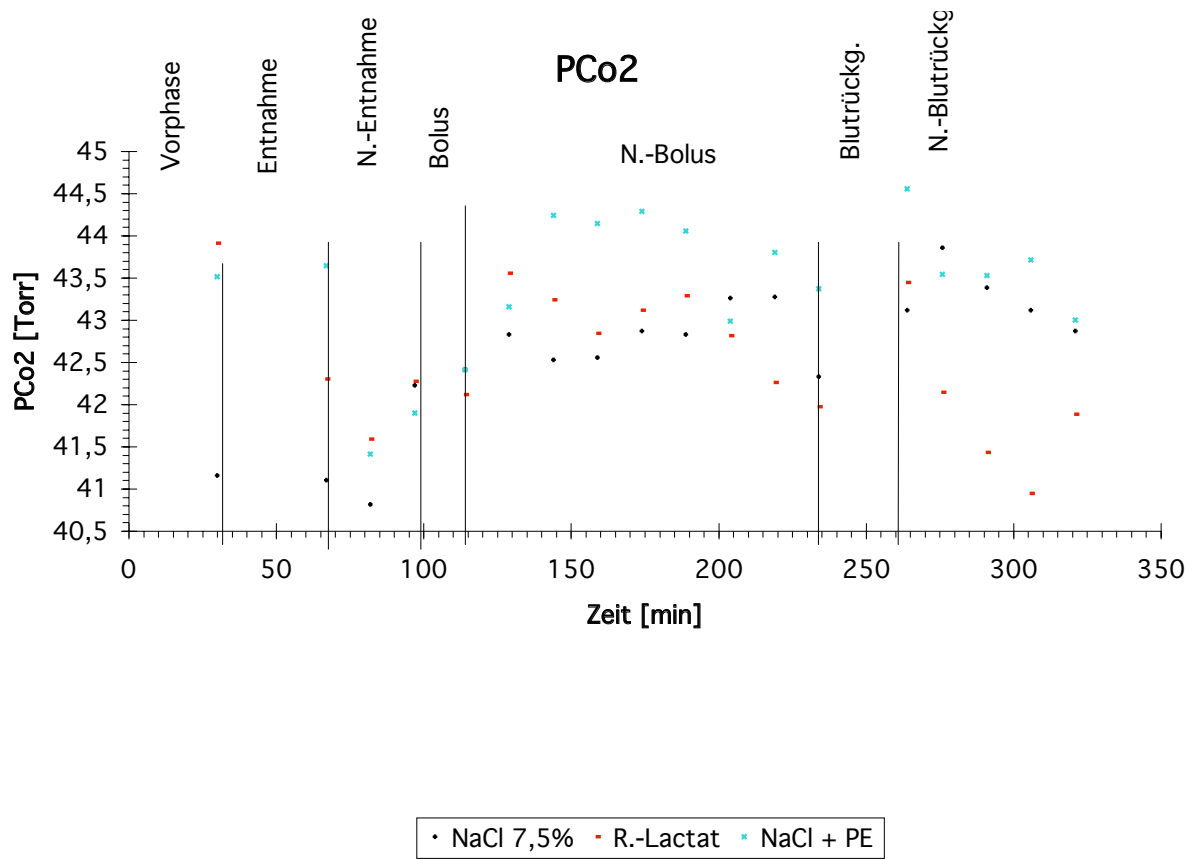
Interexperimenteller Vergleich: Es gibt keine statistisch nachweisbaren Differenzen zwischen den Versuchsreihen NaCl 7,5% und NaCl+PE, jedoch unterscheiden sich die Meßwerte der R.-Lactat Versuchsreihe in den ersten 30 min. nach Bolusgabe hochsignifikant von den Daten der beiden erstgenannten Versuche. In der Folge nähern sich die Werte denen der hypertonen Versuchsreihen an, um in der folgenden Meßphase (nach Blutrückgabe) auf praktisch einheitlichem Niveau zu verbleiben.



Graphik 15: Gesamtgraphik SO₂



Graphik 16: Gesamtgraphik PO₂



Graphik 17: Gesamtgraphik PCO₂

3.17 CO₂-Partialdruck (PCO₂)

Graphik 17: Gesamtgraphik PCO₂

-> S. III-33

Sämtliche Meßwerte der 3 Versuchsreihen liegen im Normbereich des menschlichen Plasmas, auffällig ist bei der Versuchsreihe NaCl+PE ein geringfügiger Anstieg um ca. 4,8% über das Niveau vor Bolusgabe, der statistisch zu sichern ist. Dieser Anstieg reduziert sich im Laufe der 2 stündigen Beobachtungsphase auf ein nicht signifikantes Maß und gleicht sich den Werten der NaCl 7,5% Versuchsreihe an. Interexperimentell weisen in der Phase nach Bolus die Daten der Versuchsreihen R-Lactat und NaCl 7,5% nahezu keine statistisch sicheren Differenzen auf, jedoch unterscheiden sich fast alle Meßwerte der NaCl+PE Versuchsreihe signifikant von denen der beiden anderen Versuchsreihen, erst nach Blutrückgabe gleichen sich die hypertonen Versuchsreihen einander an, sie liegen fast alle signifikant über denen der R-Lactatversuchsreihe.

4. Statistische Daten der zu vergleichenden Mittelwerte

Die für die statistischen Analysen unter Punkt 3. erforderlichen Daten werden im Anschluß in Tabelle 4 zusammengefaßt. Die Standardabweichungen sind nachfolgend für jeden Parameter in der entsprechenden Versuchsreihe graphisch dargestellt, eine genaue Bezeichnung der Graphiken mit Seitenangabe ist im Anschluß an die Erläuterungen zu Tabelle 4 angegeben. Von einer Gegenüberstellung aller 3 Versuchstage in einer Graphik wie bei den Vergleichsgraphiken der Mittelwerte unter Punkt 3 wurde abgesehen, da dies aufgrund der großen Datenmenge zu sehr unübersichtlichen Graphiken geführt hätte.

5. Subjektive und objektive Beobachtungen während der Versuchstage

Neben den gemessenen Parametern sind besonders für die beiden Versuchstage mit der Gabe eines hypertonen bzw. hyperton/-hyperonkotischen Bolus (also NaCl 7,5% und NaCl+PE) einige Beobachtungen der Versuchsdurchführenden sowie Berichte der Versuchspersonen erwähnenswert:

Besonders auffällig war die deutliche Rötung der Haut ("Flush") bei den Probanden, insbesondere der Gesichtshaut. Beschrieben wurde von den Versuchspersonen außerdem eine teilweise sehr heftige cerebrale Mißempfindung bei forcierter Bolusgabe, so daß die Geschwindigkeit der Infusion deutlich reduziert werden mußte. Im Gegensatz zum Versuchstag mit der Ringer-Lactat Infusion stellte sich bei beiden o.g. Versuchstagen kein übermäßiger Harndrang trotz fast 5 stündiger Versuchsdauer ein.

4.1 Tabelle 6:

Zweifaktorielle Varianzanalyse											Scheffé-Test	
Parameter	Faktor	QS-treat.	df	V-treat.	QS-prüf.	df	V-prüf.	F-Wert	F-kritisch		Diff.-kritisch	
									5%	1%	5%	1%
HF	I	26759,11	213	125,63	122043,65	3834	31,83	3,95	1,26	1,38	10,78	11,28
	III	17832,76	2	8916,38	224524,36	18	12473,58	0,71	3,55	5,93	4,11	5,31
HZV	I	707,71	213	3,32	2059,58	3834	0,54	6,19	1,26	1,38	1,4	1,47
	III	89,71	2	44,86	24971,08	18	1387,28	0,03	3,55	5,93	0,79	1,02
SV	I	0,36	213	0,0017	0,73	3834	0,0002	9,01	1,26	1,38	0,026	0,028
	III	0,19	2	0,0950	4,44	18	0,2467	0,38	3,55	5,93	0,013	0,017
ZVD	I	17020,23	213	79,91	2584,31	3834	0,67	118,6	1,26	1,38	1,57	1,64
	III	118,6	2	59,30	6992,72	18	388,48	0,15	3,55	5,93	0,73	0,94
RRsyst.	I	7016,99	45	155,93	35412,16	810	43,72	3,57	1,42	1,61	6,17	6,56
	III	8849,99	2	4425,00	152360,42	18	8464,47	0,52	3,55	5,93	7,3	9,44
RRdiast.	I	16271,54	45	361,59	306201,89	810	378,03	0,96	1,42	1,61	18,13	19,3
	III	1386,19	2	693,10	27849,25	18	1547,18	0,45	3,55	5,93	3,12	4,04
RRm.	I	2469,61	45	54,88	27884,96	810	34,43	1,59	1,42	1,61	5,47	5,83
	III	6185,09	2	3092,55	48703,33	18	2705,74	1,14	3,55	5,93	4,13	5,34
Hkt	I	2012,13	22	91,46	259,8	396	0,66	139,4	1,58	1,85	0,56	0,6
	III	608,38	2	304,19	2254,35	18	125,24	2,43	3,55	5,93	1,26	1,62
Hb	I	204,36	22	9,29	22,12	396	0,06	166,3	1,58	1,85	0,16	0,18
	III	50,13	2	25,07	359,82	18	19,99	1,25	3,55	5,93	0,5	0,65
PV %	I	45516,51	22	2068,93	4379,75	396	11,06	187,1	1,58	1,85	2,29	2,47
	III	8396,53	2	4198,26	6531,63	18	362,87	11,57	3,55	5,93	2,14	2,76
Hb-Hkt i.v. Komp	I	26632553	22	1210571	2648240	396	6687,47	181	1,58	1,85	56,24	60,85
	III	5079446	2	2539723	3856034	18	214224,1	11,86	3,55	5,93	51,95	67,15
Na+	I	509,89	17	29,99	292,07	306	0,95	31,42	1,66	1,98	0,61	0,66
	III	1189,84	2	594,92	269,86	18	14,99	39,68	3,55	5,93	0,49	0,63
K+	I	4,86	17	0,29	2,95	306	0,01	29,66	1,66	1,98	0,06	0,07
	III	0,45	2	0,23	9,2	18	0,51	0,44	3,55	5,93	0,09	0,12
OSM	I	2590,31	22	117,74	1896,36	396	4,79	24,59	1,58	1,85	1,5	1,63
	III	8946,94	2	4473,47	3215,07	18	178,62	25,05	3,55	5,93	1,5	1,94
BE	I	163,33	17	9,61	82,54	306	0,27	35,62	1,66	1,98	0,32	0,35
	III	45,79	2	22,90	313,26	18	17,40	1,32	3,55	5,93	0,53	0,68
pH	I	0,06	17	0,004	0,09	306	0,0003	11	1,66	1,98	0,011	0,012
	III	0,01	2	0,005	0,11	18	0,006	1,1	3,55	5,93	0,010	0,013
GE	I	57,08	22	2,59	12,85	396	0,03	79,97	1,58	1,85	0,12	0,13
	III	23,98	2	11,99	73,25	18	4,07	2,95	3,55	5,93	0,23	0,29

Fortsetzung **Tabelle 6:**

Zweifaktorielle Varianzanalyse											Scheffé-Test	
Parameter	Faktor	QS-treat.	df	V-treat.	QS-prüf.	df	V-prüf.	F-Wert	F-kritisch		Diff.-kritisch	
									5%	1%	5%	1%
So2	I	1591,78	22	75,35	7949,85	396	20,08	3,6	1,58	1,85	3,08	3,33
	III	576,1	2	288,05	2218,82	18	123,27	2,34	3,55	5,93	1,25	1,61
Po2	I	4249,34	17	249,96	17638,18	306	57,64	4,34	1,66	1,98	4,7	5,14
	III	743,74	2	371,87	13218,07	18	734,34	0,51	3,55	5,93	3,44	4,44
Pco2	I	121,41	17	7,14	1032,77	306	3,38	2,12	1,66	1,98	1,14	1,24
	III	62,27	2	31,14	972,88	18	54,05	0,58	3,55	5,93	0,93	1,21

Erläuterungen:

- Faktor I = interexperimentelle Komponente (Vergleich der Versuchsreihen zum gleichen Meßzeitpunkt)
- Faktor III = intraexperimentelle Komponente (Vergleich der Mittelwerte innerhalb einer Versuchsreihe)
- QS-treat. = Quadratsumme der Untersuchungsgruppe
- df = Freiheitsgrade
- V.treat. = Varianz der Untersuchungsgruppe
- QS-prüf. = Prüfungsquadratsumme für die zu untersuchende Treatmentstufe
- V-prüf. = Prüfungsvarianz
- F-Wert = Quotient aus V-treat. und V-prüf.
- F-krit. = Vergleichswert für die F-Verteilung auf dem entsprechenden Signifikanzniveau der Tabelle entnommen
- Diff.-krit. = kritische Differenz nach Scheffé, berechnet für den Einzelwertvergleich auf dem entsprechenden Signifikanzniveau

Anmerkung: Bei Überschreitung der kritischen Vergleichswerte aus Tabelle (F-krit.) bzw. nach Berechnung (Diff.-krit. nach Scheffé) kann die Unterschiedlichkeit der zu untersuchenden Mittelwertgruppen als signifikant auf dem entsprechenden Niveau bezeichnet werden.

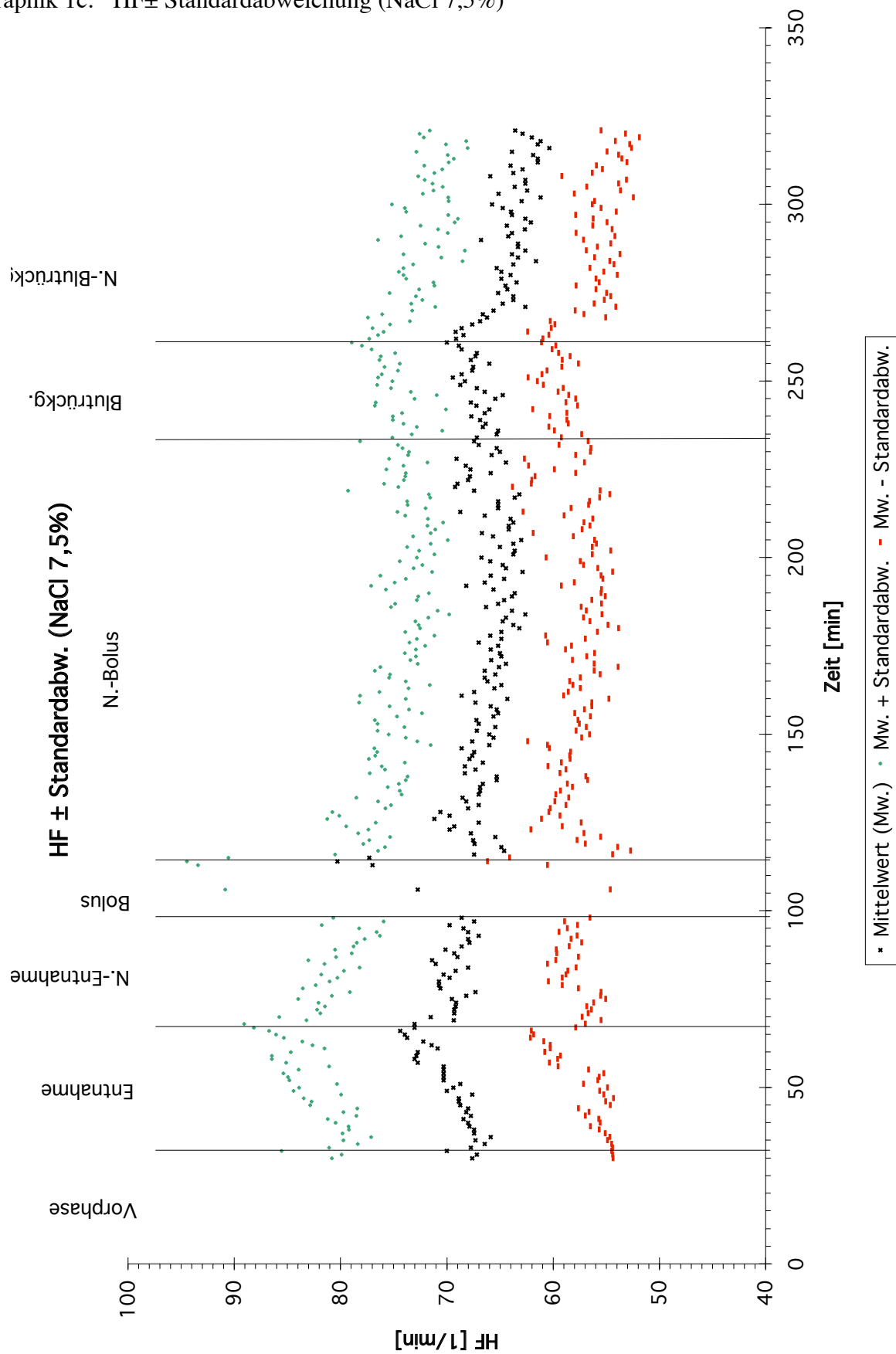
4.2 Mittelwertgraphik \pm Standardabweichung (Übersicht):

Graphik 1c:	HF \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-39
Graphik 1d:	HF \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-40
Graphik 1e:	HF \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-41
Graphik 2c:	HZV \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-42
Graphik 2d:	HZV \pm Standardabweichung (R.Lactat)	->Seite III-43
Graphik 2e:	HZV \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-44
Graphik 3c:	SV \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-45
Graphik 3d:	SV \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-46
Graphik 3e:	SV \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-47
Graphik 4c:	ZVD \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-48
Graphik 4d:	ZVD \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-49
Graphik 4e:	ZVD \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-50
Graphik 5g:	RRsyst. \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-51
Graphik 5h:	RRsyst. \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-52
Graphik 5i:	RRsyst. \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-53
Graphik 5j:	RRdiast. \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-54
Graphik 5k:	RRdiast. \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-55
Graphik 5l:	RRdiast. \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-56
Graphik 5m:	RRm. \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-57
Graphik 5n:	RRm. \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-58
Graphik 5o:	RRm. \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-59
Graphik 6c:	+PV% \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-60
Graphik 6d:	+PV% \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-61
Graphik 6e:	+PV% \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-62
Graphik 7a:	Hb \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-63
Graphik 7b:	Hb \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-64
Graphik 7c:	Hb \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-65
Graphik 8a:	Hkt \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-66
Graphik 8b:	Hkt \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-67
Graphik 8c:	Hkt \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-68
Graphik 9c:	Na+ \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-69
Graphik 9d:	Na+ \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-70
Graphik 9e:	Na+ \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-71
Graphik 10c:	K+ \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-72
Graphik 10d:	K+ \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-73
Graphik 10e:	K+ \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-74

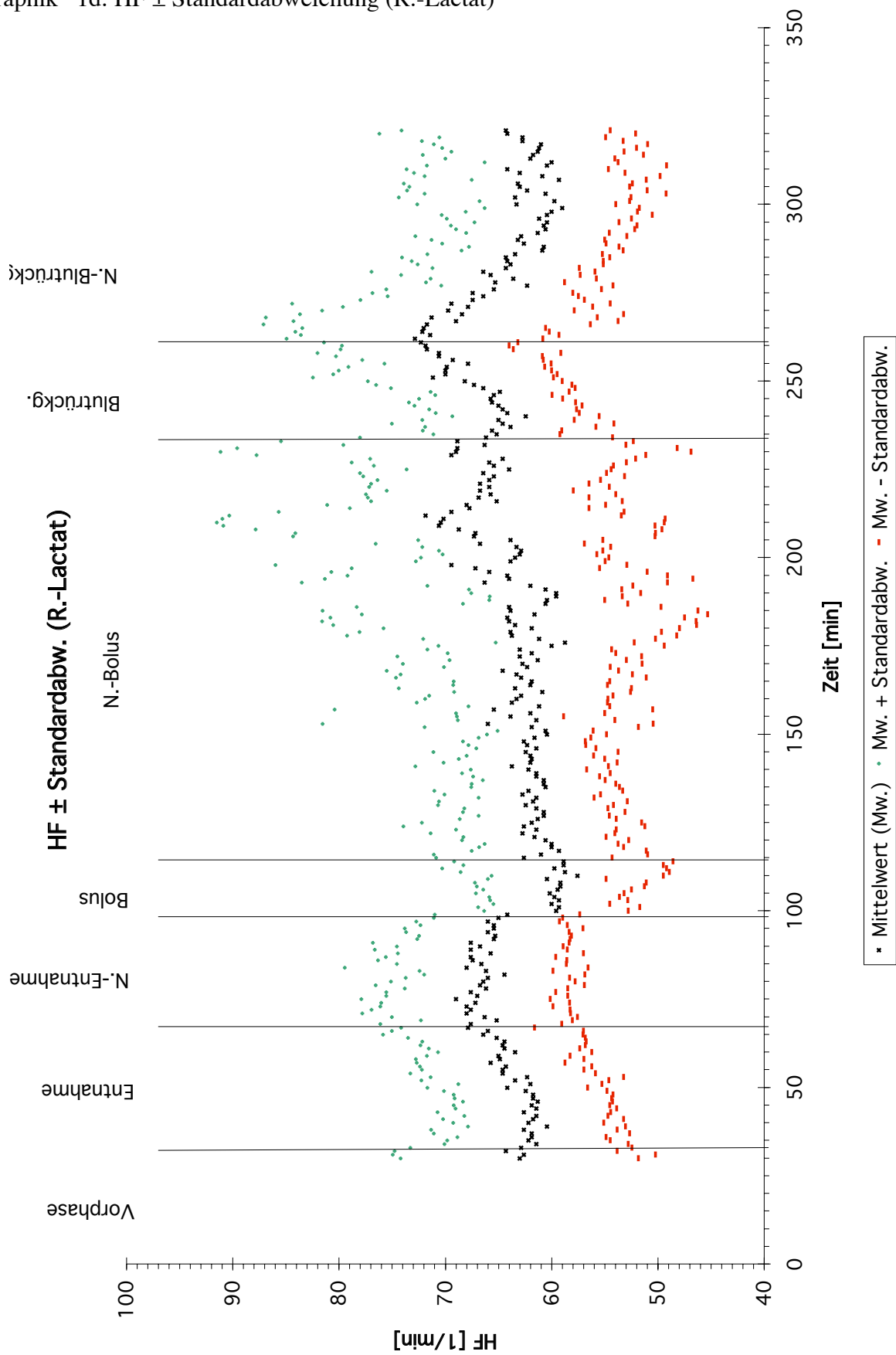
Fortsetzung Graphik Standardabweichung (Übersicht)

Graphik 11a: OSM \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-75
Graphik 11b: OSM \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-76
Graphik 11c: OSM \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-77
Graphik 12a: BE \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-78
Graphik 12b: BE \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-79
Graphik 12c: BE \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-80
Graphik 13a: pH \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-81
Graphik 13b: pH \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-82
Graphik 13c: pH \pm Standardabweichung NaCl+PE)	->Seite III-83
Graphik 14c: GE \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-84
Graphik 14d: GE \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-85
Graphik 14e: GE \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-86
Graphik 15a: SO ₂ \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-87
Graphik 15b: SO ₂ \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-88
Graphik 15c: SO ₂ \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-89
Graphik 16a: PO ₂ \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-90
Graphik 16b: PO ₂ \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-91
Graphik 16c: PO ₂ \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-92
Graphik 17a: PCO ₂ \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)	->Seite III-93
Graphik 17b: PCO ₂ \pm Standardabweichung (R.-Lactat)	->Seite III-94
Graphik 17c: PCO ₂ \pm Standardabweichung (NaCl+PE)	->Seite III-95

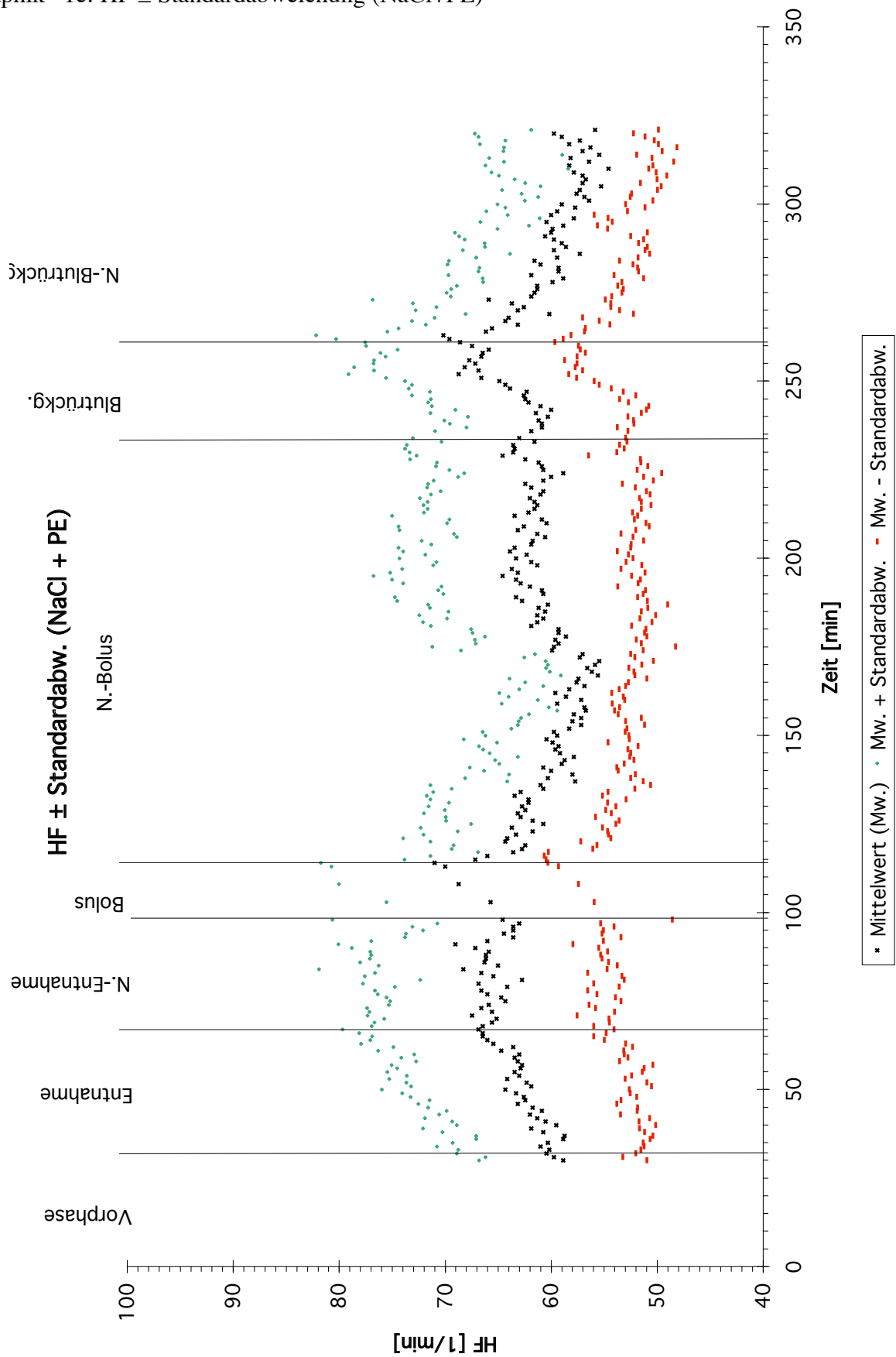
Graphik 1c: HF± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



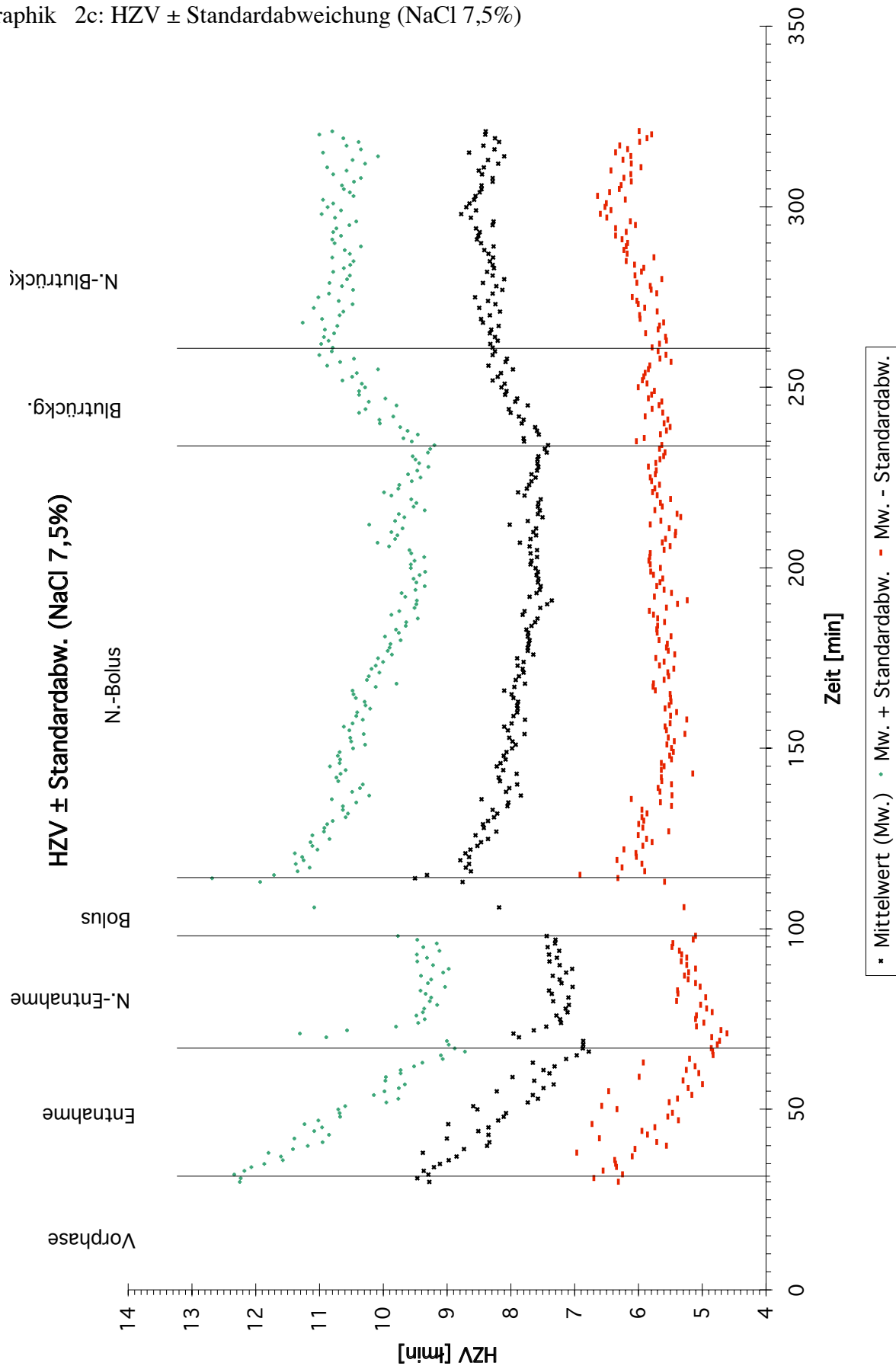
Graphik 1d: HF \pm Standardabweichung (R.-Lactat)



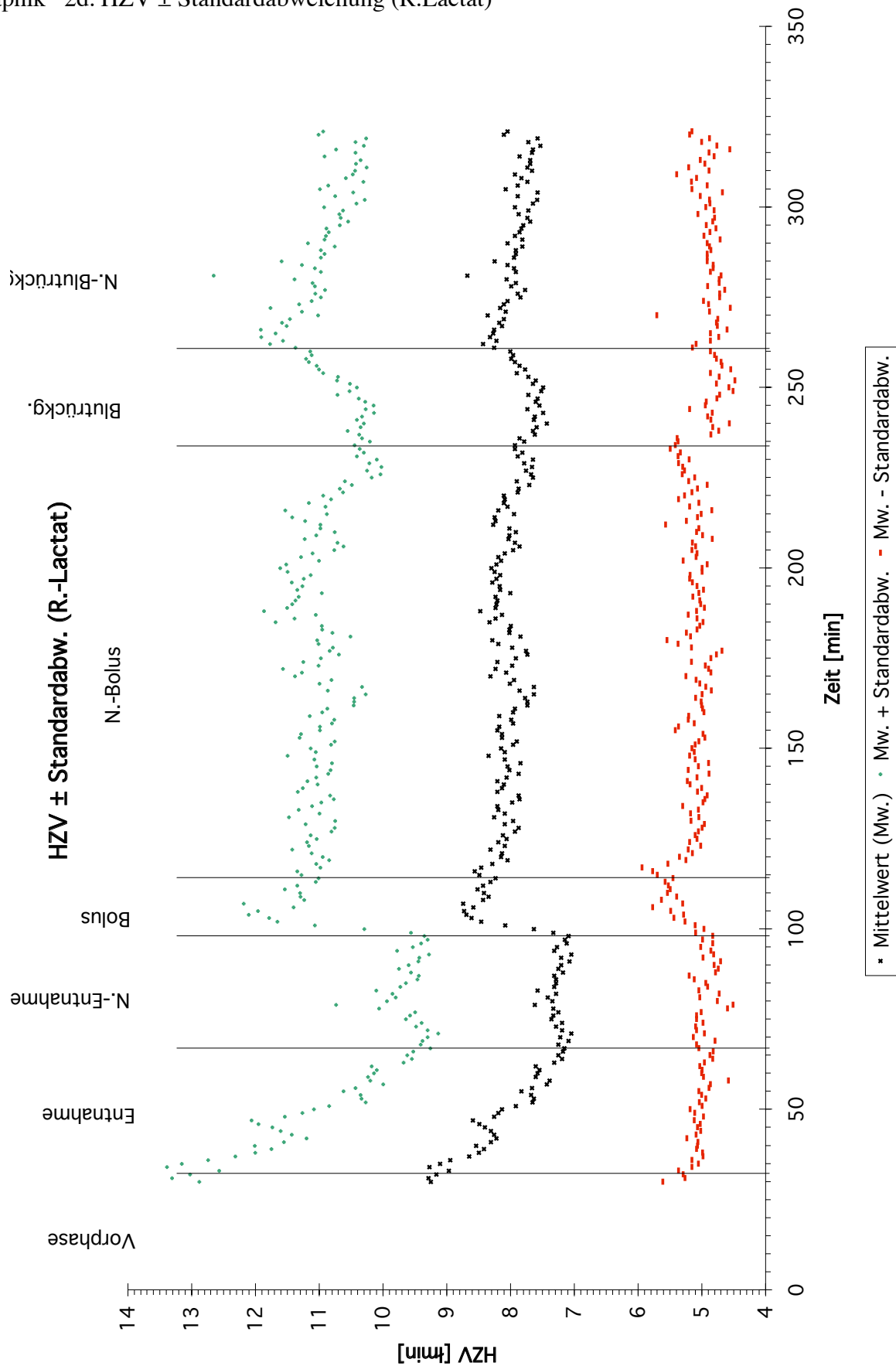
Graphik 1e: HF \pm Standardabweichung (NaCl+PE)



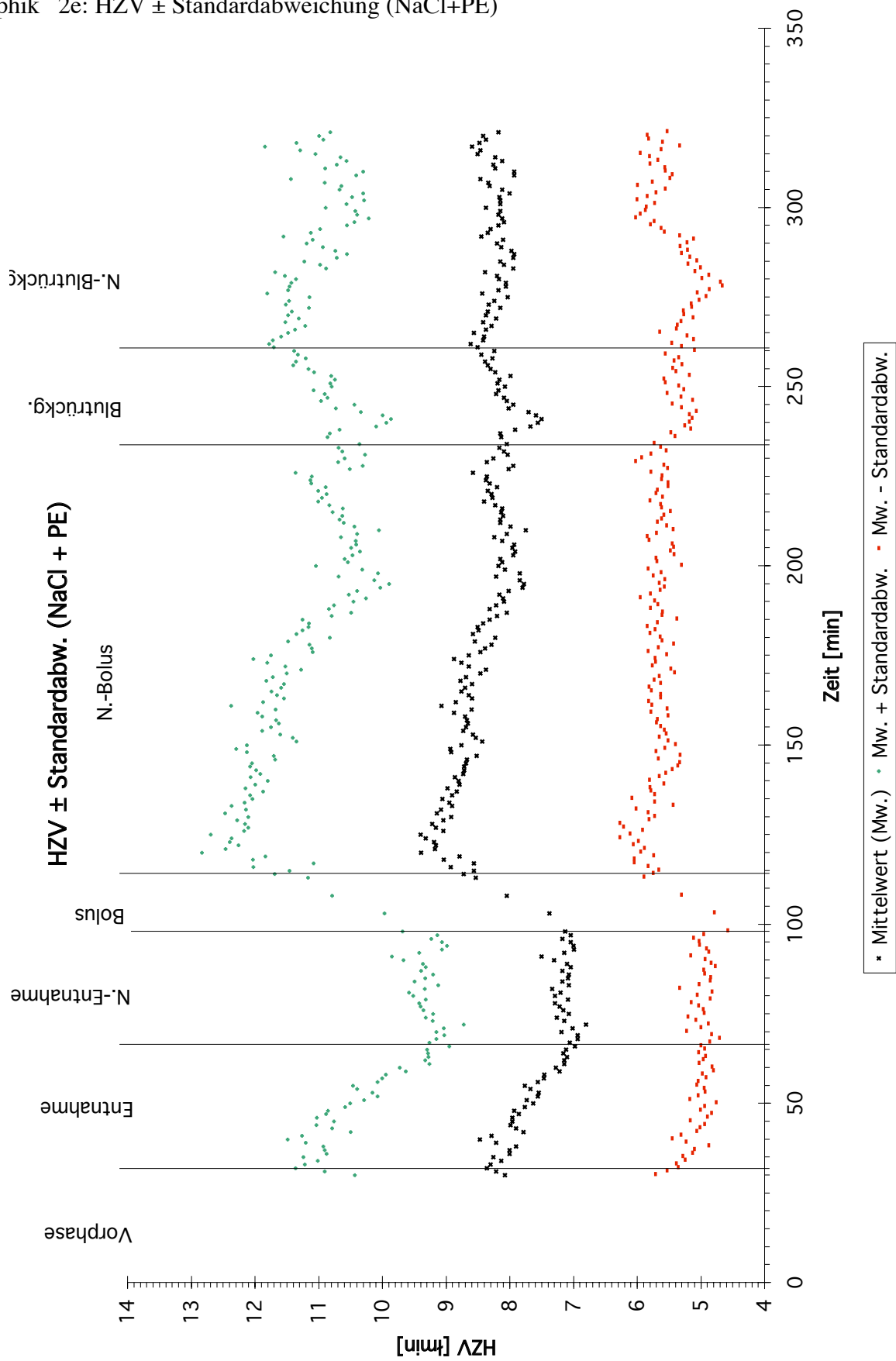
Graphik 2c: HZV \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



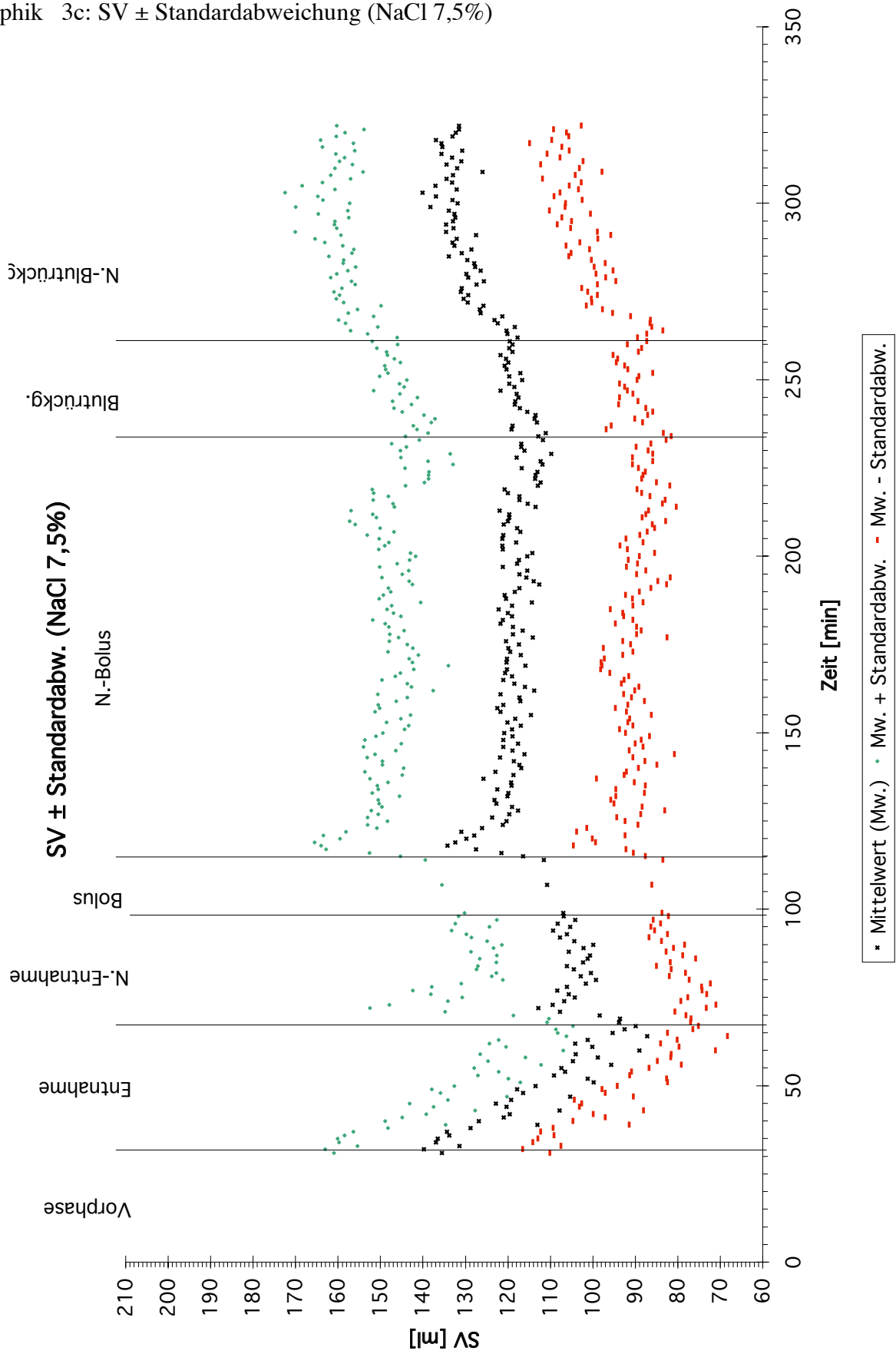
Graphik 2d: HZV \pm Standardabweichung (R.Lactat)



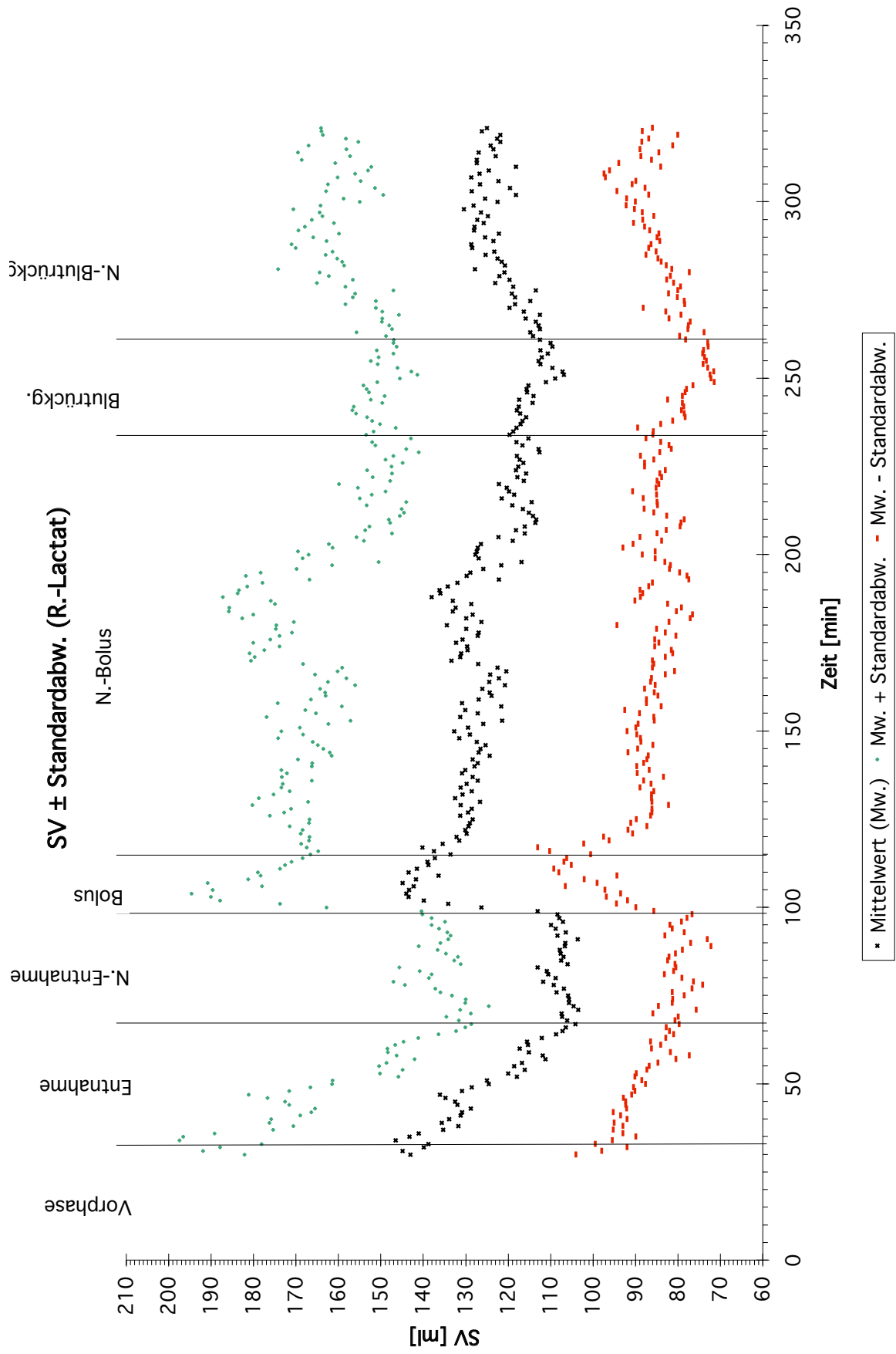
Graphik 2e: $HZV \pm$ Standardabweichung (NaCl+PE)



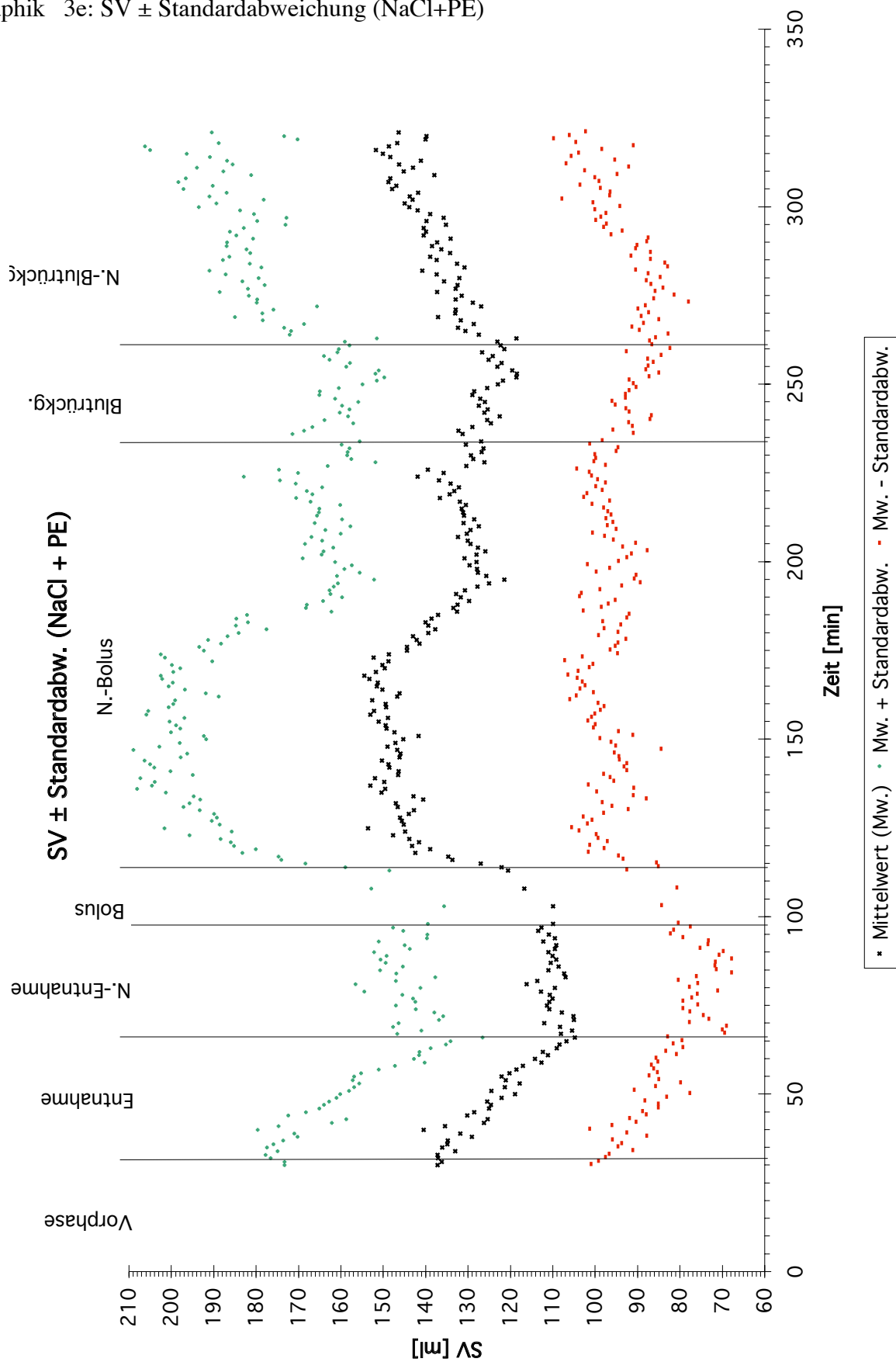
Graphik 3c: SV \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



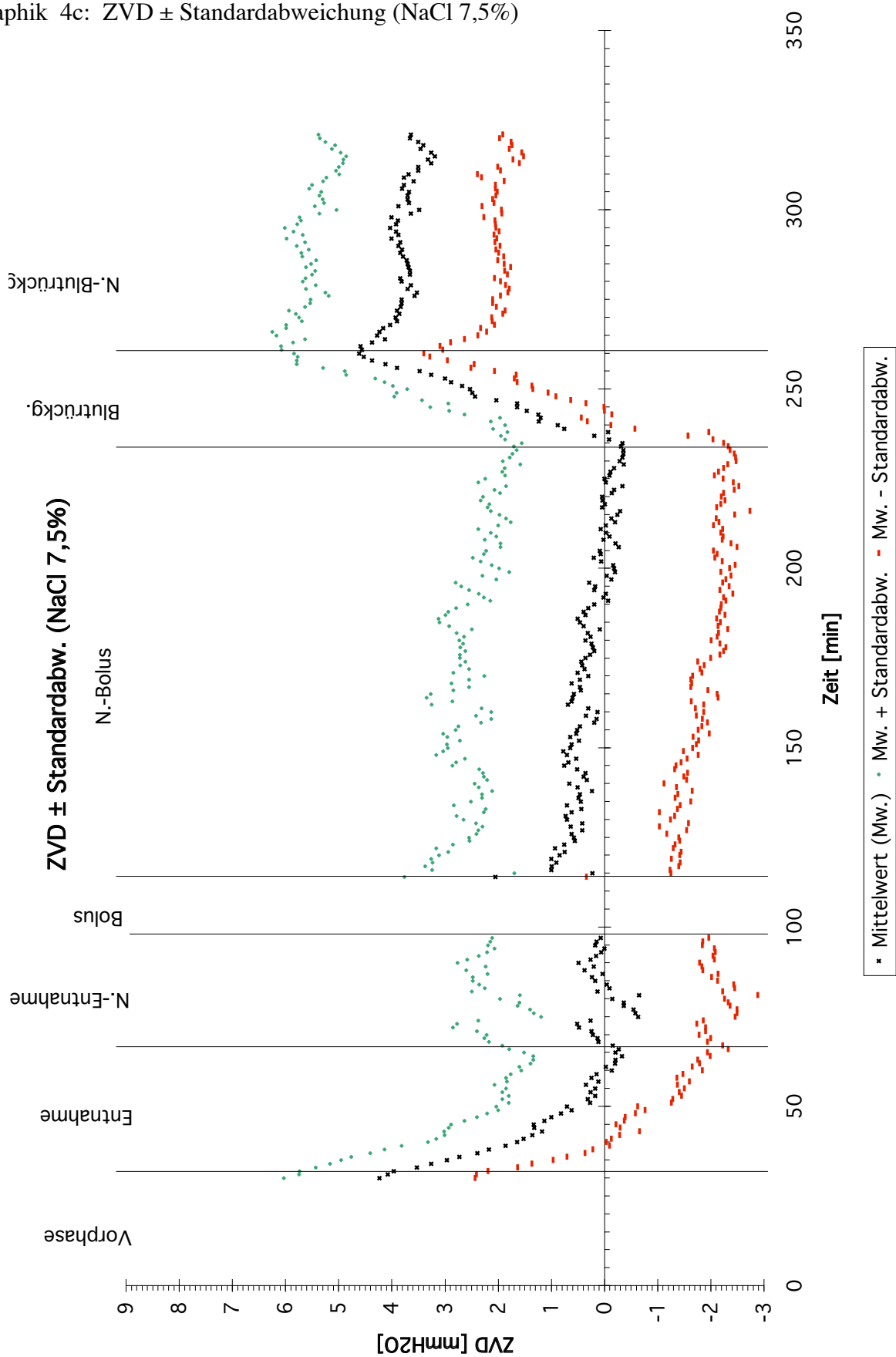
Graphik 3d: SV \pm Standardabweichung (R.-Lactat)



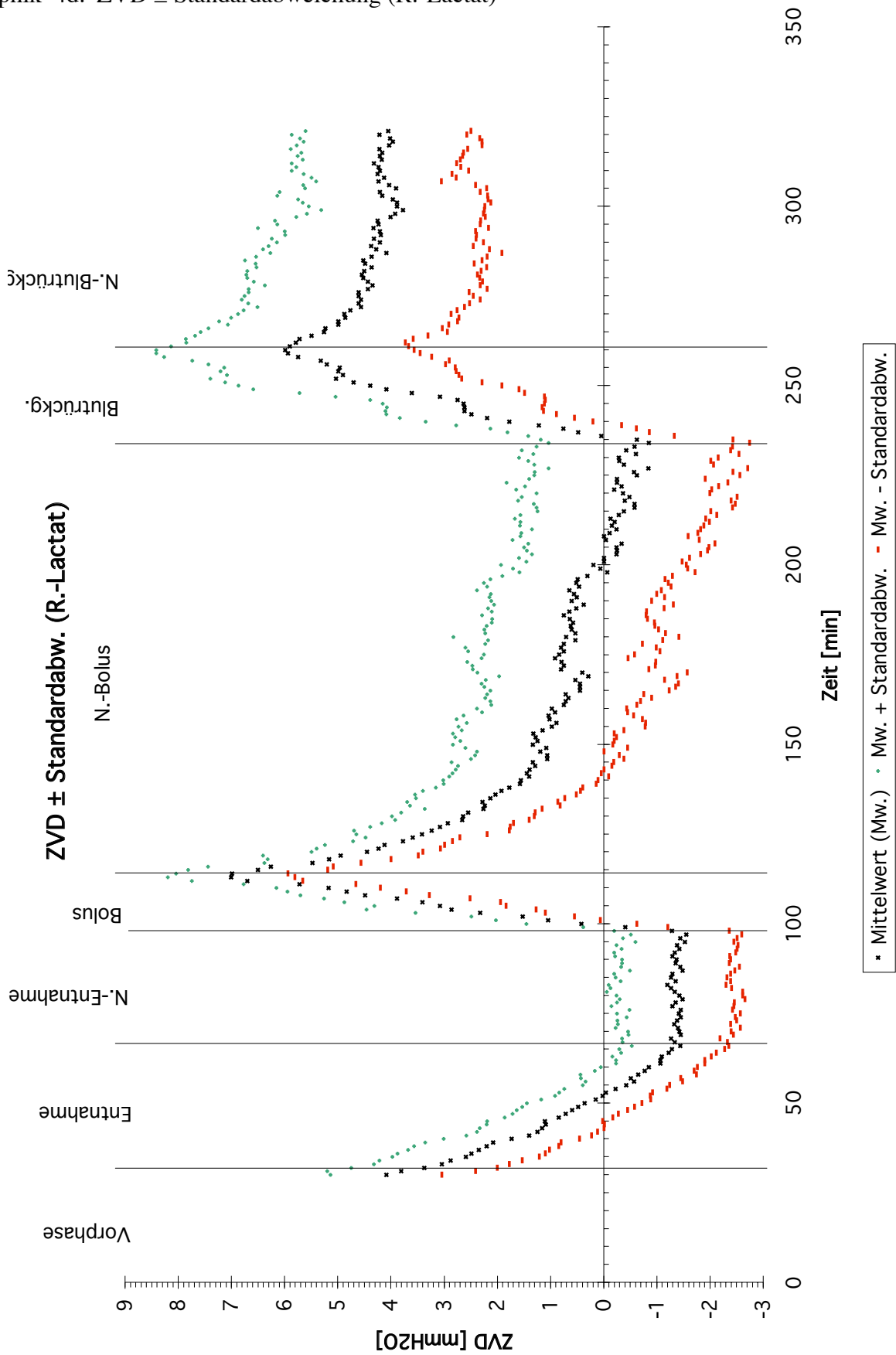
Graphik 3e: SV \pm Standardabweichung (NaCl+PE)



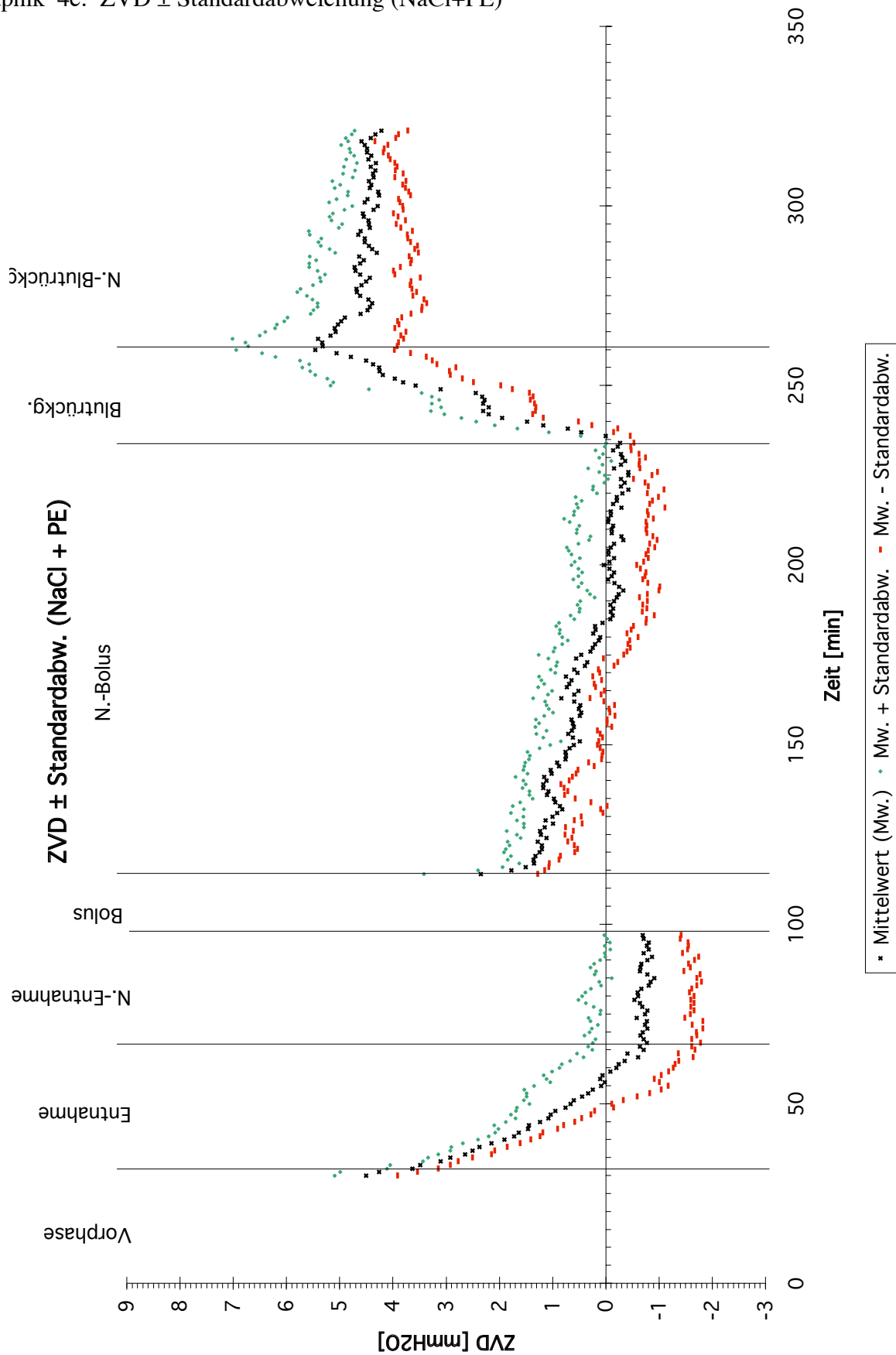
Graphik 4c: ZVD \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



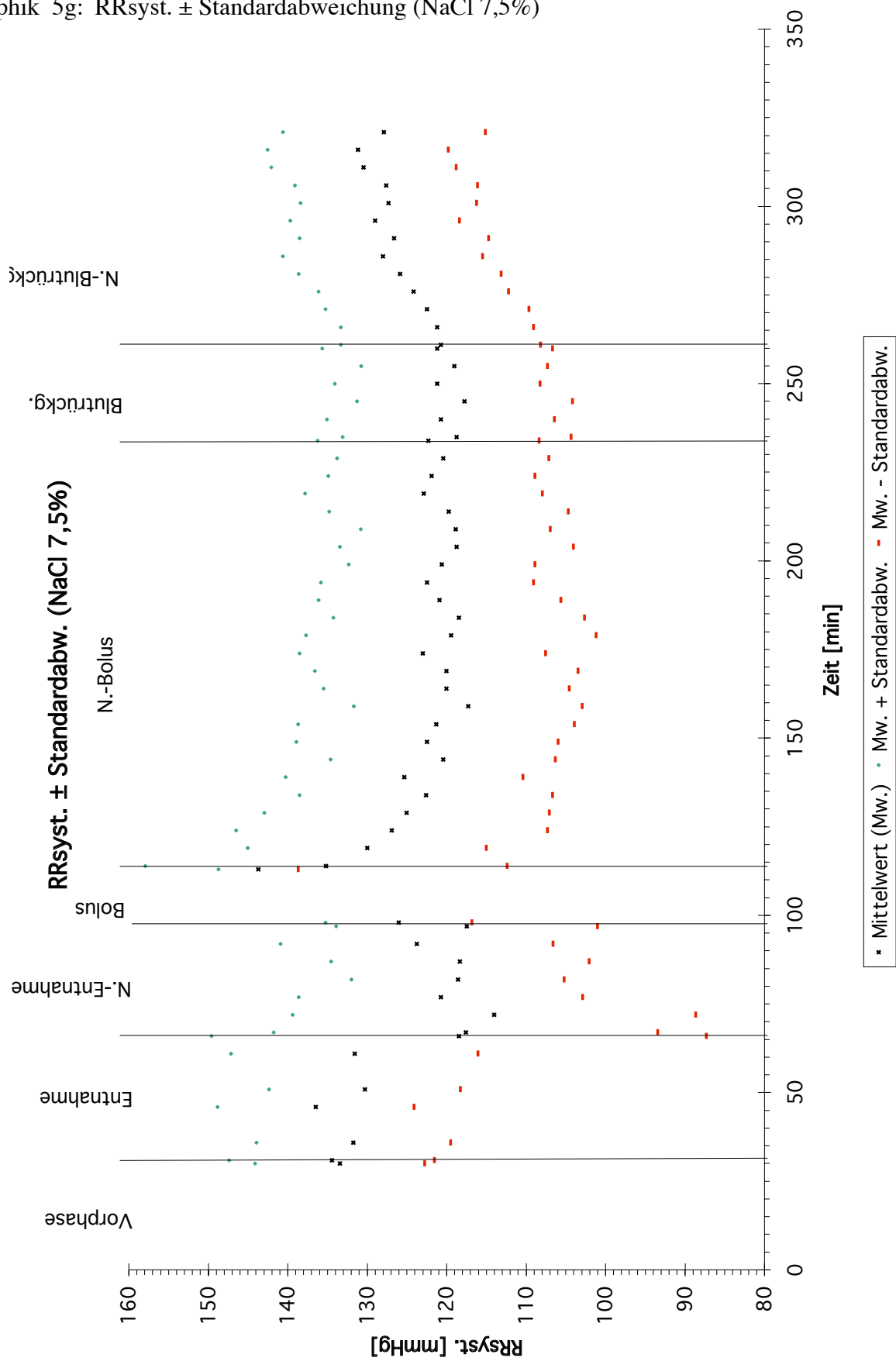
Graphik 4d: ZVD ± Standardabweichung (R.-Lactat)



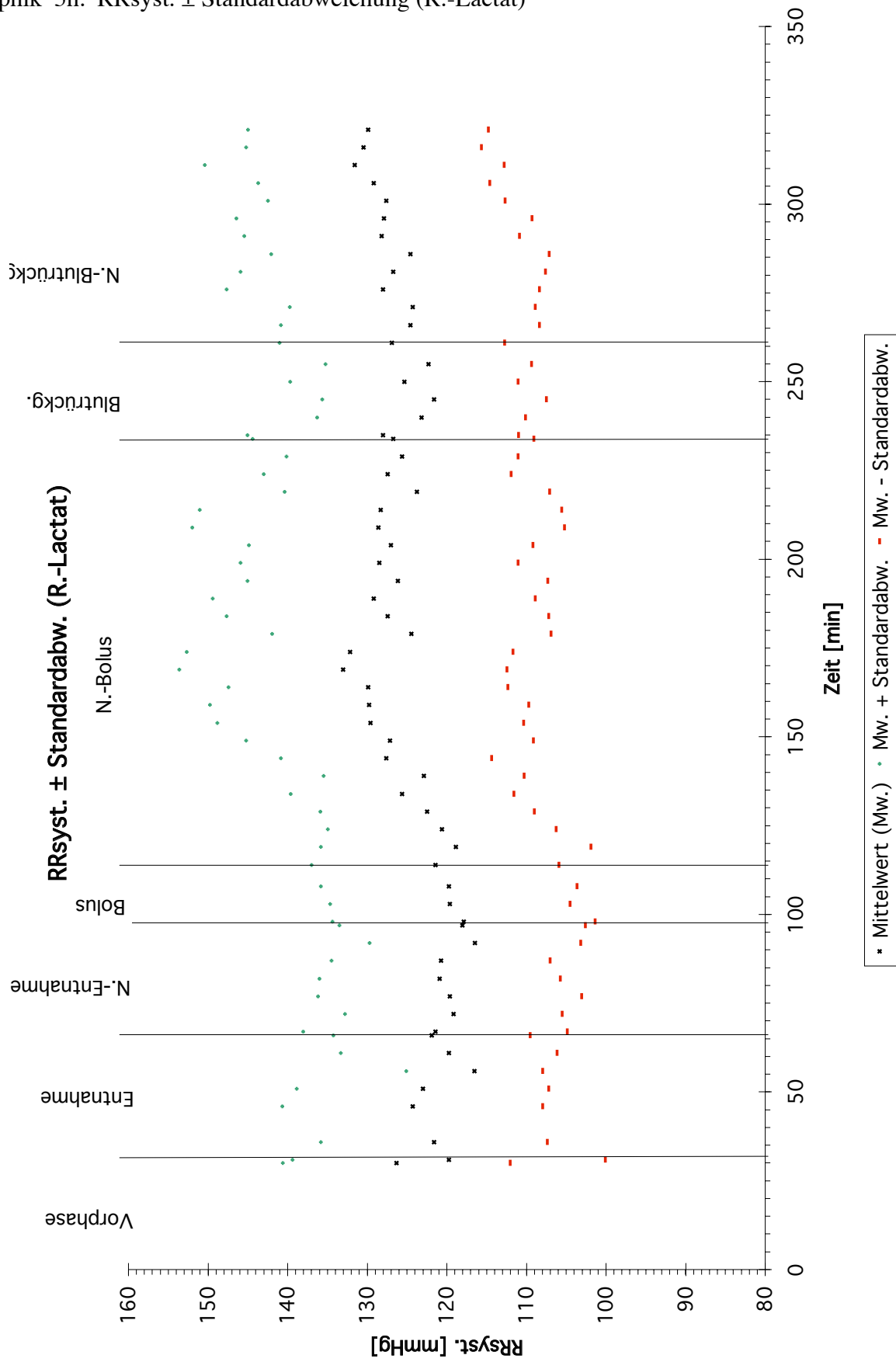
Graphik 4e: ZVD ± Standardabweichung (NaCl+PE)



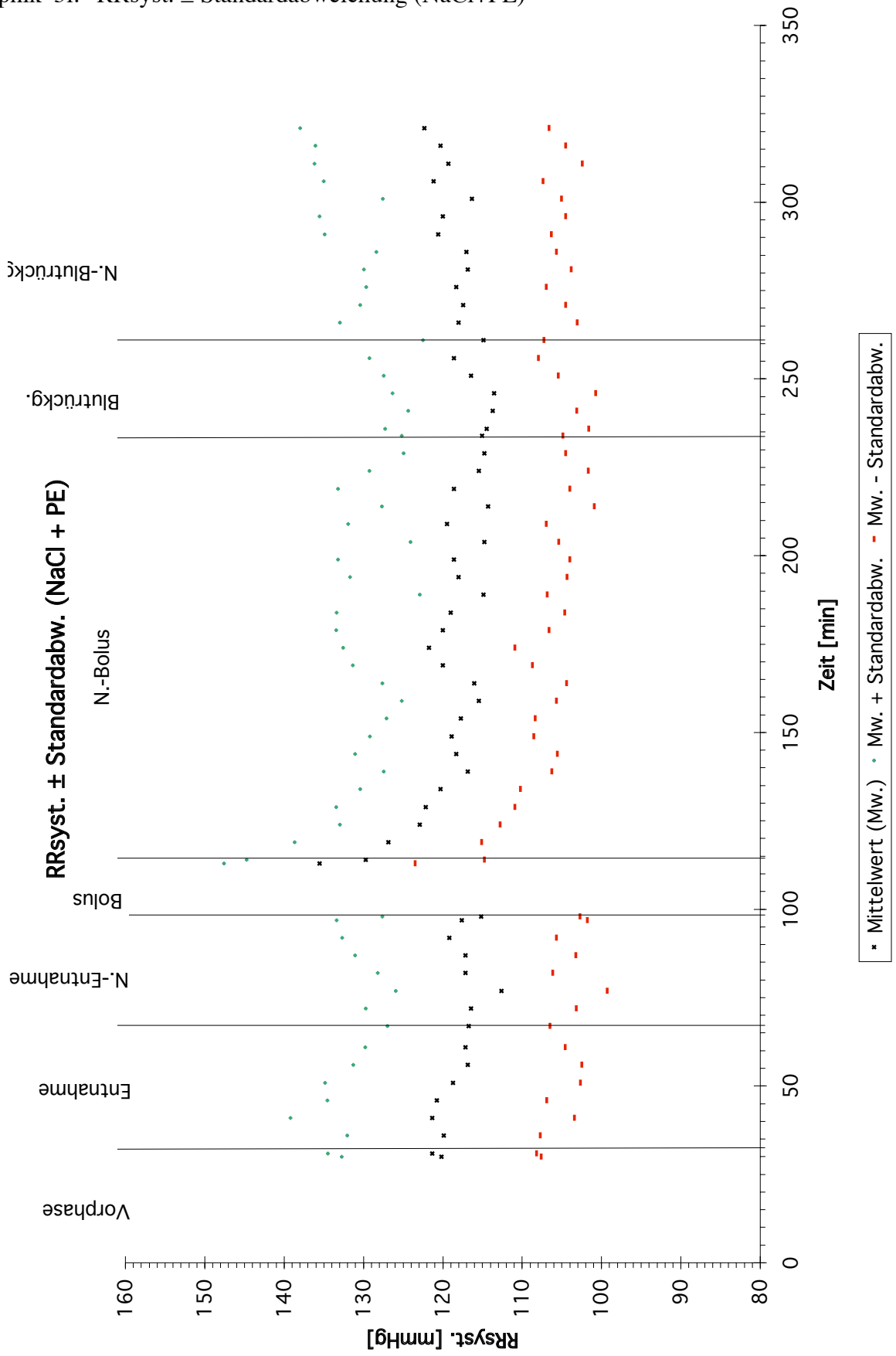
Graphik 5g: RRsystem. \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



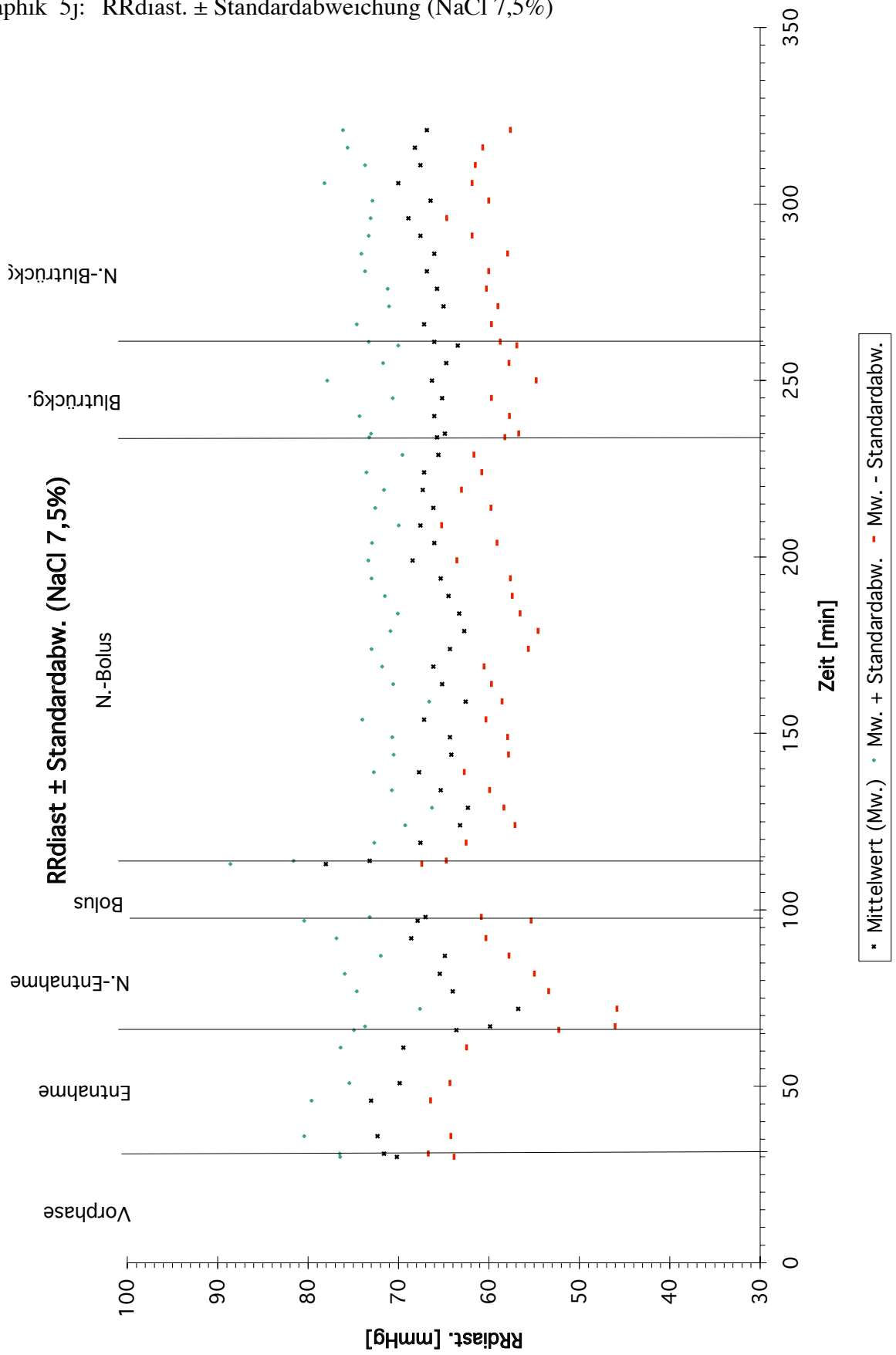
Graphik 5h: RRsystem ± Standardabweichung (R.-Lactat)



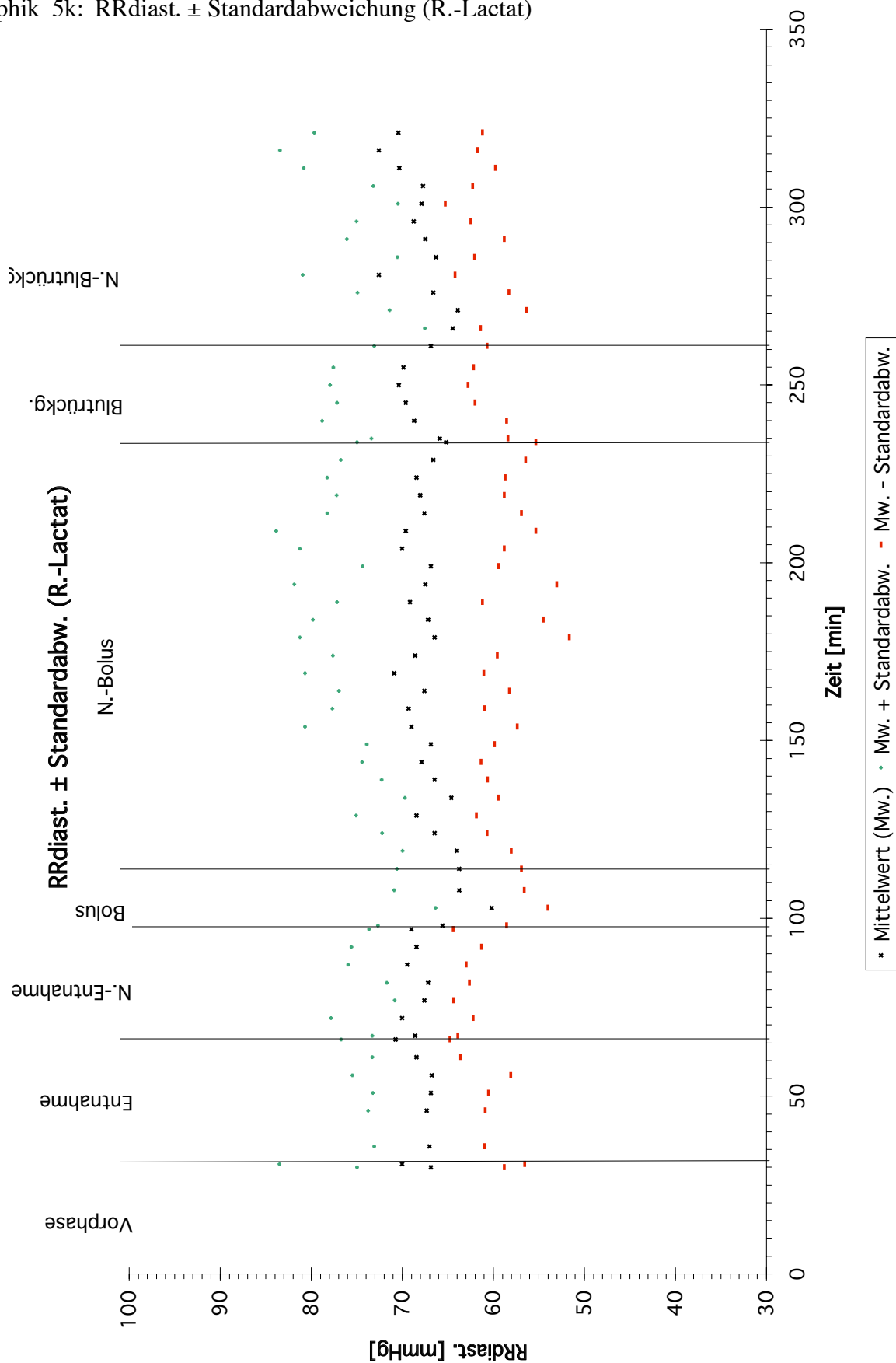
Graphik 5i: RR_{syst.} ± Standardabweichung (NaCl+PE)



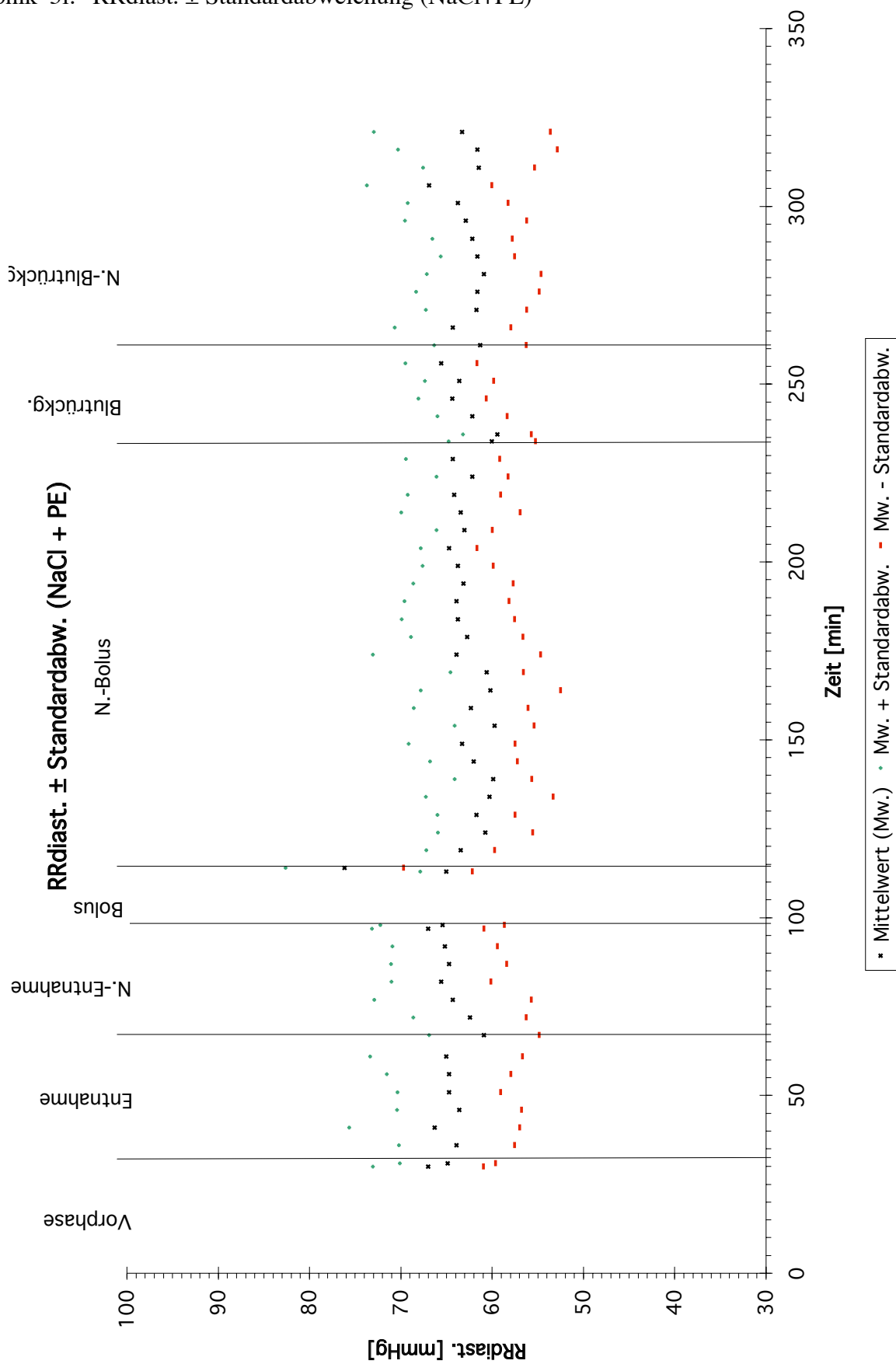
Graphik 5j: RRdiast. \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



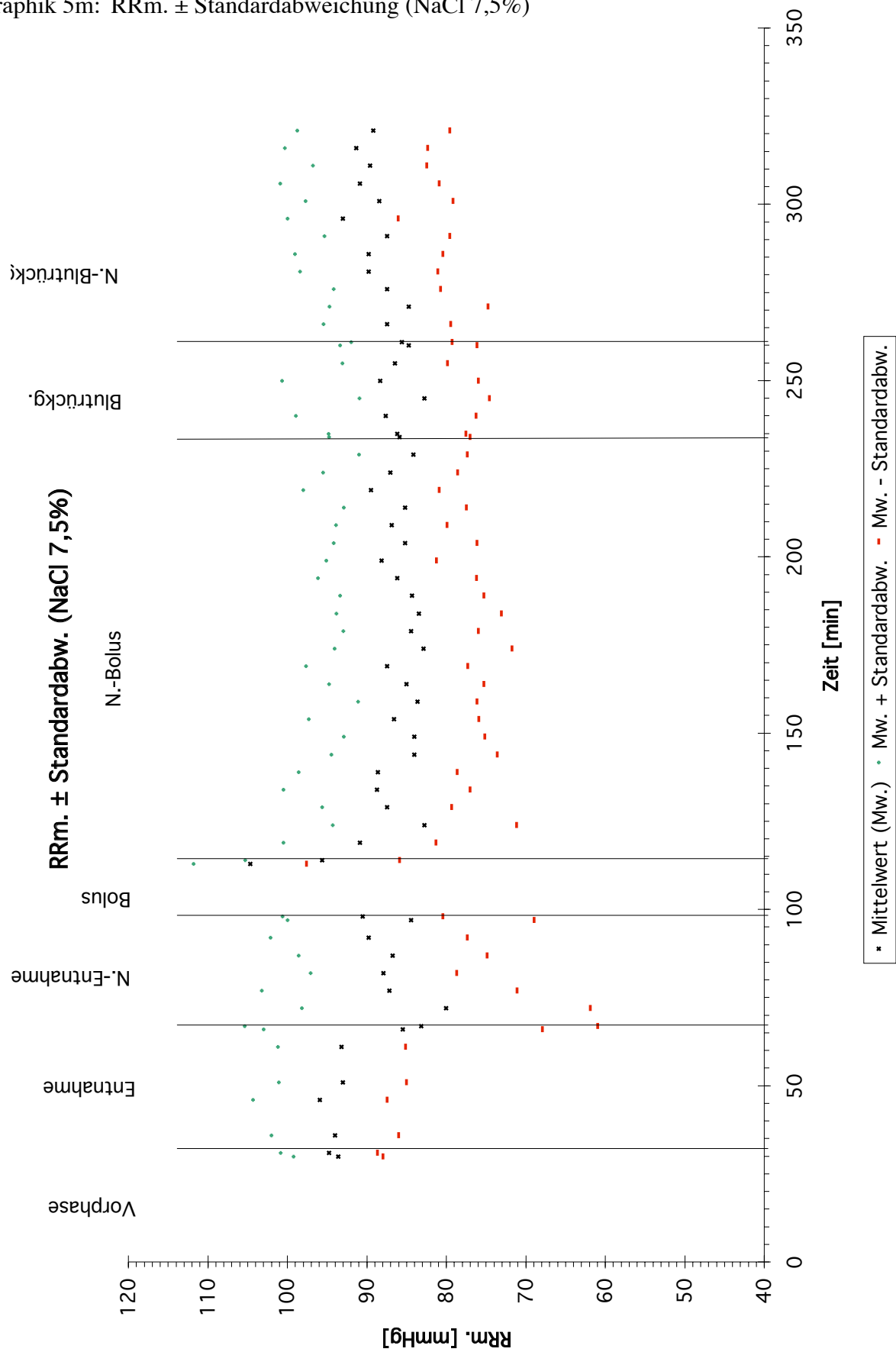
Graphik 5k: RRdiast. \pm Standardabweichung (R.-Lactat)



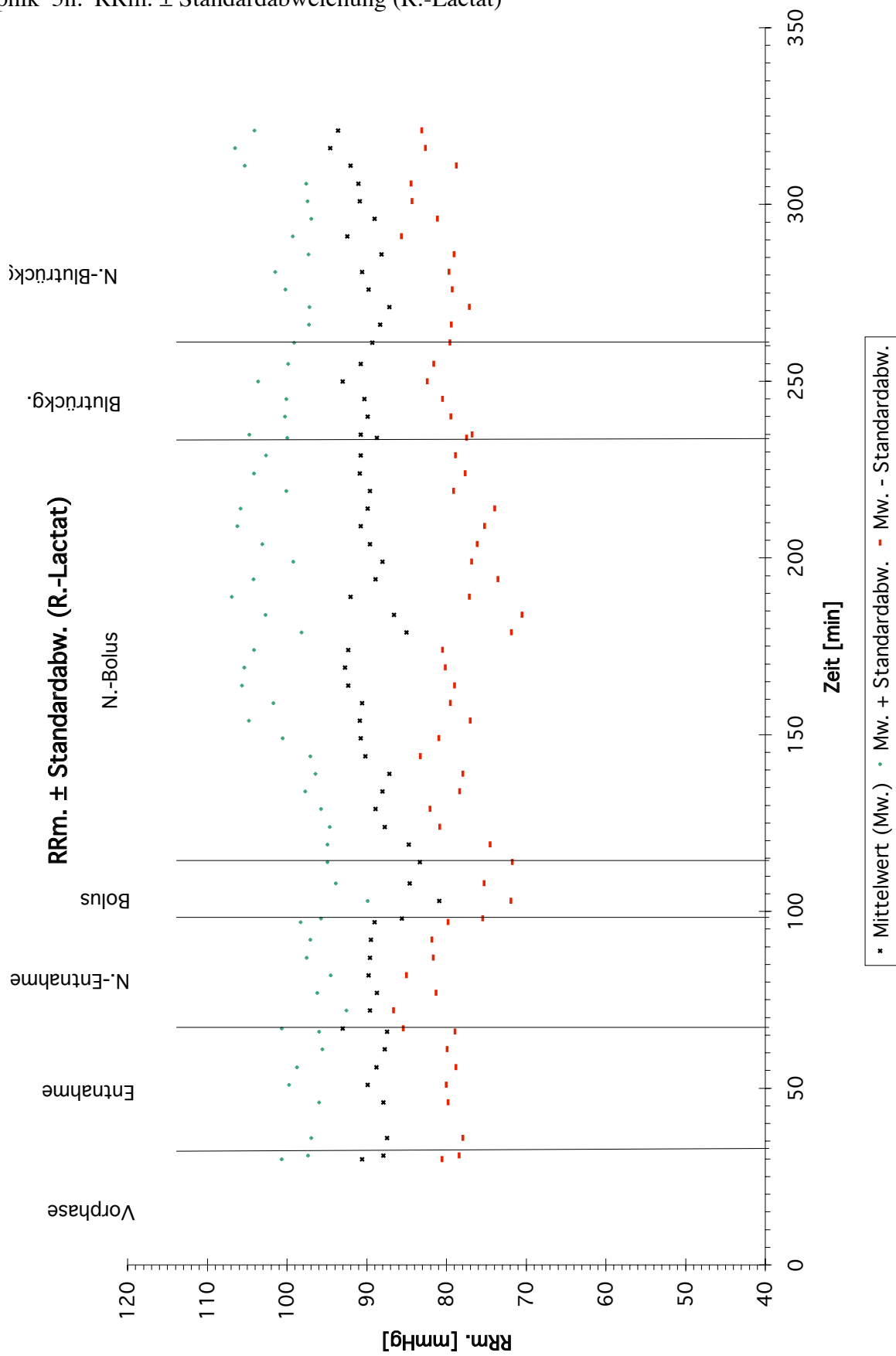
Graphik 51: RRdiast. \pm Standardabweichung (NaCl+PE)



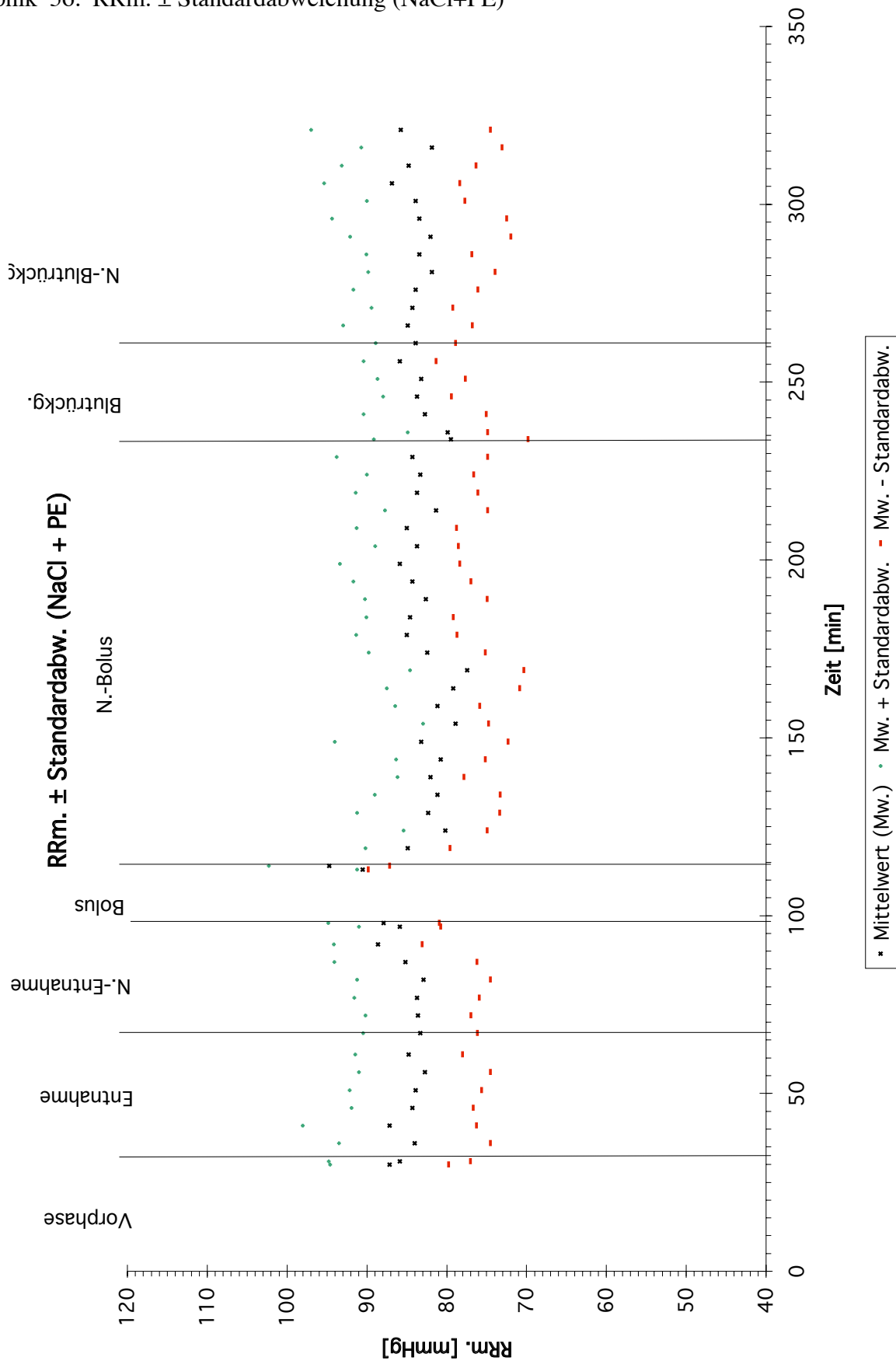
Graphik 5m: RRm. \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



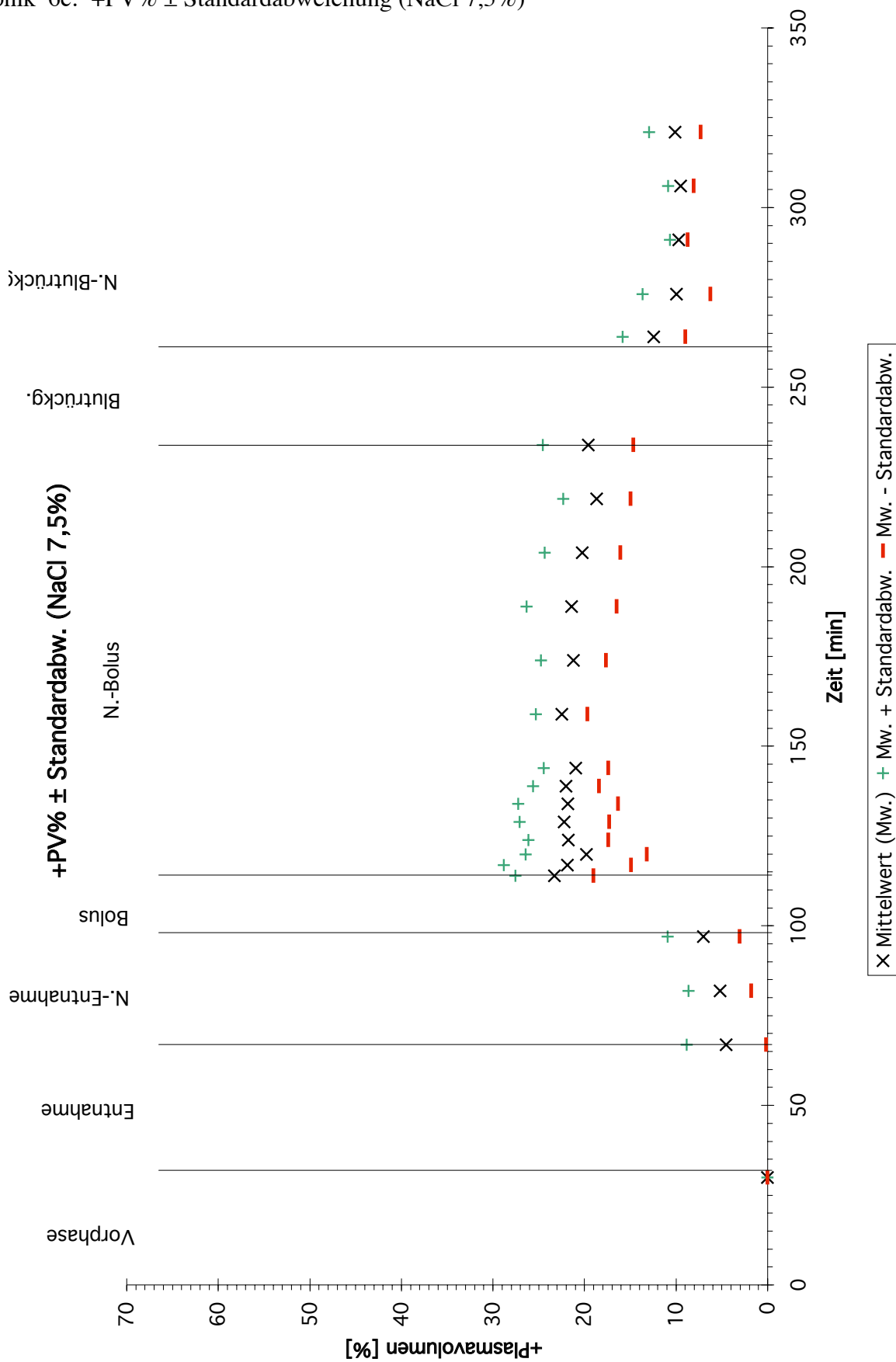
Graphik 5n: RRm. ± Standardabweichung (R.-Lactat)



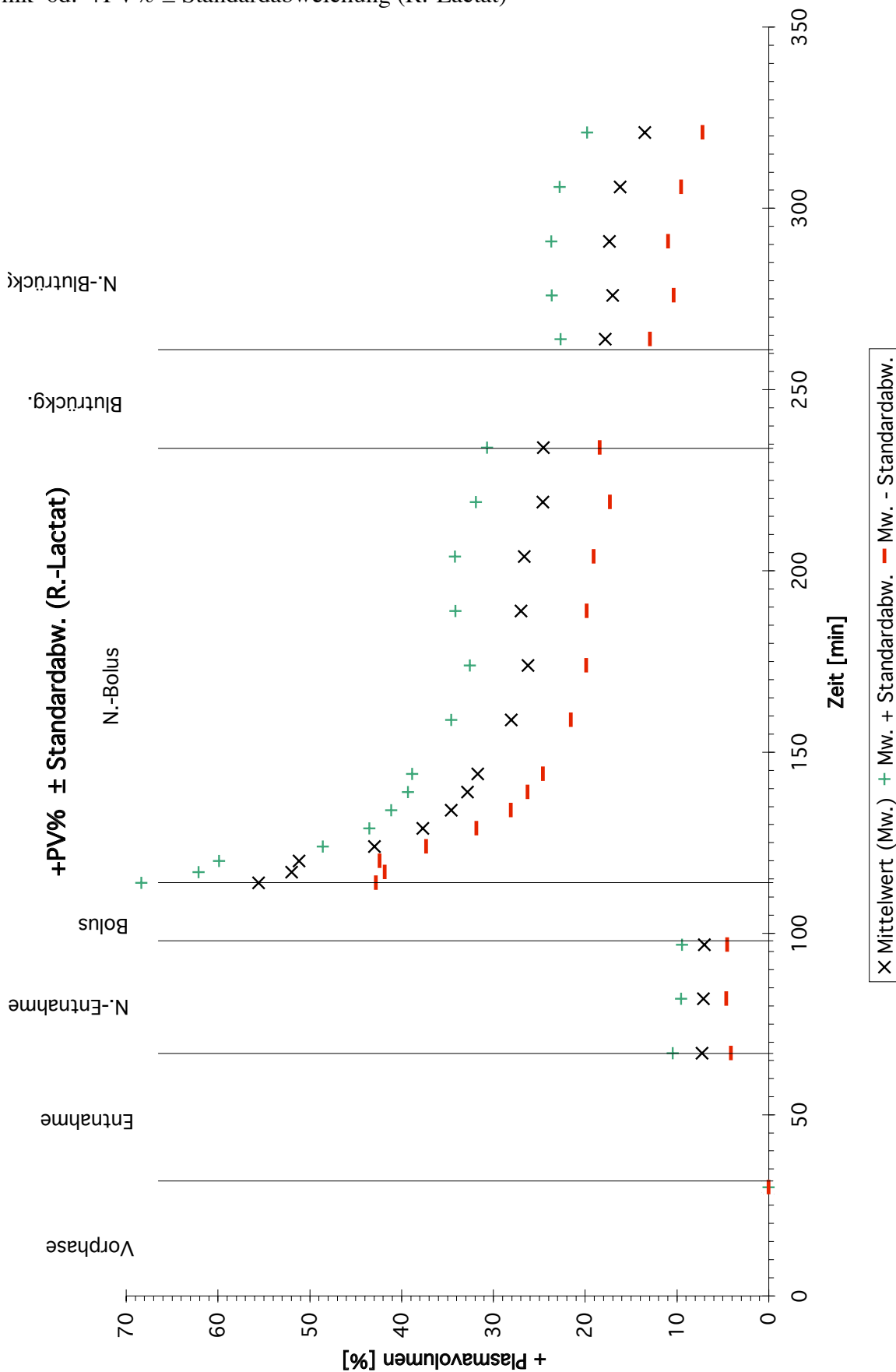
Graphik 5o: RRm. ± Standardabweichung (NaCl+PE)



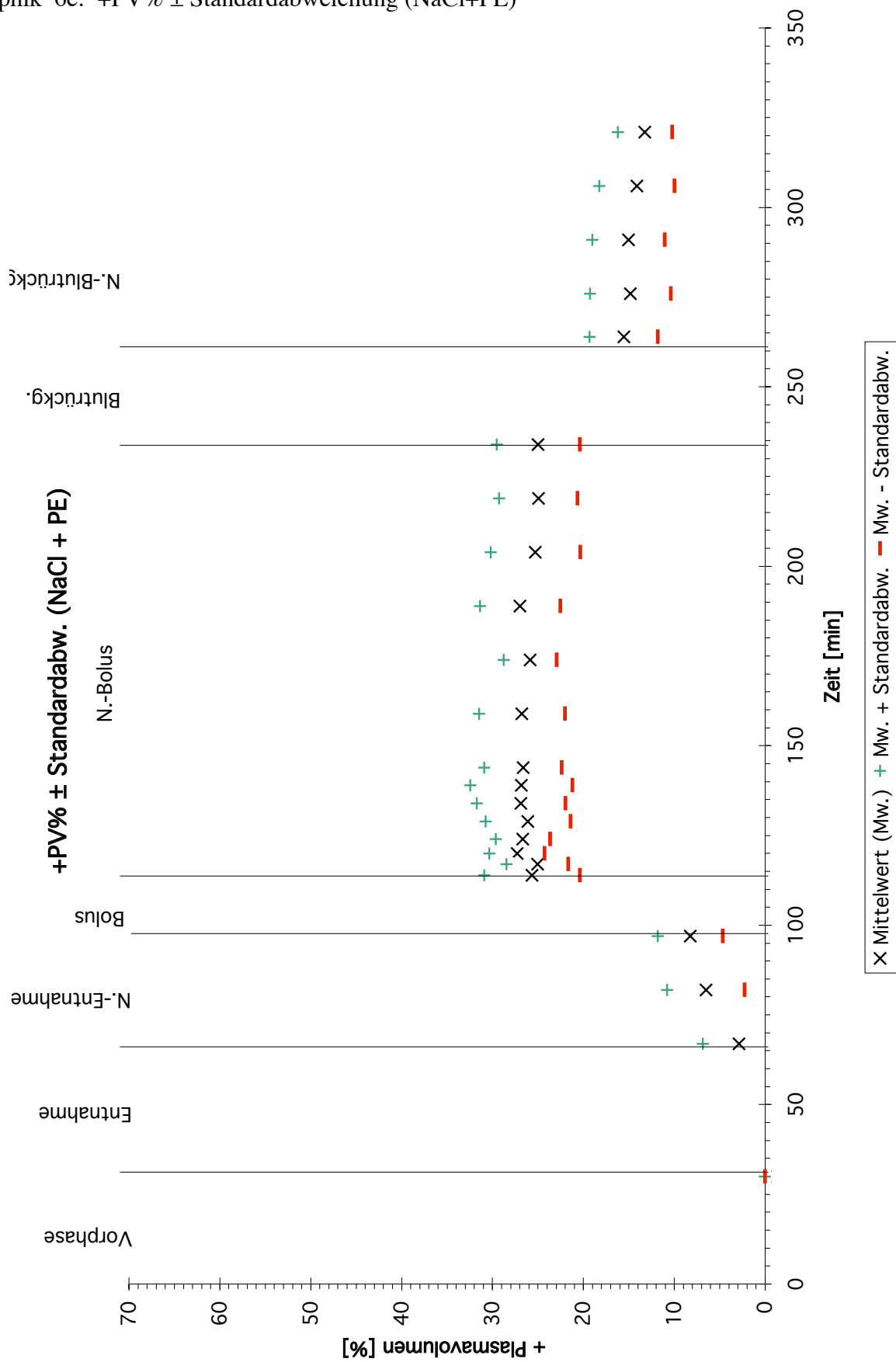
Graphik 6c: +PV% ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



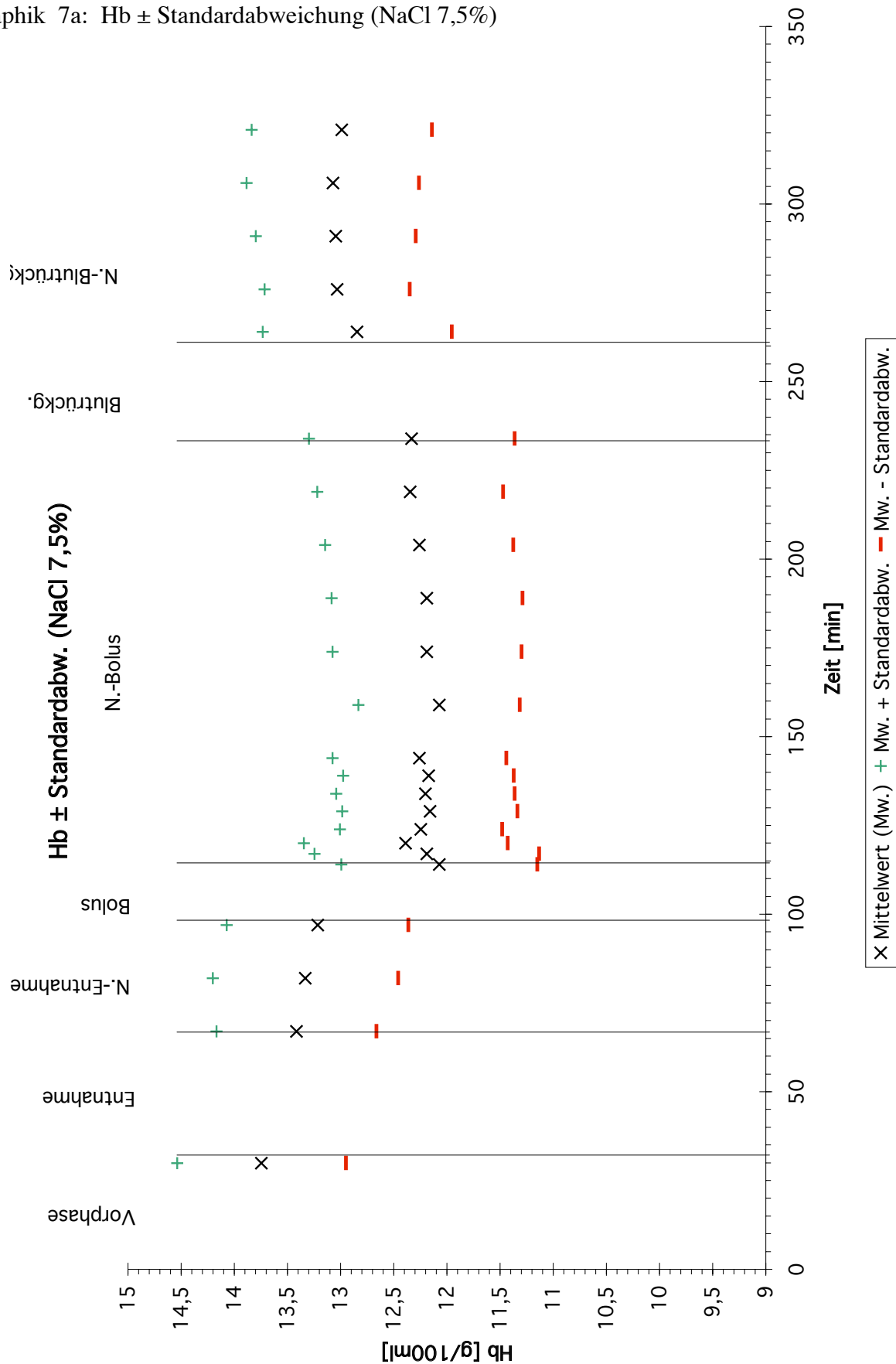
Graphik 6d: +PV% ± Standardabweichung (R.-Lactat)



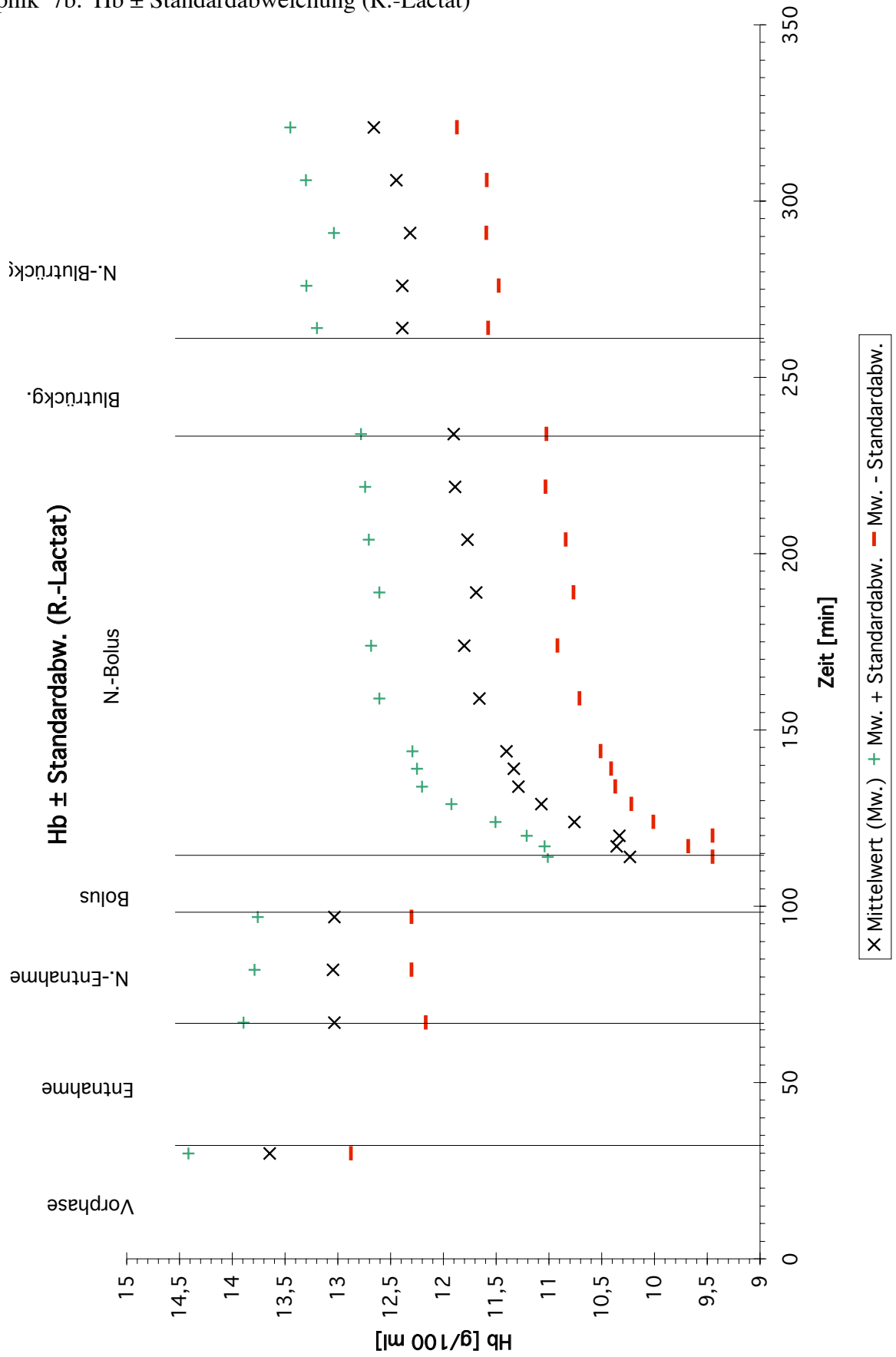
Graphik 6e: +PV% ± Standardabweichung (NaCl+PE)



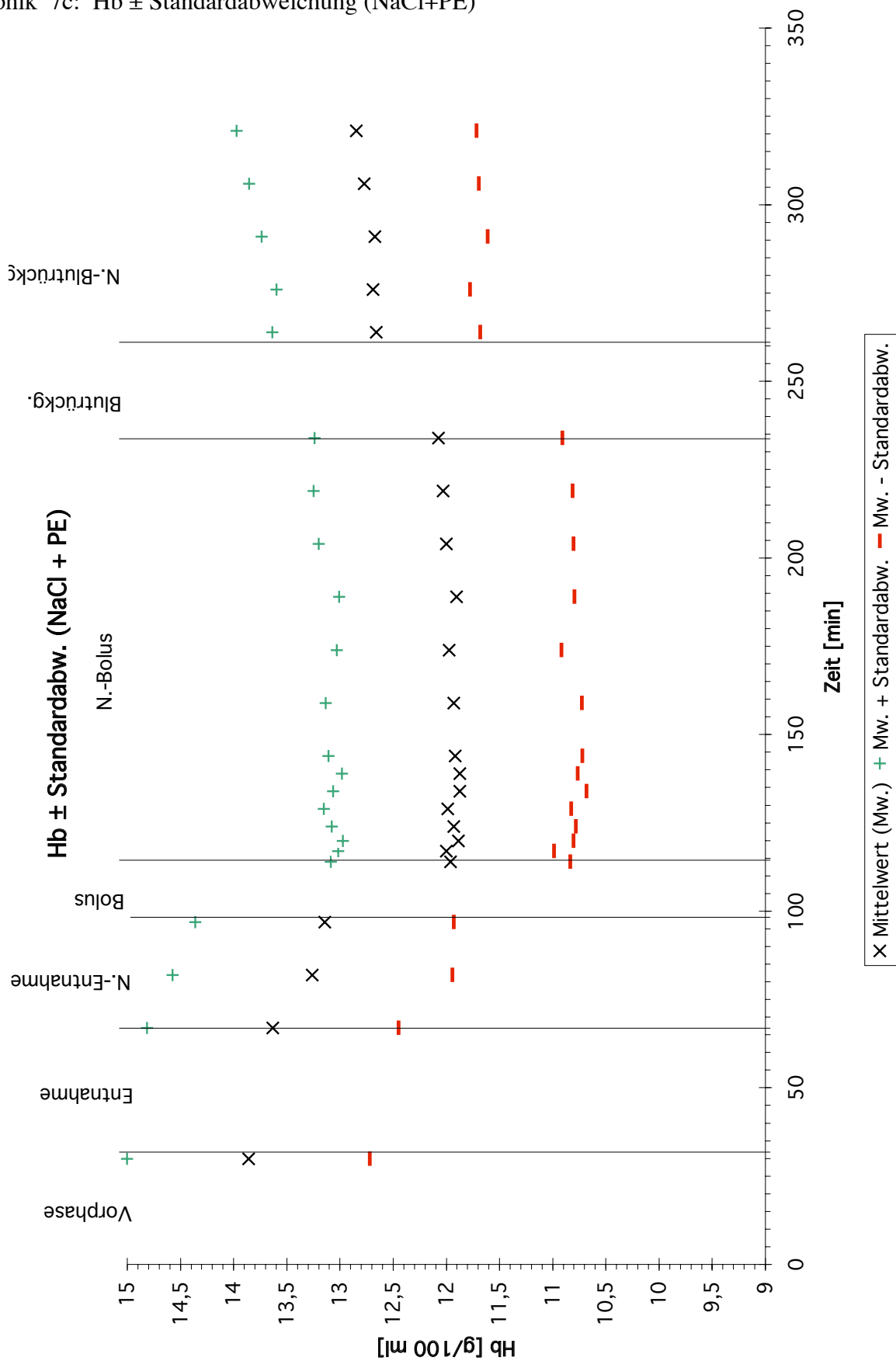
Graphik 7a: Hb ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



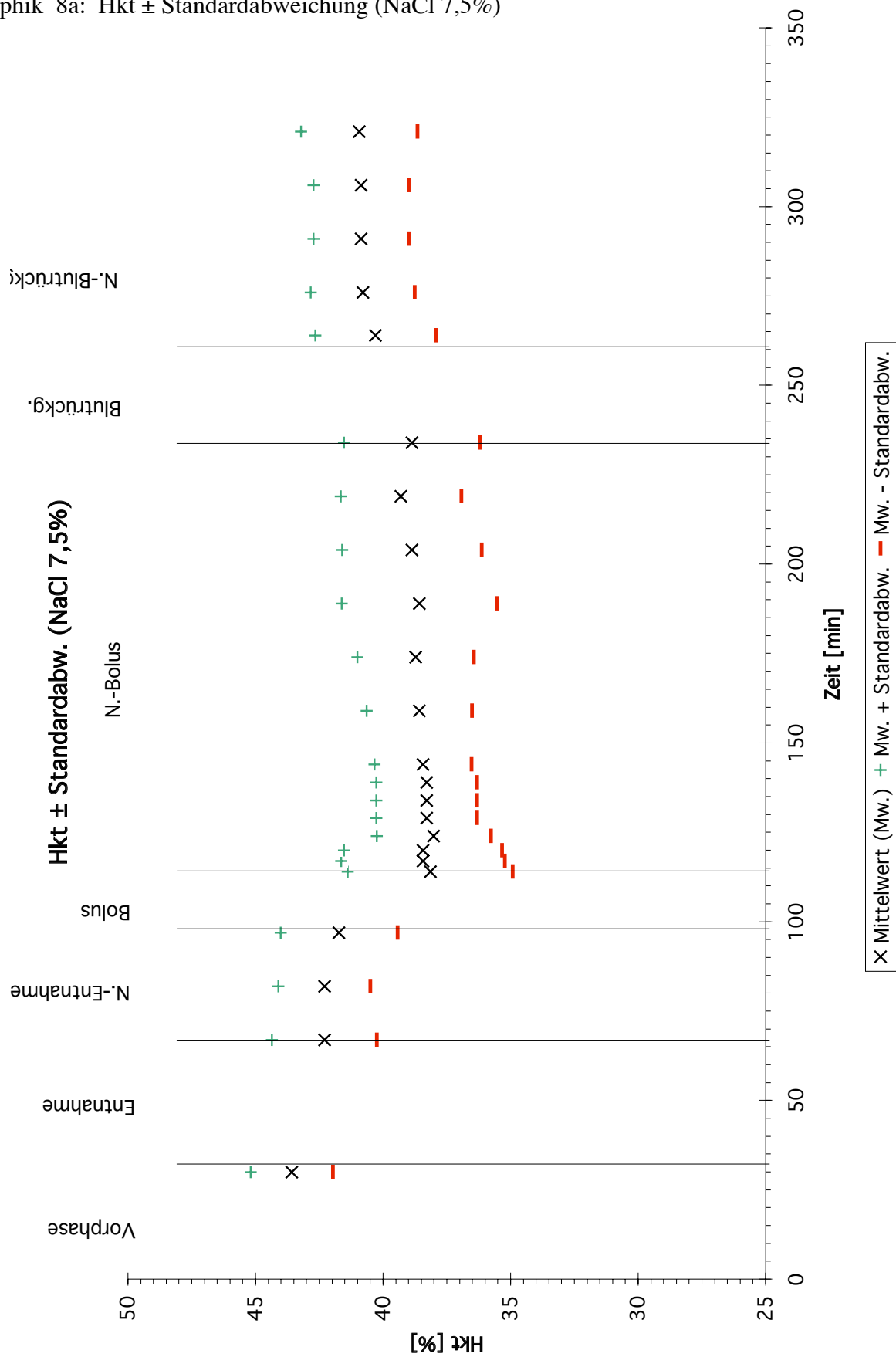
Graphik 7b: Hb ± Standardabweichung (R.-Lactat)



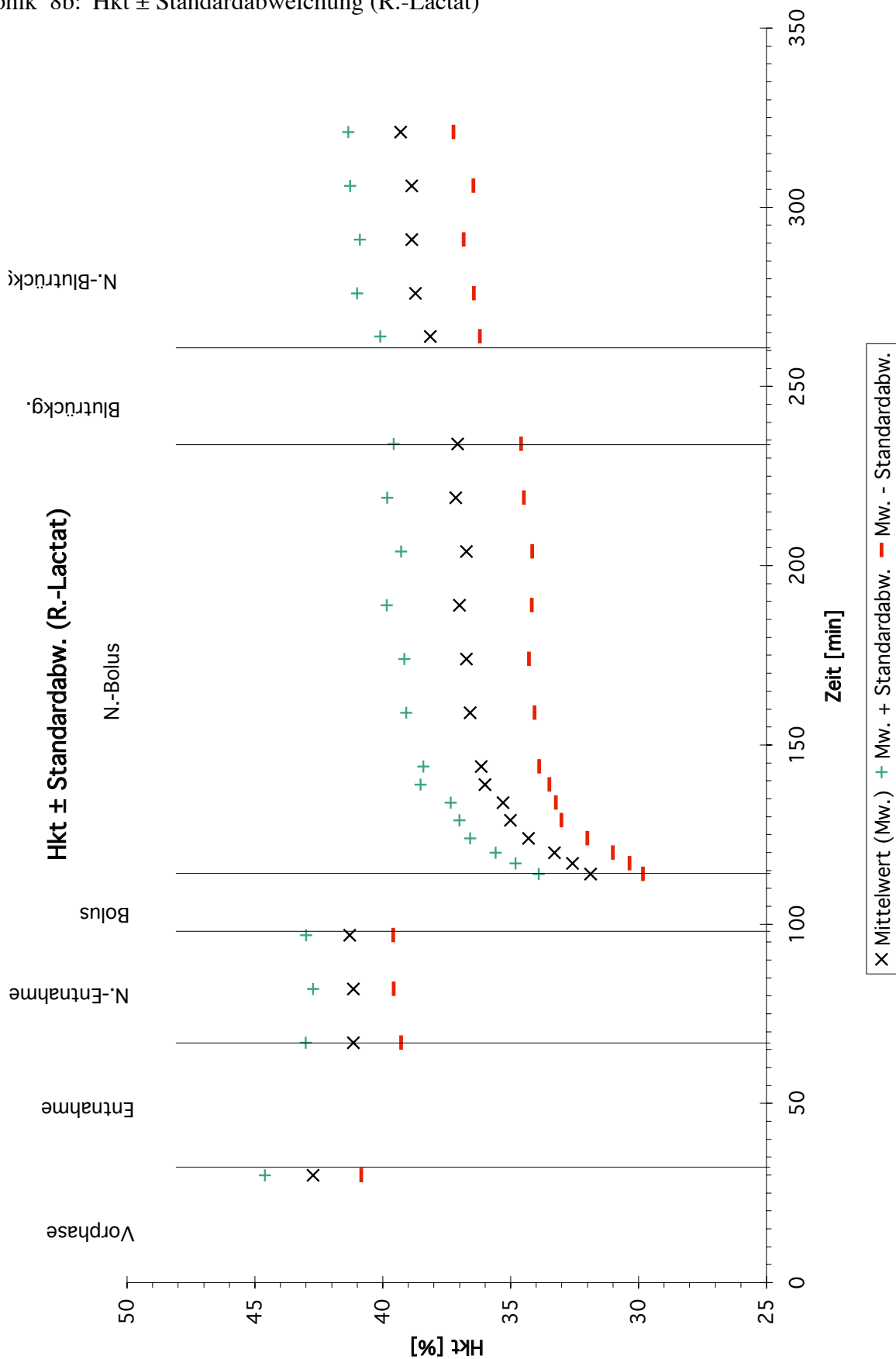
Graphik 7c: Hb ± Standardabweichung (NaCl+PE)



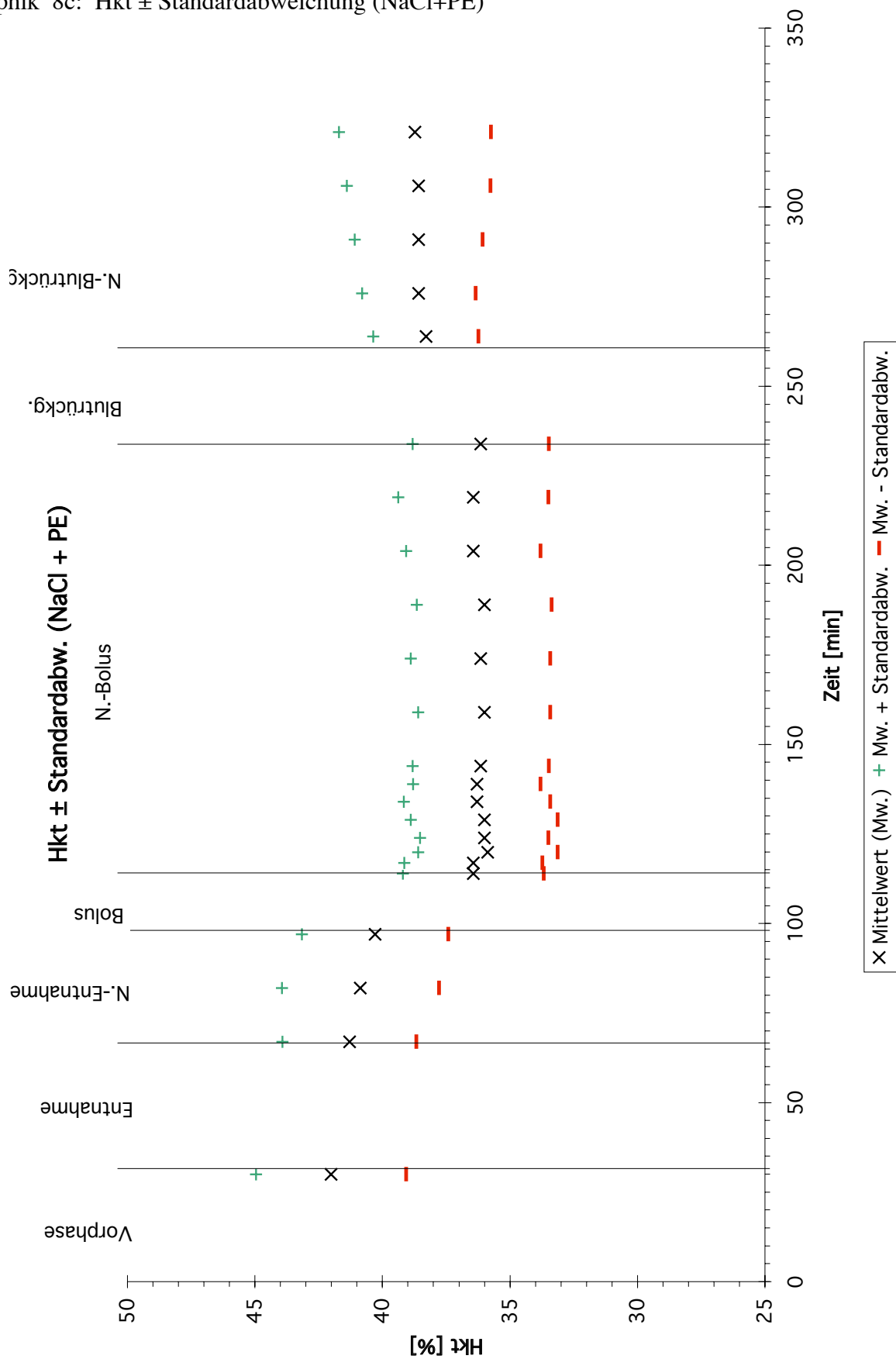
Graphik 8a: Hkt ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



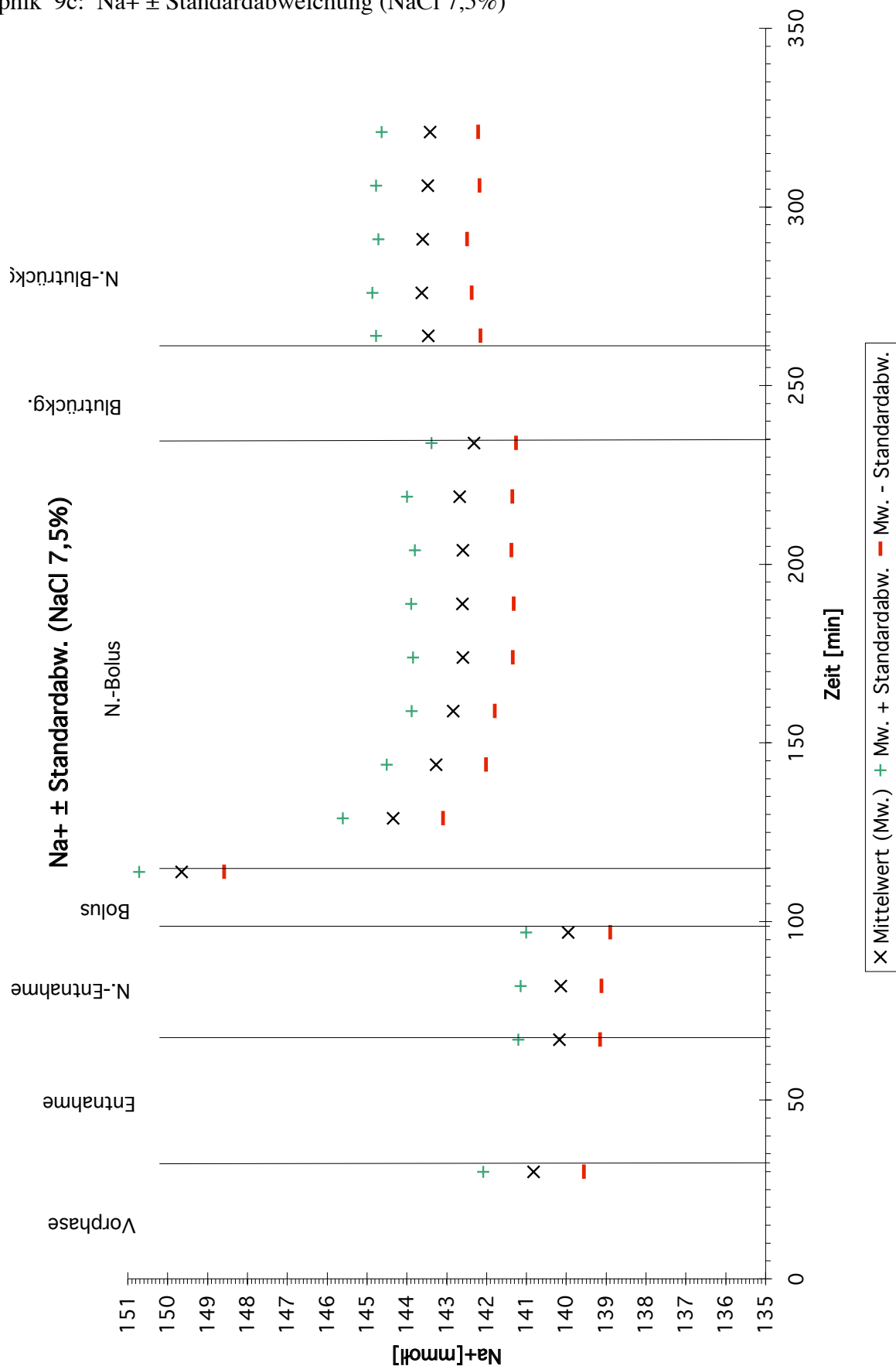
Graphik 8b: Hkt ± Standardabweichung (R.-Lactat)



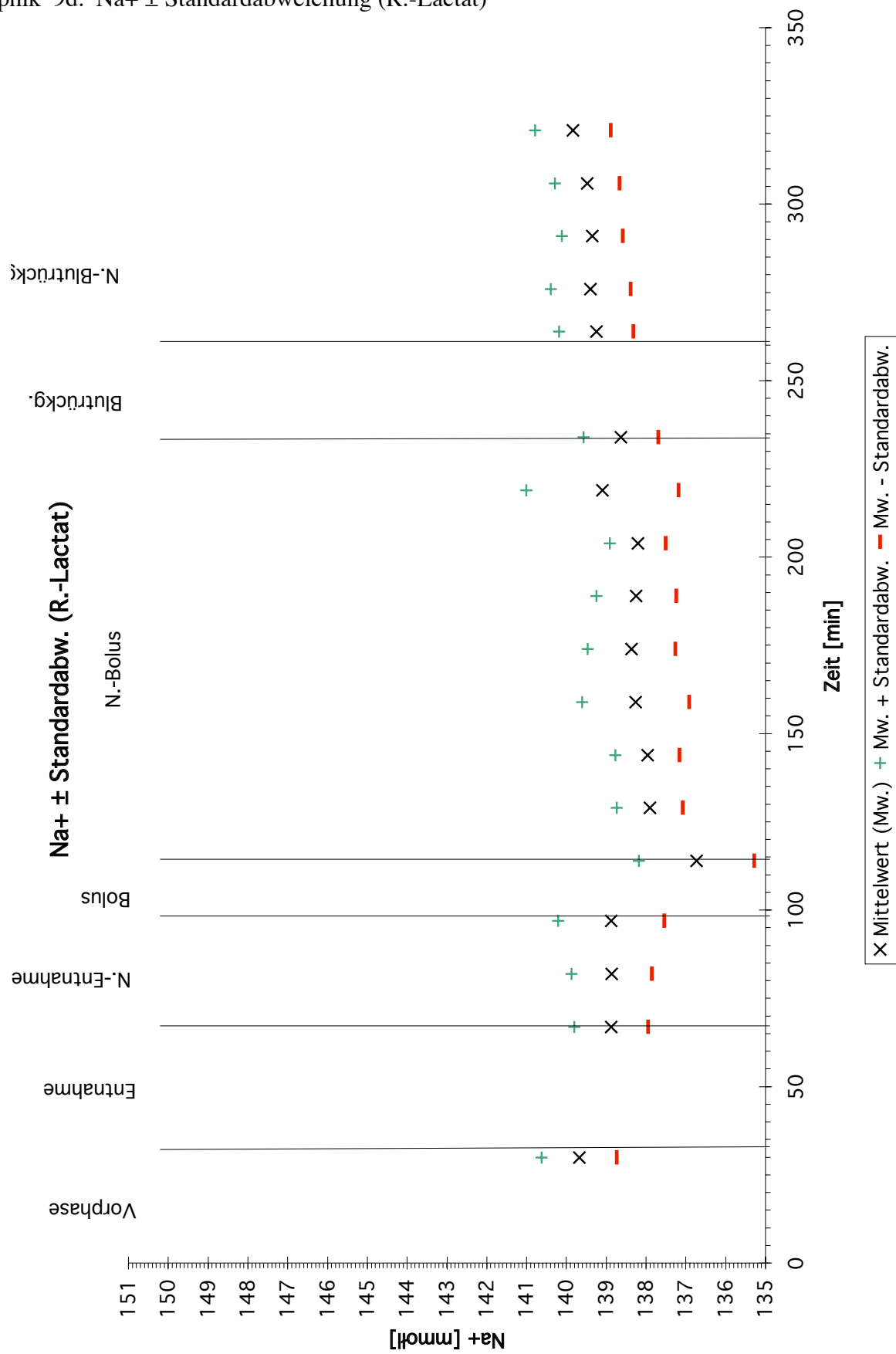
Graphik 8c: Hkt ± Standardabweichung (NaCl+PE)



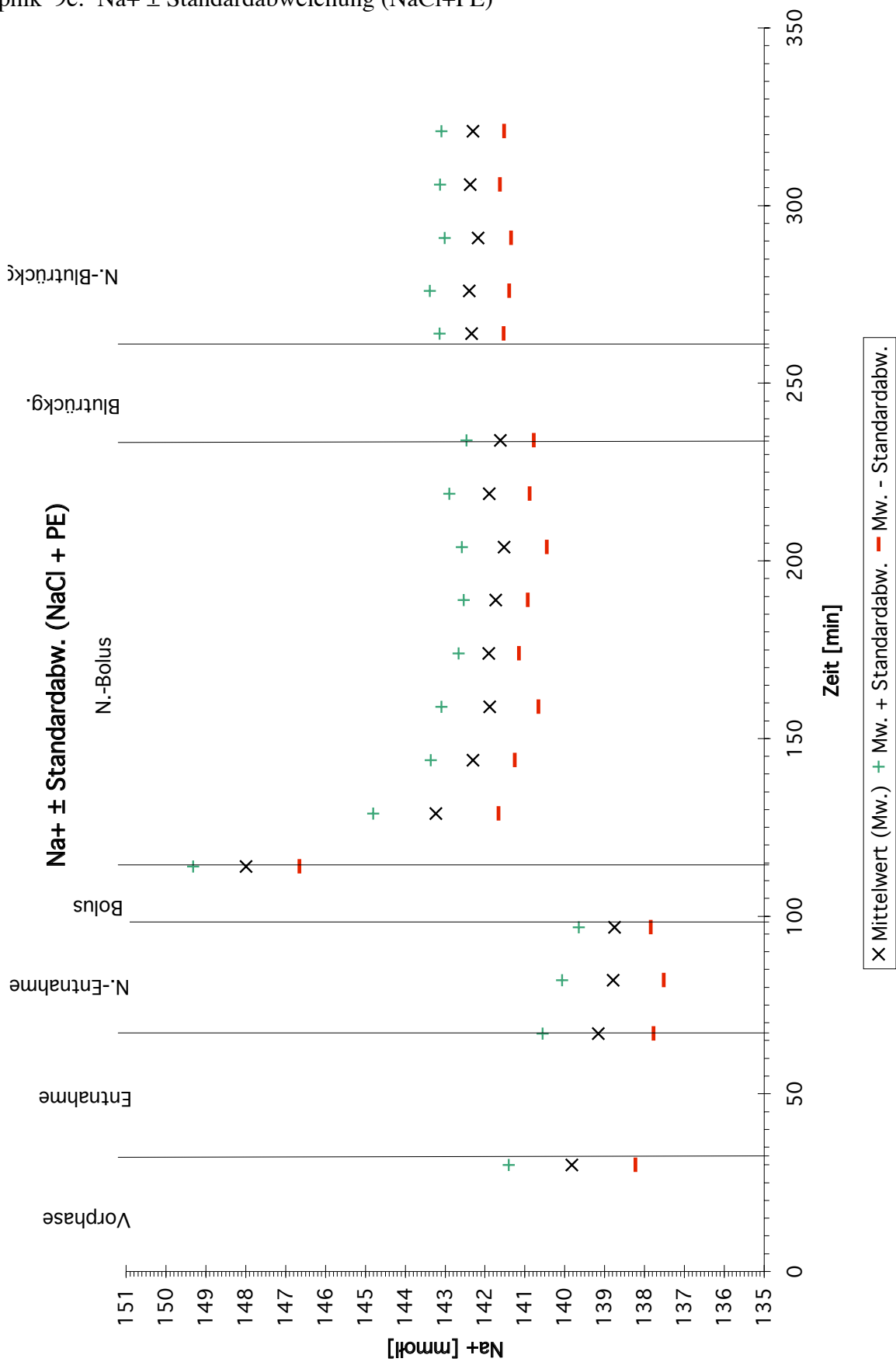
Graphik 9c: Na⁺ ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



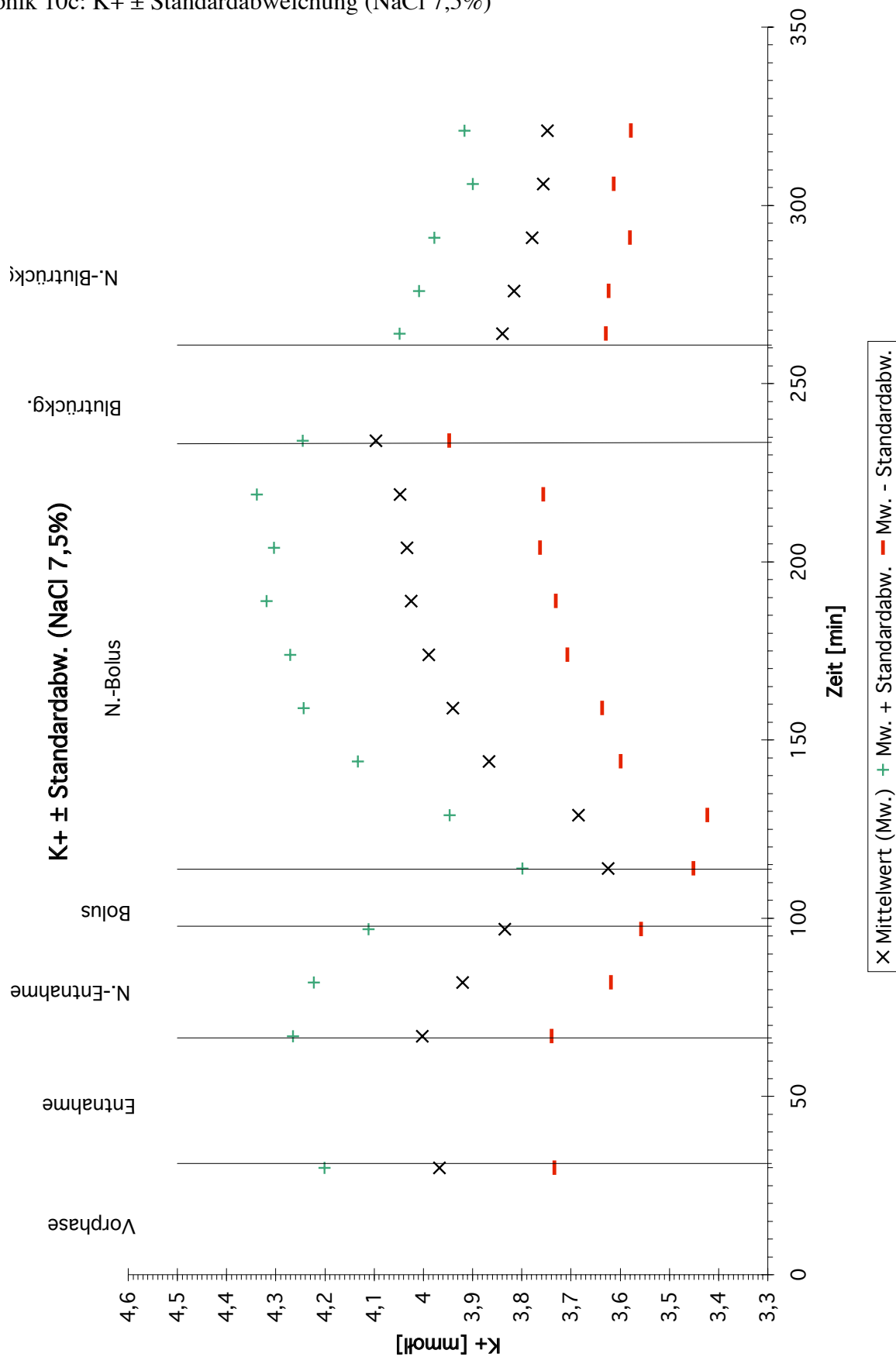
Graphik 9d: Na⁺ ± Standardabweichung (R.-Lactat)



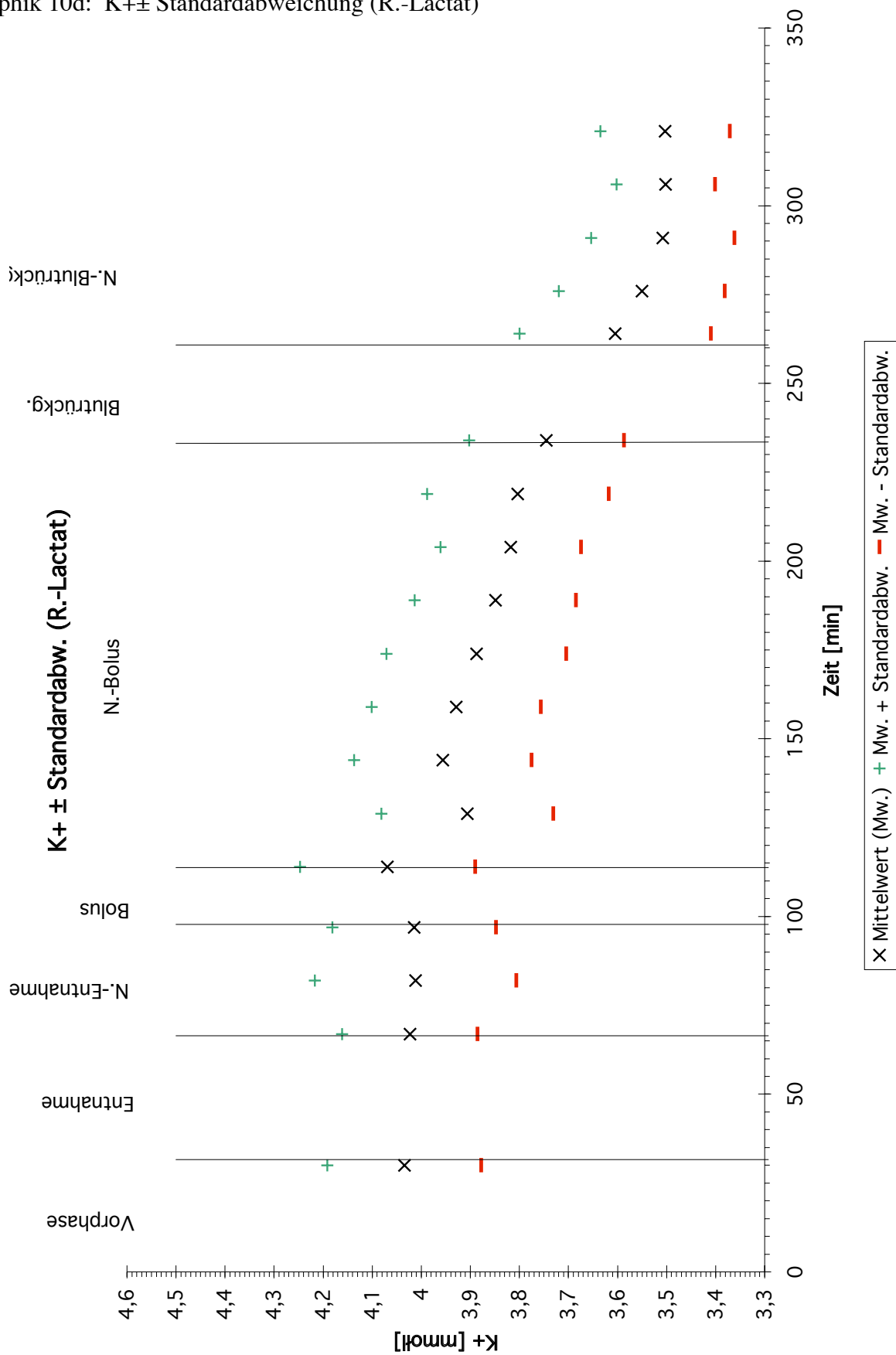
Graphik 9e: Na⁺ ± Standardabweichung (NaCl+PE)



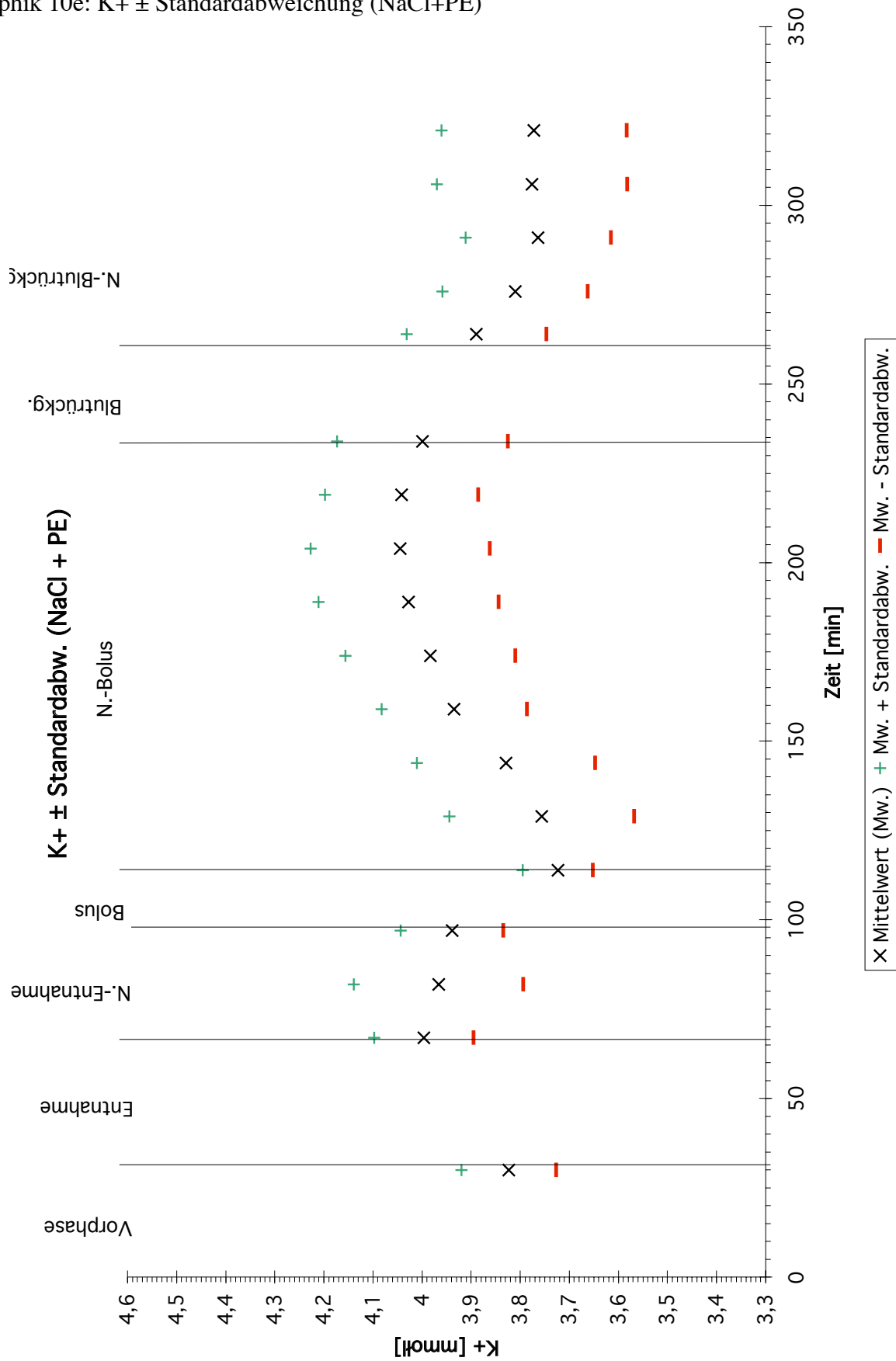
Graphik 10c: K⁺ ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



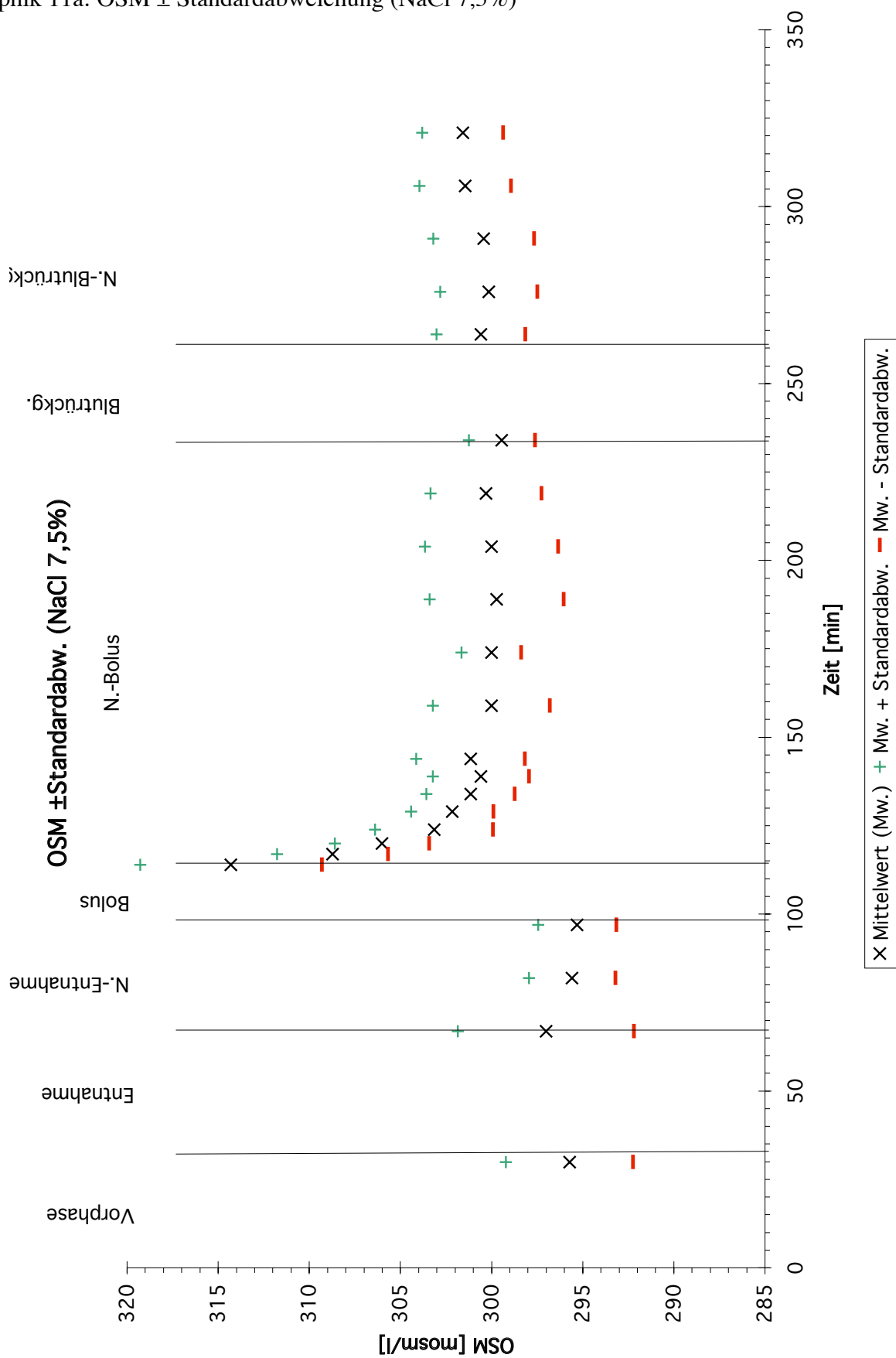
Graphik 10d: K± Standardabweichung (R.-Lactat)



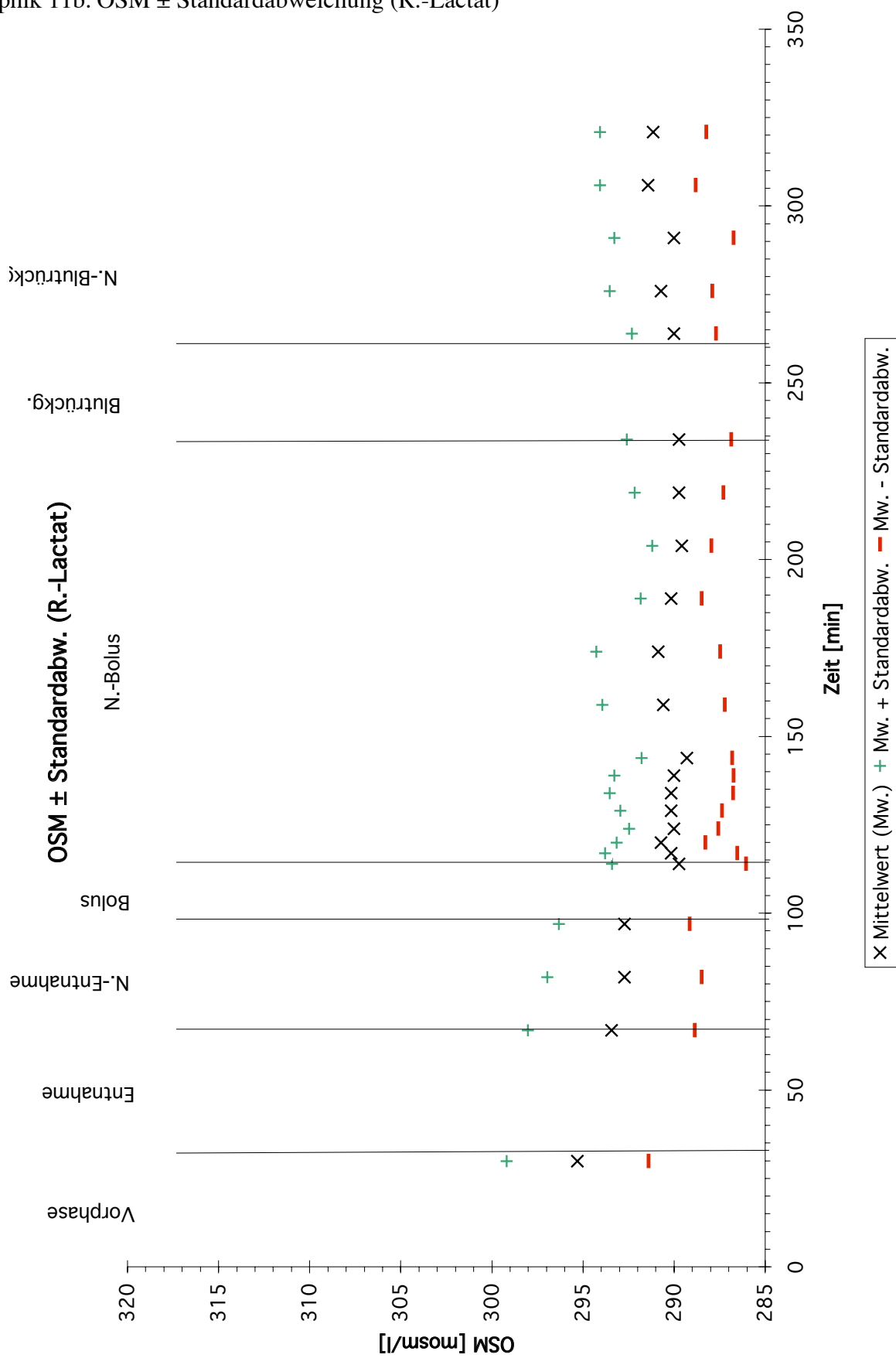
Graphik 10e: K+ ± Standardabweichung (NaCl+PE)



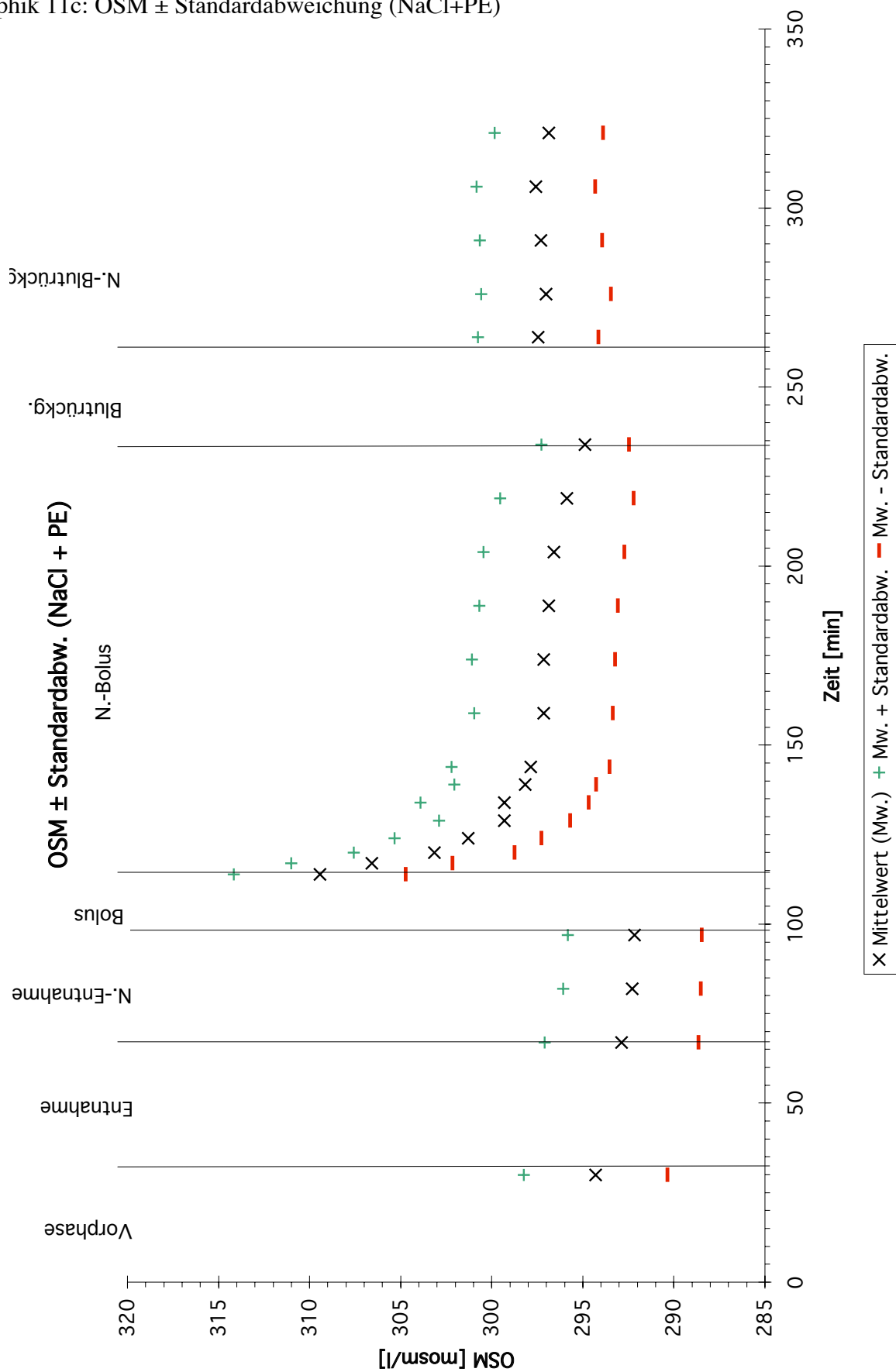
Graphik 11a: OSM \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



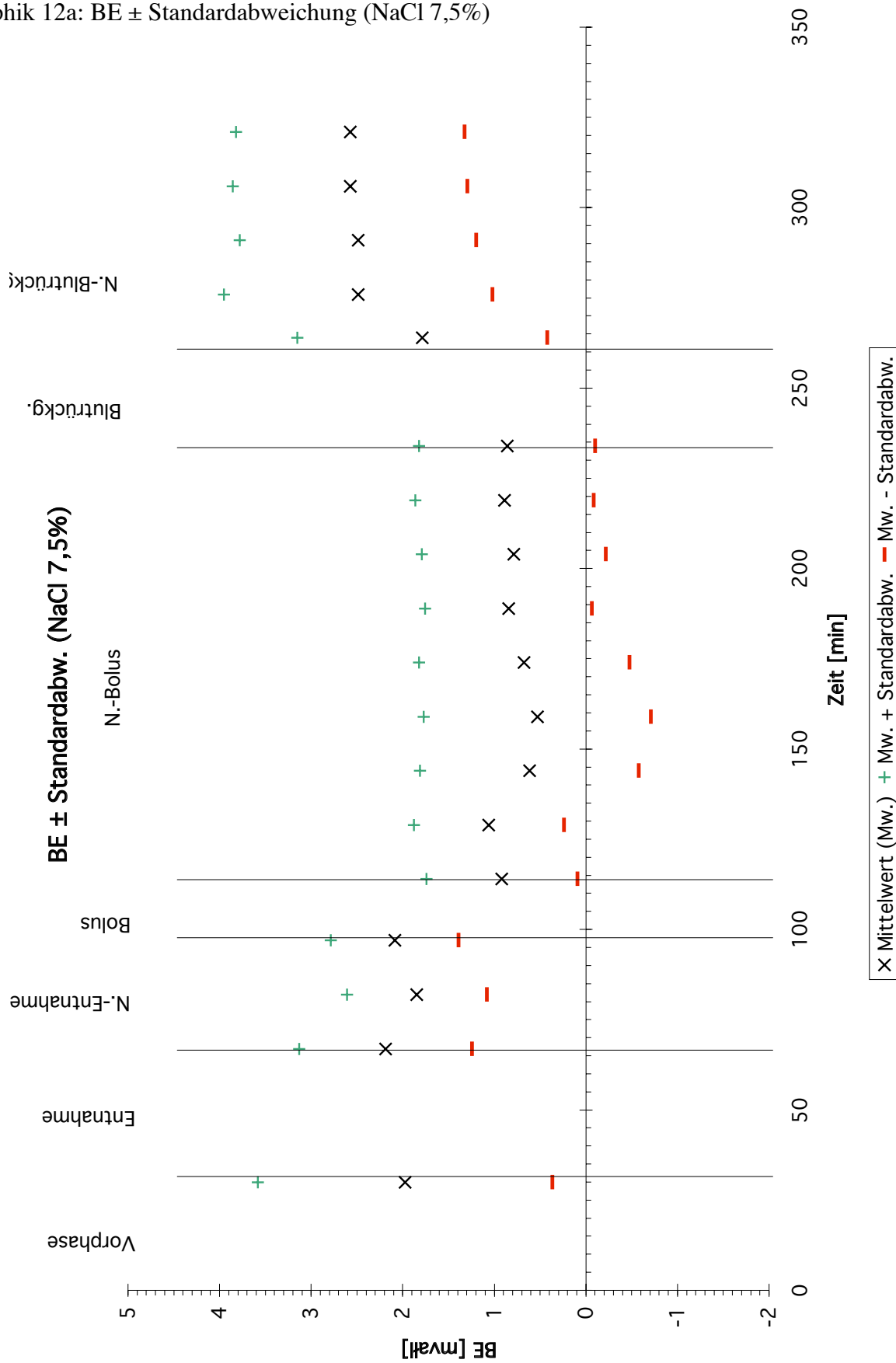
Graphik 11b: OSM \pm Standardabweichung (R.-Lactat)



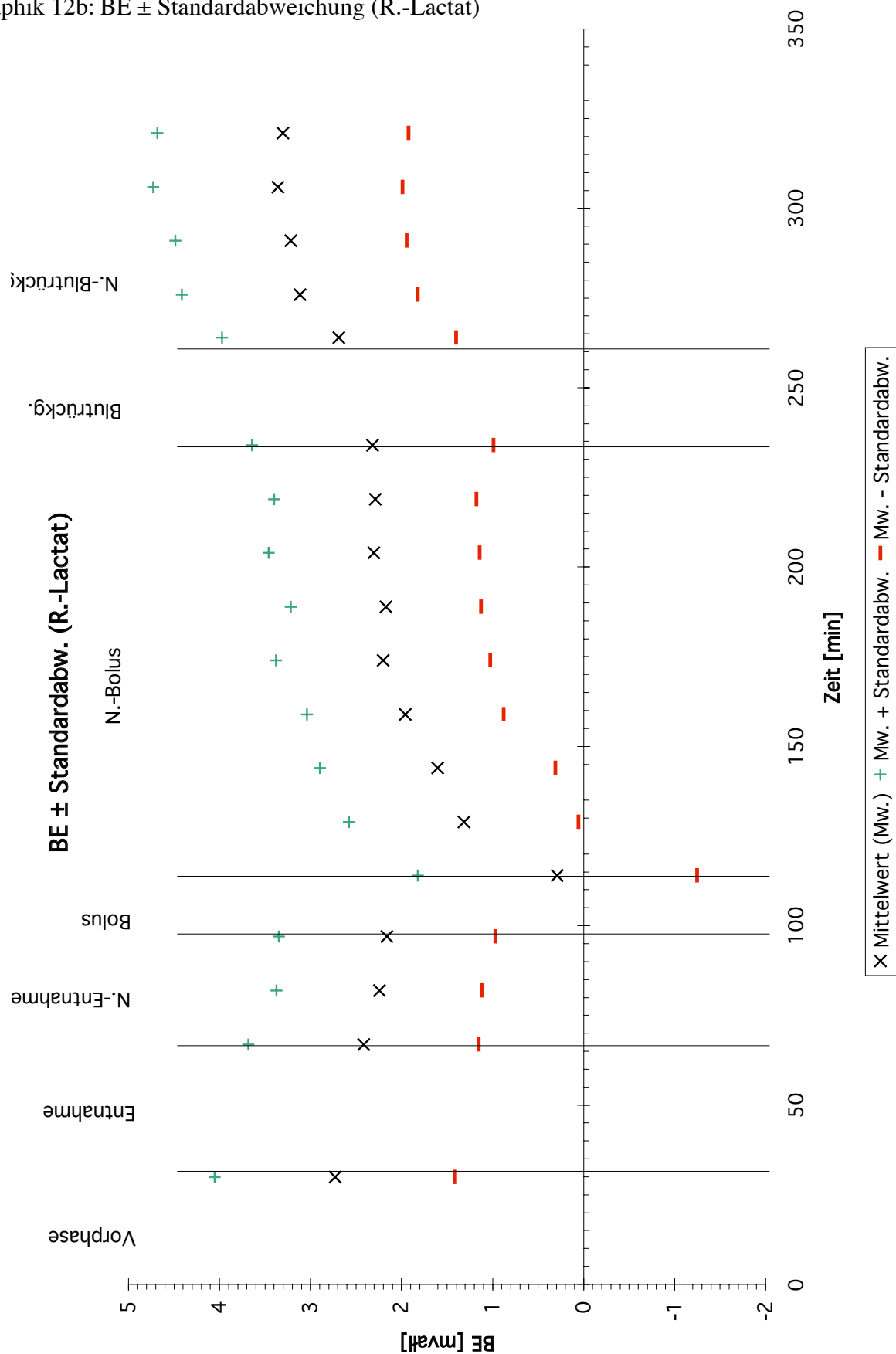
Graphik 11c: OSM \pm Standardabweichung (NaCl+PE)



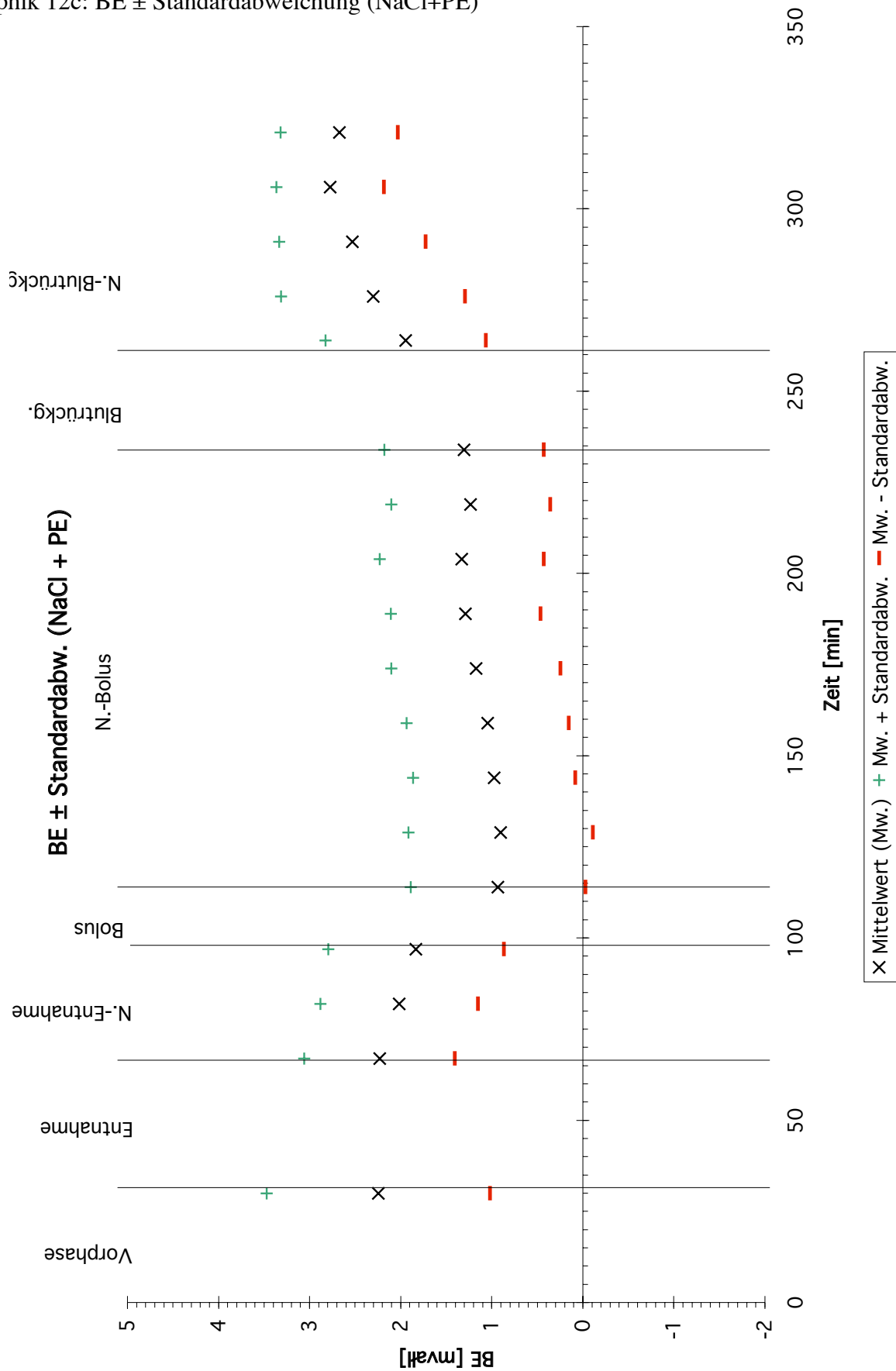
Graphik 12a: BE \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



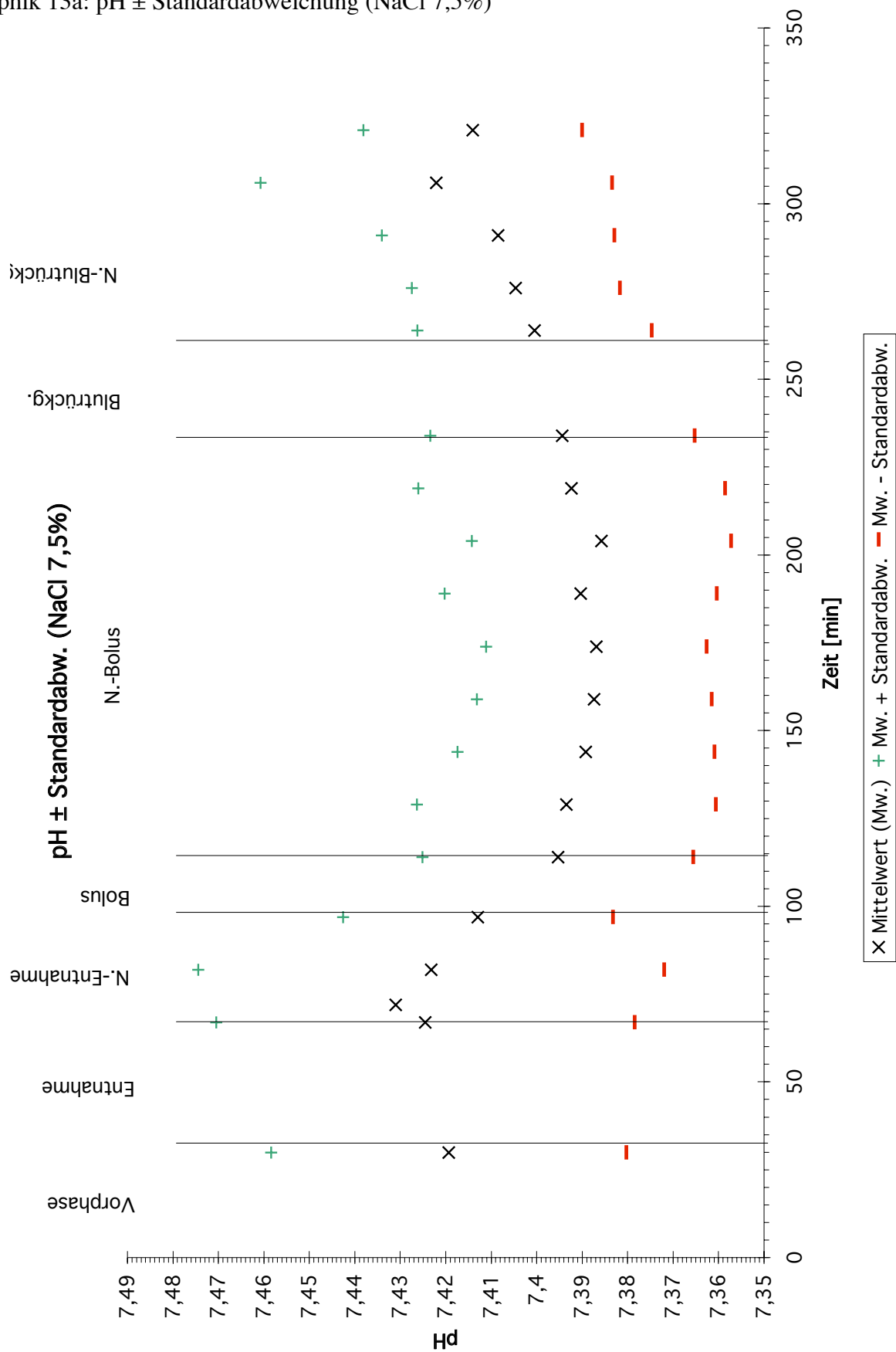
Graphik 12b: BE ± Standardabweichung (R.-Lactat)



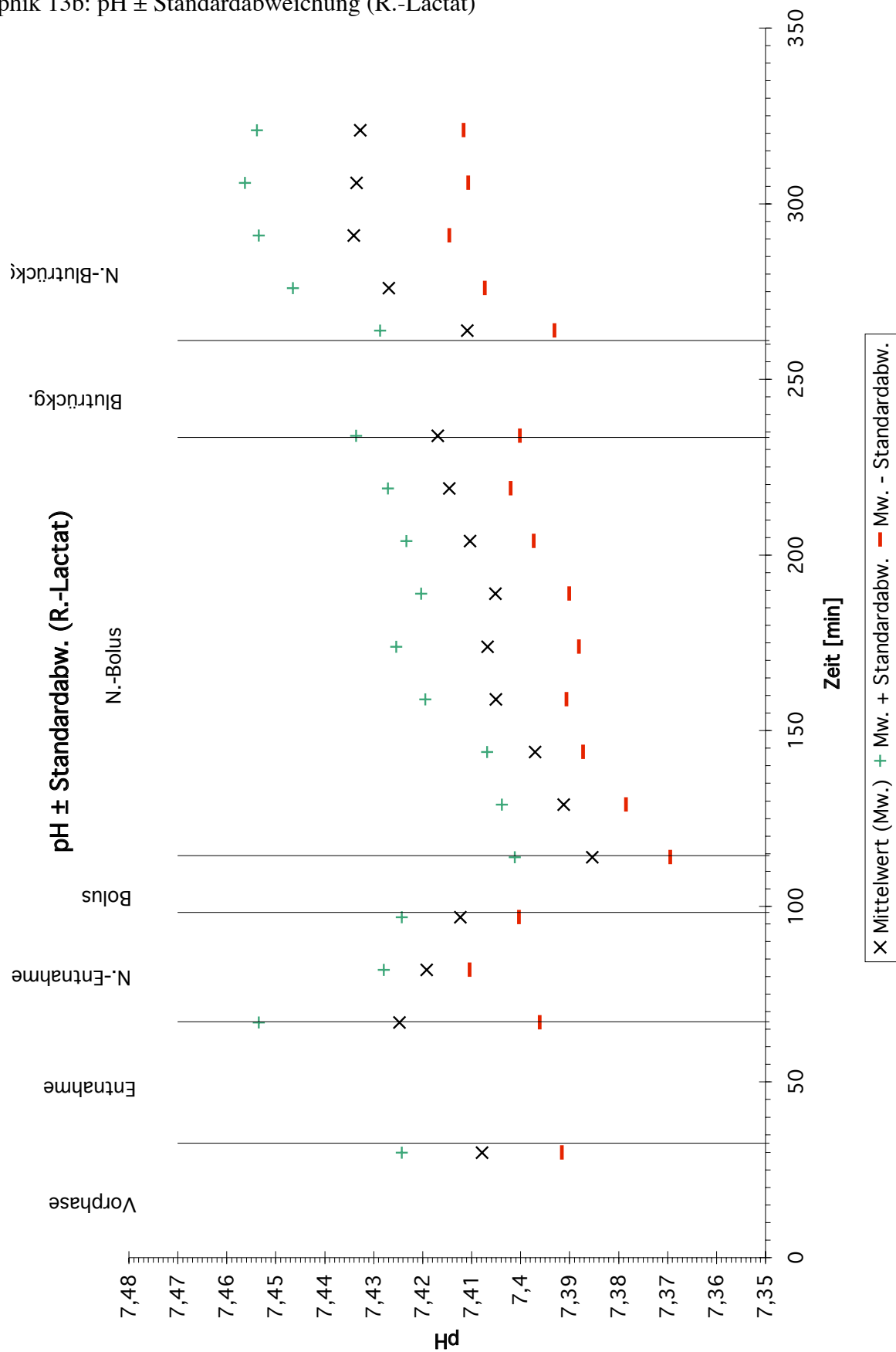
Graphik 12c: BE ± Standardabweichung (NaCl+PE)



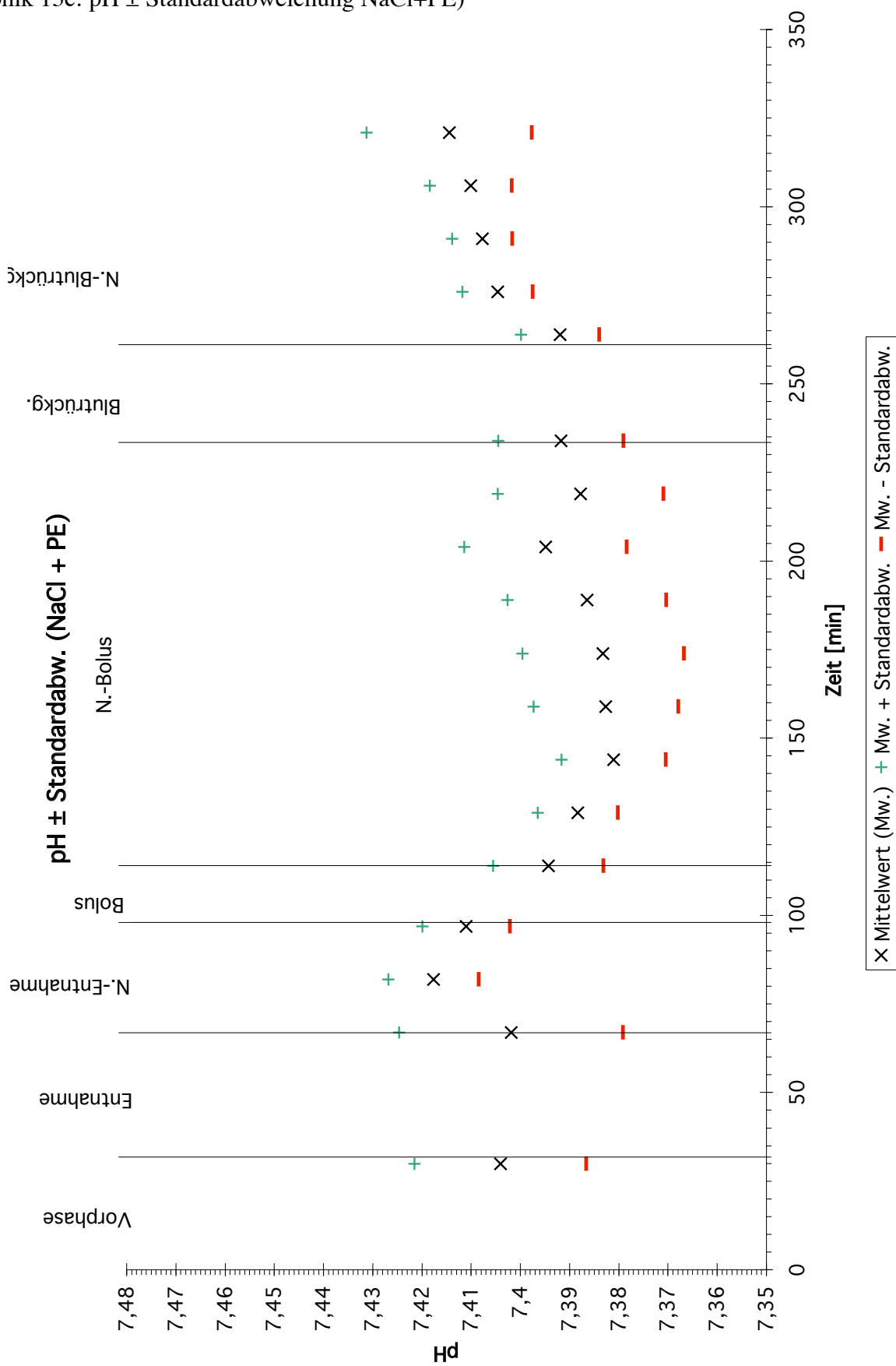
Graphik 13a: pH ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



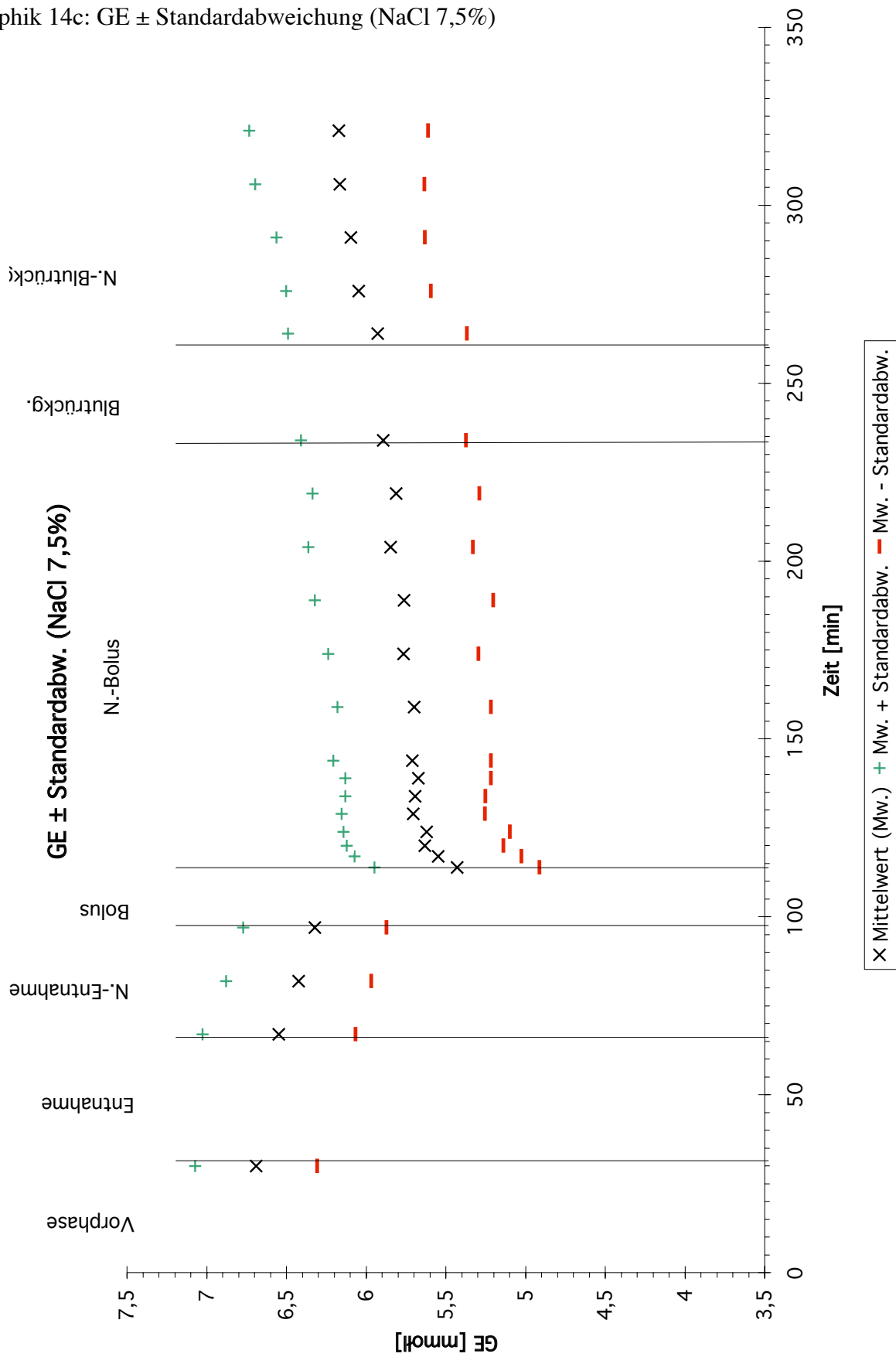
Graphik 13b: pH ± Standardabweichung (R.-Lactat)



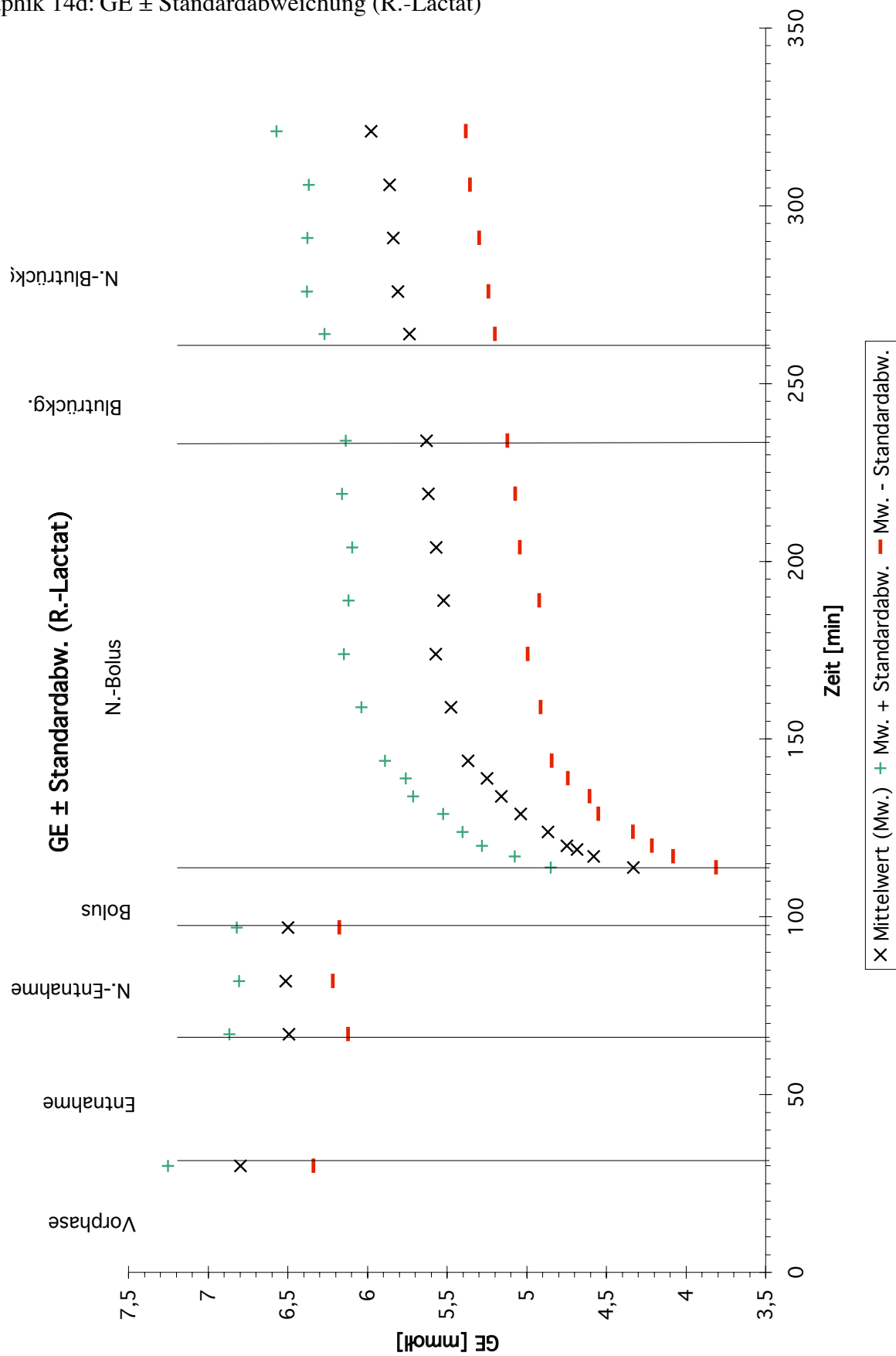
Graphik 13c: pH \pm Standardabweichung NaCl+PE)



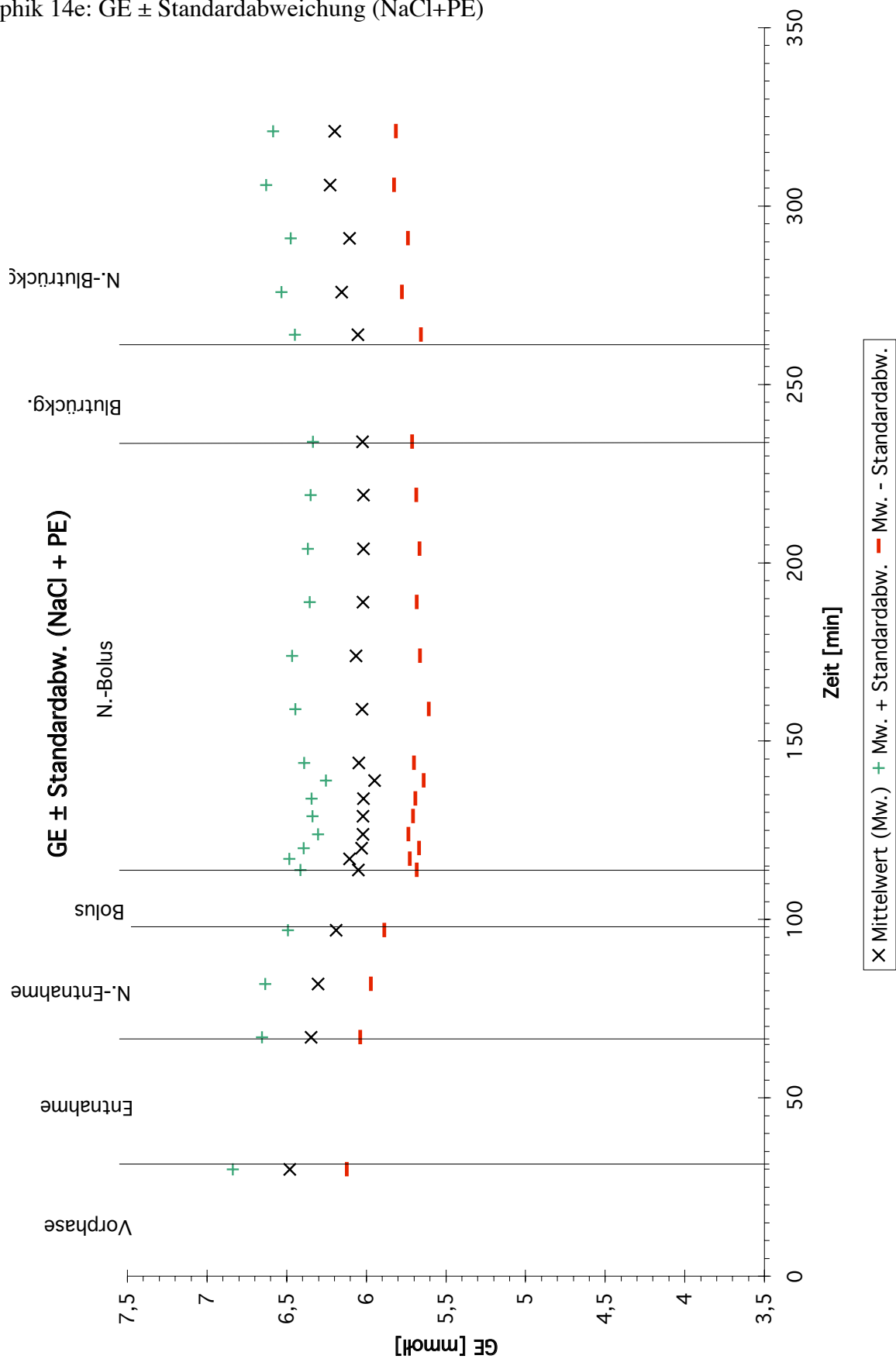
Graphik 14c: GE \pm Standardabweichung (NaCl 7,5%)



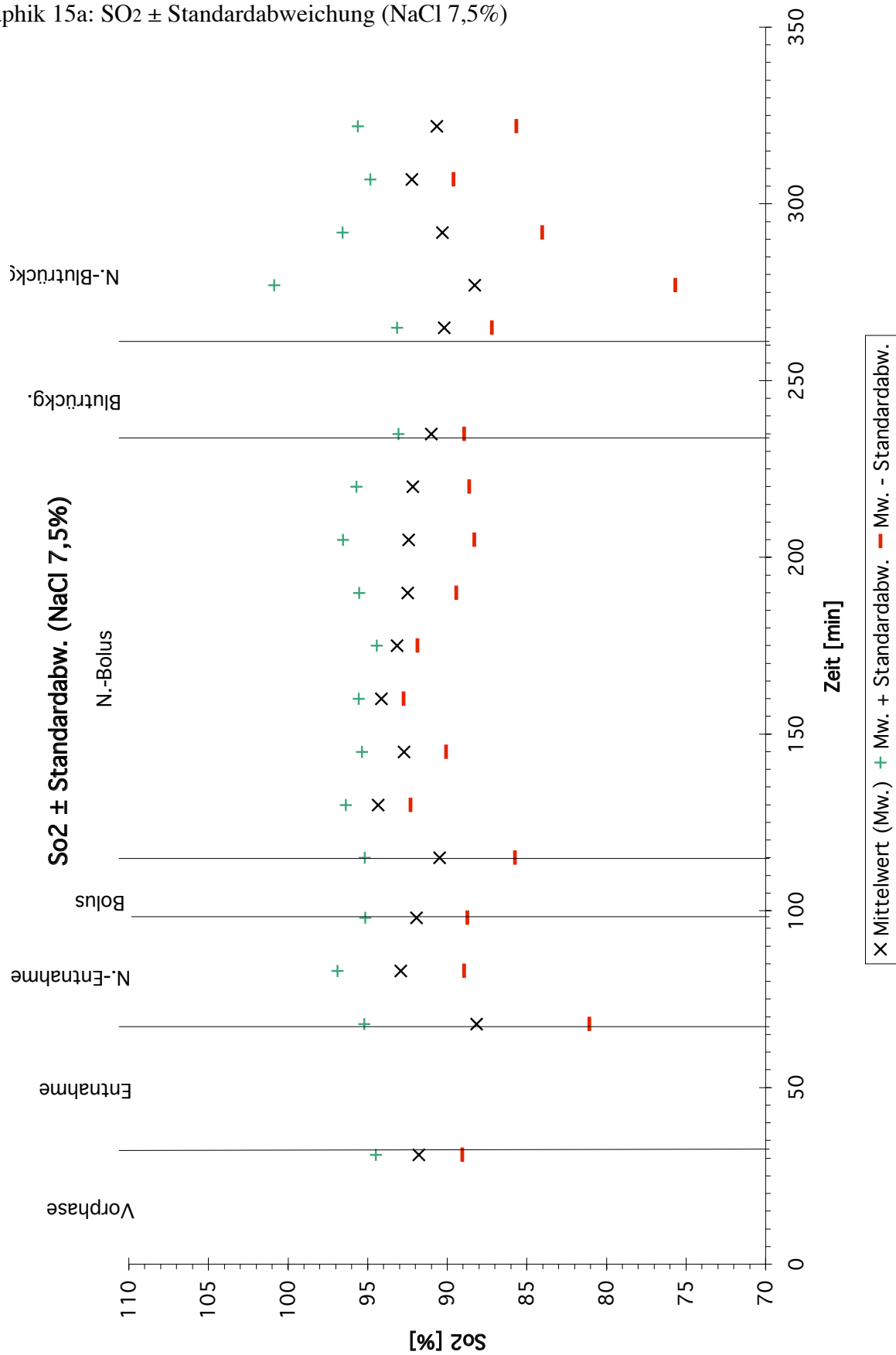
Graphik 14d: GE \pm Standardabweichung (R.-Lactat)



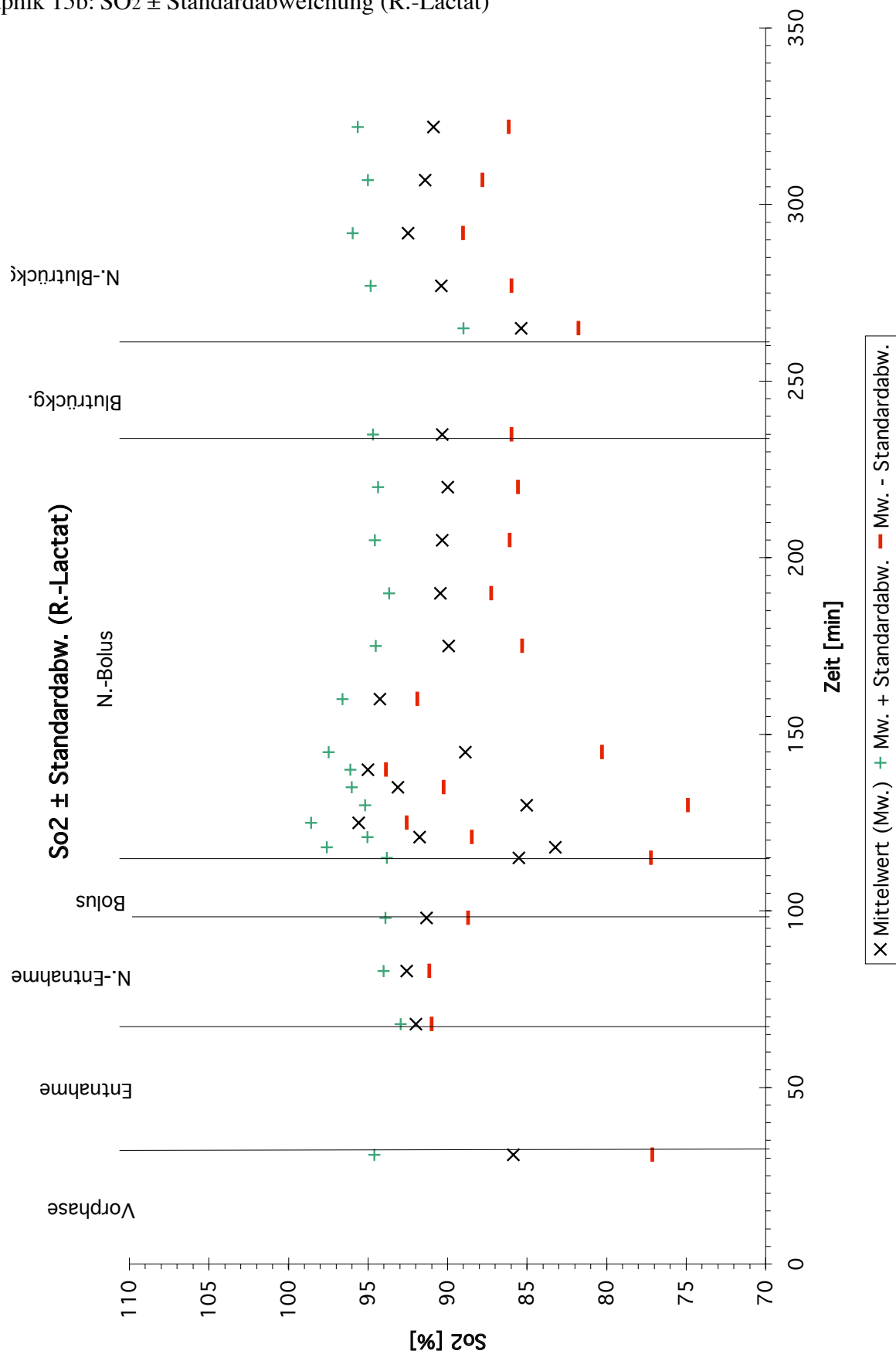
Graphik 14e: GE \pm Standardabweichung (NaCl+PE)



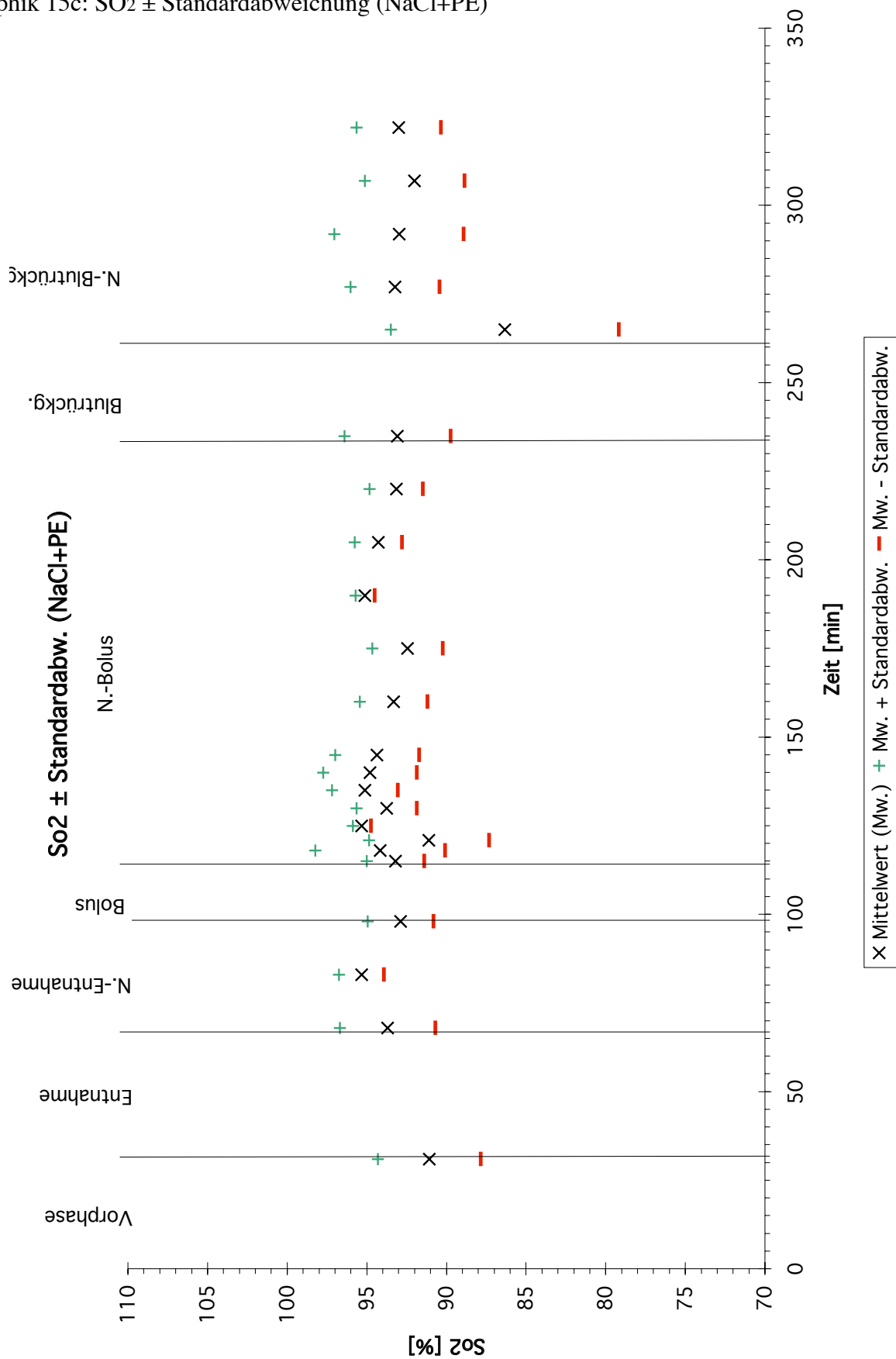
Graphik 15a: SO₂ ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



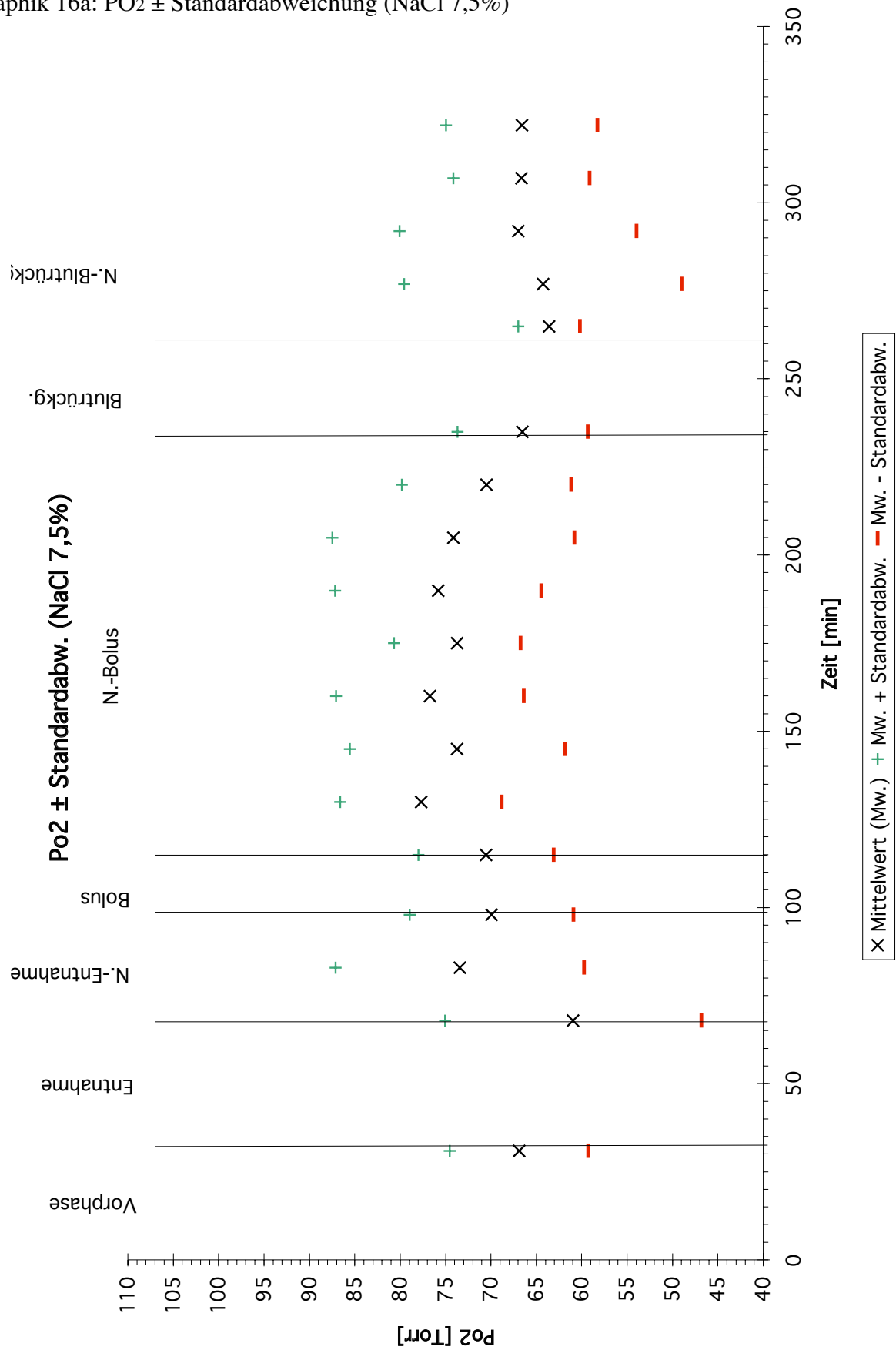
Graphik 15b: SO₂ ± Standardabweichung (R.-Lactat)



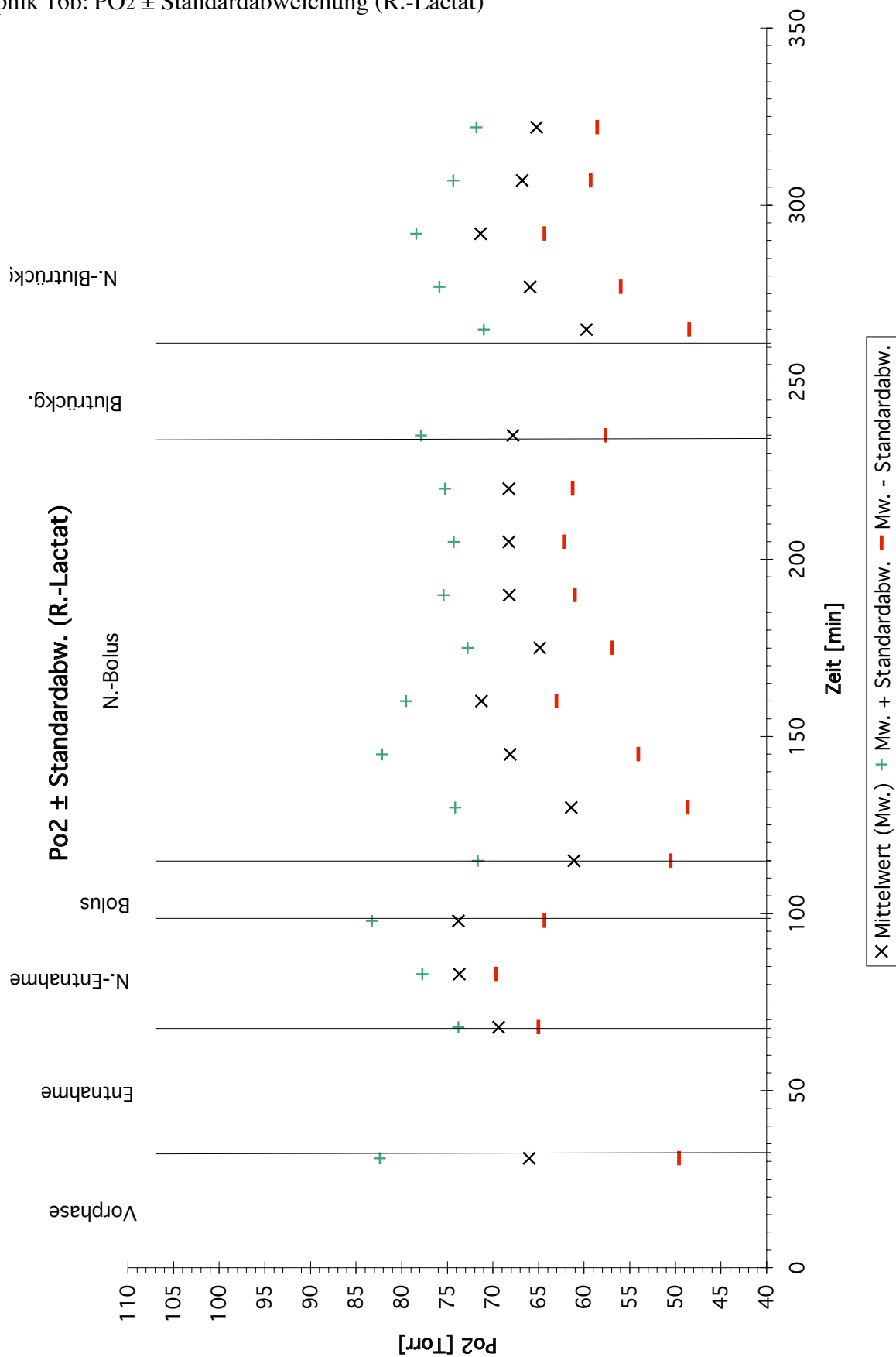
Graphik 15c: SO₂ ± Standardabweichung (NaCl+PE)



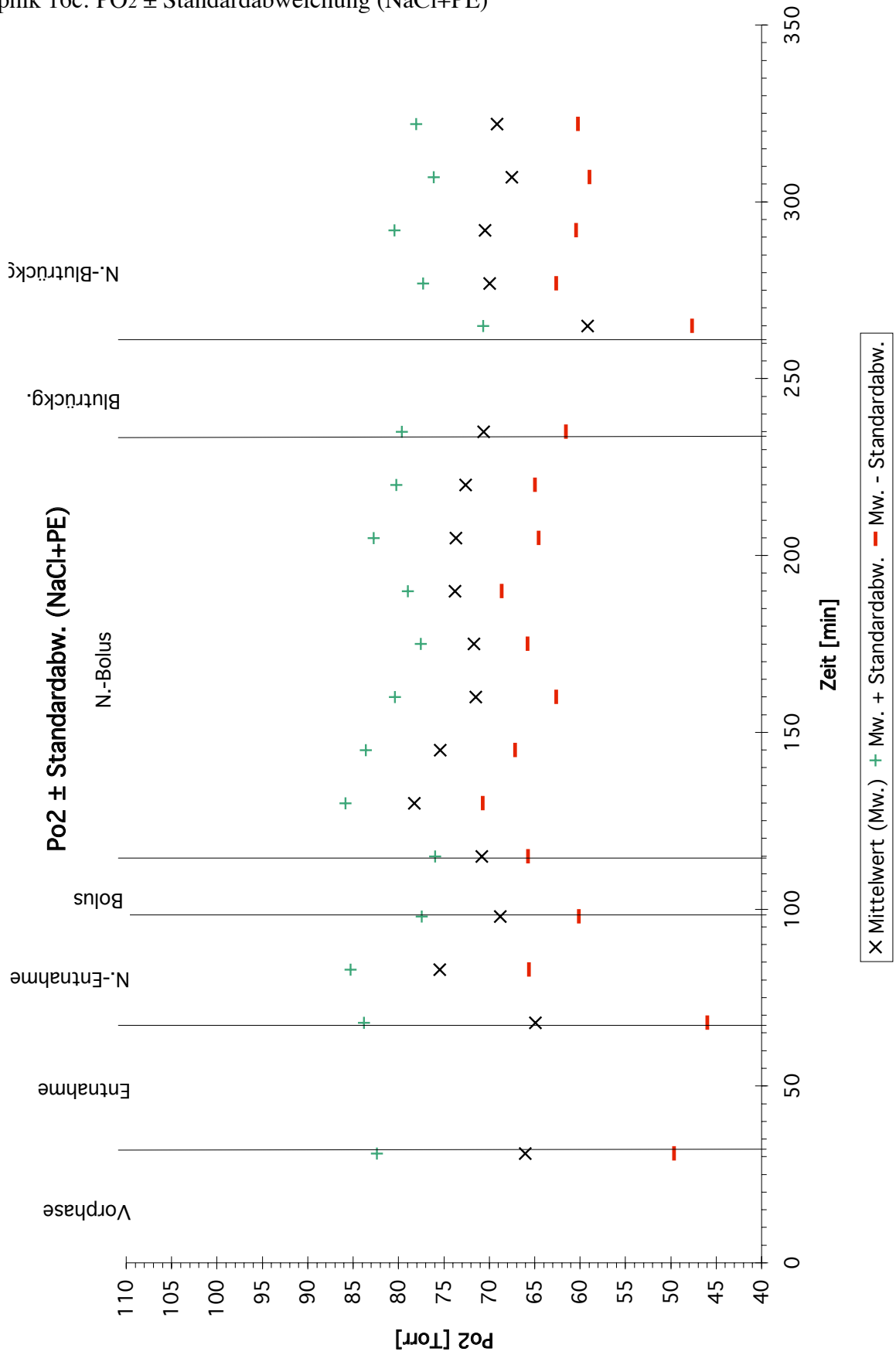
Graphik 16a: PO₂ ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



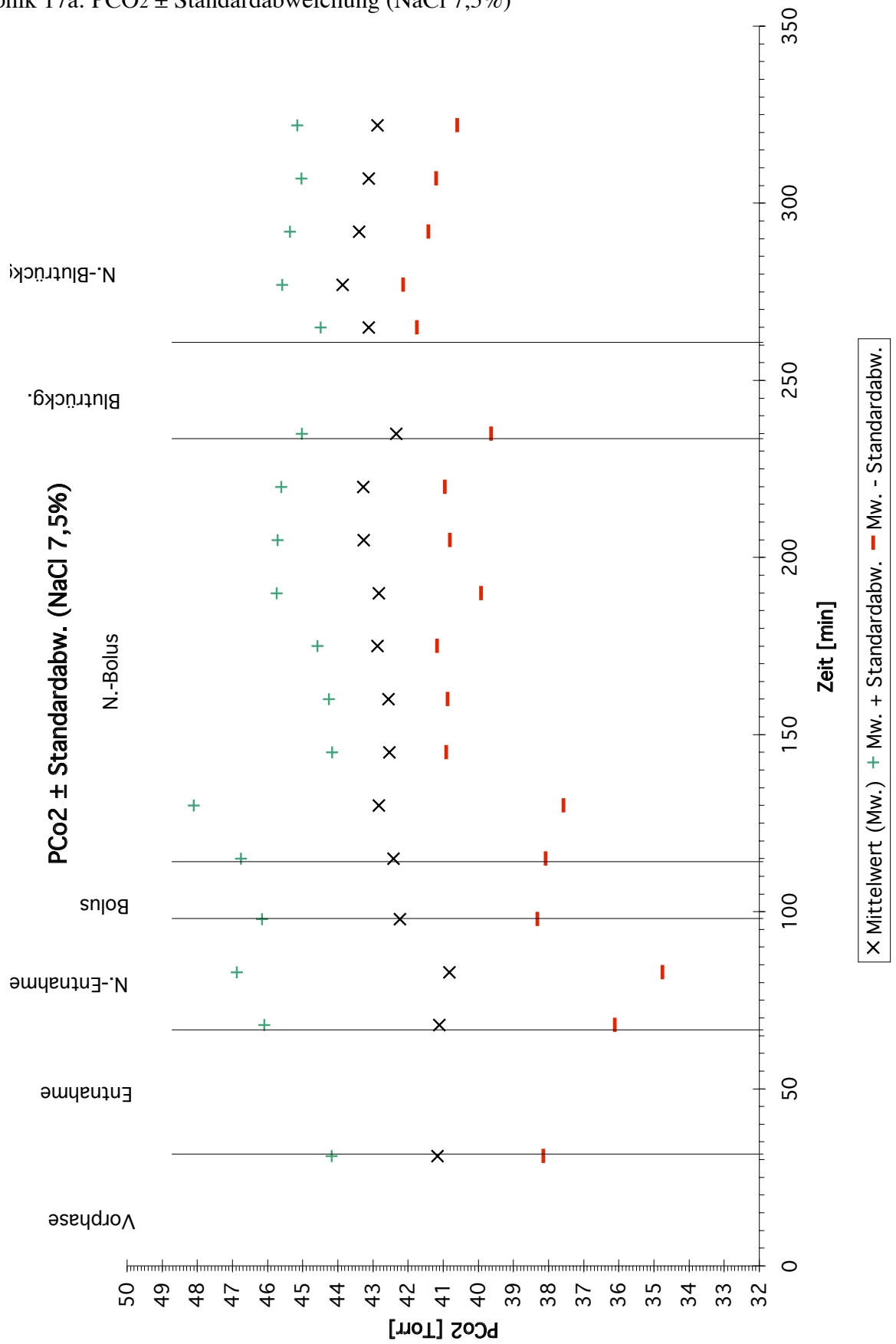
Graphik 16b: PO₂ ± Standardabweichung (R.-Lactat)



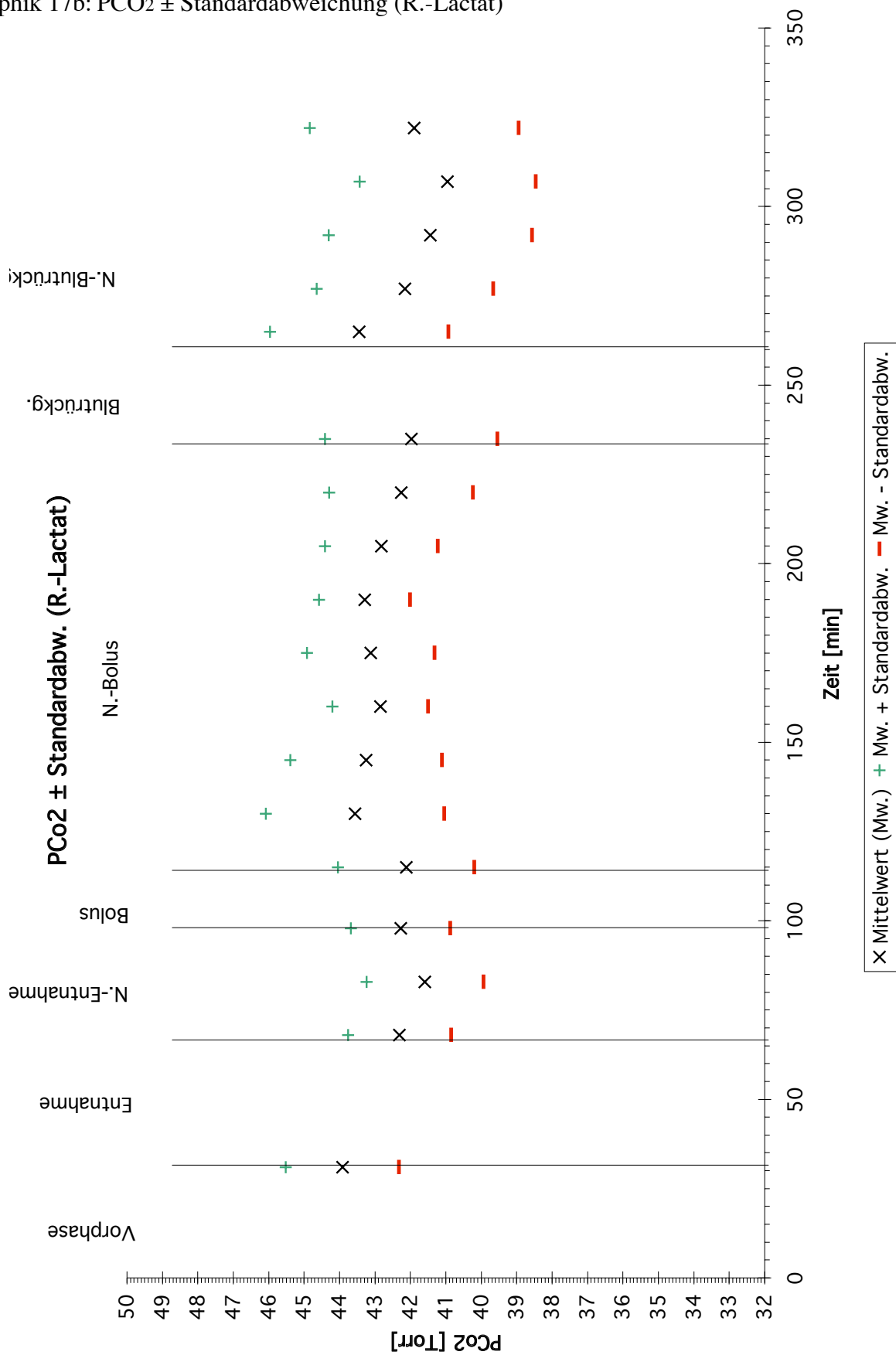
Graphik 16c: PO₂ ± Standardabweichung (NaCl+PE)



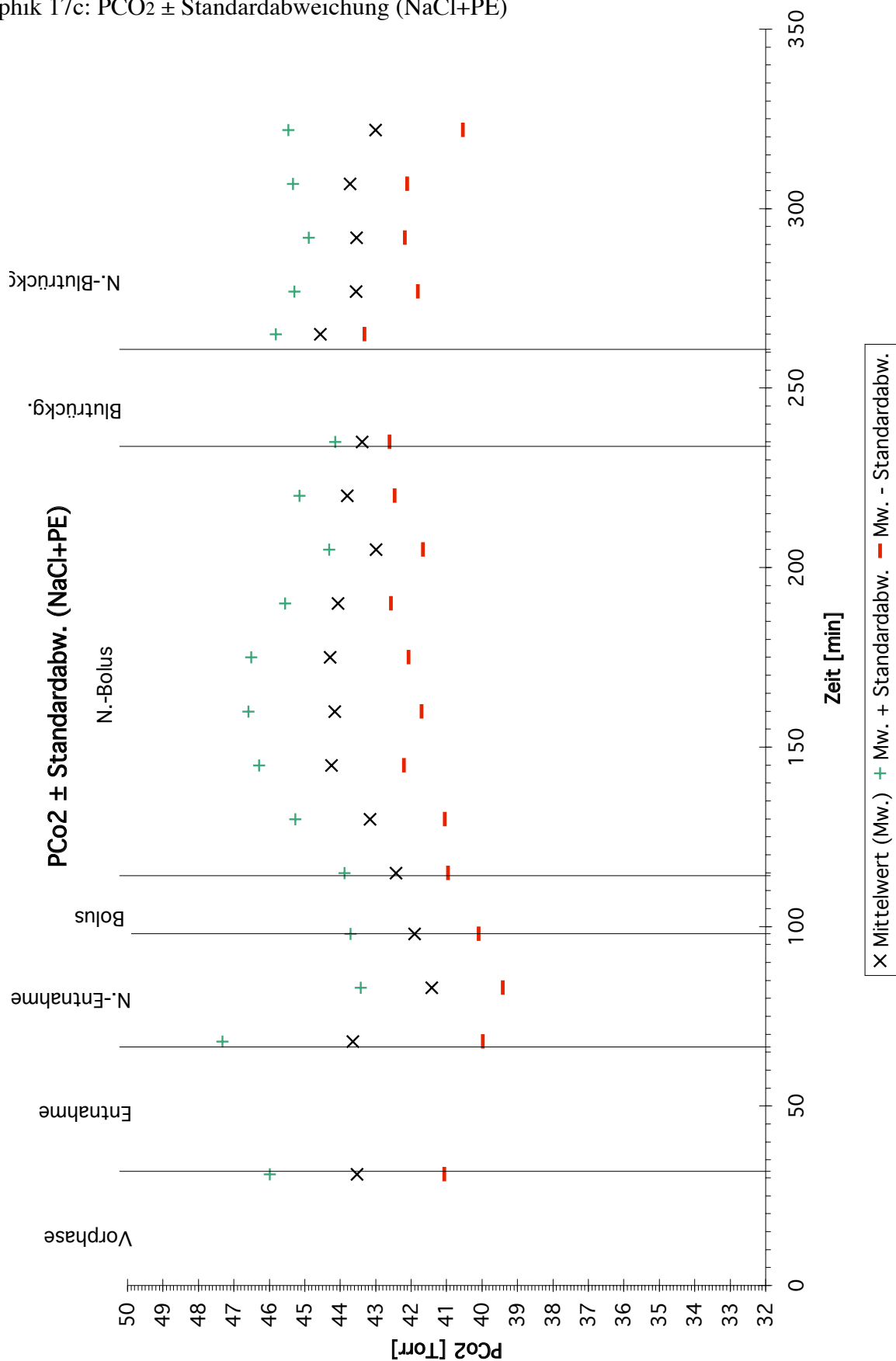
Graphik 17a: PCO₂ ± Standardabweichung (NaCl 7,5%)



Graphik 17b: PCO₂ ± Standardabweichung (R.-Lactat)



Graphik 17c: PCO₂ ± Standardabweichung (NaCl+PE)



IV. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluß von drei unterschiedlichen Volumenssubstitutionstherapeutika auf eine artifiziell herbeigeführte Hypovolämie zu untersuchen. In einem breiteren Kontext ist diese Fragestellung von besonderer Bedeutung, da in den vergangenen Jahren die Diskussion um die optimale primäre Volumentherapie bei hämorrhagischem Schock im Vordergrund stand (*Kreitmeier et al.* 1991, 1997, *Schürer et al.* 1992, *Mattar* 1993, *Kröll et al.* 1994). In dieser Diskussion wird an ein primäres Volumentherapeutikum für die Indikation traumatisch-hämorrhagischer-Schock die Forderung gestellt, nicht nur eine rasche Volumenssubstitution mit Ausgleich intravasaler Volumensverluste und Stabilisierung der Makrohämodynamik zu bewirken, sondern auch Mikrohämodynamik schnellstmöglich zu normalisieren (*Kreitmeier* 1991). Die Forderung nach einer schnellstmöglichen Stabilisierung der Mikrohämodynamik beruht auf der Beobachtung, daß zwar durch die medizinischen Fortschritte immer weniger schwerverletzte Patienten direkt am Unfallort bzw. innerhalb der ersten Stunden nach dem Unfallereignis sterben, jedoch die Gesamtletalität der Traumapatienten weiterhin hoch ist (*Baker et al.* 1980, *Kreimeier und Messmer* 1987). Die Ursache dafür beruht auf einer fortschreitenden Funktionseinschränkung verschiedener Organsysteme bis hin zum Organversagen, welches typischerweise erst Tage nach der Primärversorgung und dann zumeist in Begleitung einer Sepsis auftritt (*Baker et al.* 1980, *Kreimeier und Messmer* 1987, *Messmer und Kreimeier* 1989, *Trunkey* 1983, *Sun et al.* 1999).

Nach meinem Wissen gibt es bis heute in der Diskussion um optimale Therapeutika zur primären Volumentherapie des traumatisch-hämorrhagischen bzw. hypovolämischen Schocks prinzipiell zwei Arten von Untersuchungen: Zum einen wurden an Tiermodellen intensive Untersuchungen zur makro- und mikrohämodynamischen Wirkung von Volumenssubstitutionstherapeutika unter artifiziellen Bedingungen vorgenommen (*Mazzoni et al.* 1988, *Mazzoni et al.* 1990, *Tait und Larson* 1991, *Fischer et al.* 1996, *Ogino et al.* 1998, *Rhee et al.* 1998, *Angle et al.* 1998, *Diebel et al.* 1998, *Anderson et al.* 1997, *Krausz et al.* 1997, *Corso et al.* 1998 u. 1999, *Prough et al.* 1999, *Deb et al.* 1999), zum anderen gibt es Untersuchungen über die Wirksamkeit (und z.T. Wirkungsweise) dieser Therapeutika beim Menschen in der Indikation hämorrhagischer Schock in verschiedenen Unfall- bzw. Krankheitssituationen (*DeFelippe et al.* 1980, *Vassar et al.* 1990, *Streitzer et al.* 1994, *Younes et al.* 1997, *Ritzoli et al.* 1999, *Kreimeier et al.* 1997, *Tollofsrud et al.* 1998). Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen stellt die vorliegende Dissertation zum ersten Mal eine vergleichende Untersuchung unterschiedlicher Volumenssubstitutionstherapeutika beim Menschen unter standardisierten hypovolämischen Bedingungen dar.

Im folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen für die drei Volumentherapeutika diskutiert, und aus dieser Diskussion ein Modell zur Erklärung der physiologischen Wirkung abgeleitet.

1. Ringer Lactat als isotonisches Volumensubstitutionstherapeutikum

Die Infusion einer Ringer Lactat Lösung führt zu einer sofortigen intravasalen Volumenkomensation: Ringer Lactat wurde in deutlich größerer Menge zugeführt (durchschnittlich 2174 ml), als zuvor Blut entnommen wurde (1299 ml). Dies führte dazu, daß schon während der Infusion ein Großteil des Volumens aus dem intravasalen Bereich verschwand und die intravasale Volumenkomensation direkt zu Beginn der „Nachbolusphase“ ca. 1300 ml (damit ein Effekt von ca. 60% des zugeführten Infusionsvolumens) betrug. Dies ist umso interessanter, als daß dieser Wert dem entnommenen Blutvolumen entspricht.

30 Minuten nach Beginn der „Nachbolusphase“ fiel der Wert der intravasalen Volumenkomensation auf ca. 750 ml ab, nach 40 Minuten erreichte er mit 600 ml Volumen den Wert der hyperten-hyperonkotischen NaCl-PE Lösung (d.h. 28% der ursprünglich zugeführten Lösung von 2174 ml). Auf diesem Niveau stabilisierte sich der Wert. Hiermit zeigte sich, daß das entnommene Blutvolumen trotz eines deutlich größeren zugeführten Volumens an Ringer-Lactat Lösung (160-170% des entnommen Blutvolumens) nach einer Stunde nur unzureichend kompensiert wird (ca. 50% des entnommen Blutvolumens).

Die Infusion einer größeren Ringer Lactat Lösungsmenge führt bei den kardio-zirkulatorischen Parametern zu einer leichten Abnahme der Herzfrequenz, einer Zunahme der Schlagvolumens und daraus resultierend einem Anstieg des Herzzeitvolumens gegenüber der Phase vor der Infusionszugabe. Interessant ist hier die Beobachtung, daß die Ringer-Lactat Lösung zu einer deutlich geringeren Erhöhung des Herzschlagvolumens führt als die hypertone bzw. hyperten-hyperonkotische Lösung.

Weiter unterscheidet sich die Ringer Lactat Lösung von den anderen beiden Lösungen dadurch, daß der mittlere arterielle Blutdruck (RRm) nach der Infusion etwa den Wert einnimmt (90 mmHg), den er auch vor der Infusion besaß.

Das Ohmsche Gesetz stellt eine Relation zwischen dem Herzzeitvolumen (HZV), dem Totalen Peripheren Widerstand (TPR) und der Druckdifferenz zwischen der Aorta und der Hohlvene auf (*Witzleb E. 1987, Silbernagl und Despopoulos 1983*):

$$\text{HZV} * \text{TPR} = \text{Druckdifferenz (Aorta - Hohlvene)}$$

Als Annäherung für die Druckdifferenz kann der arterielle Blutdruck bzw. der gemessene mittlere arterielle Blutdruck verwendet werden (*Schmidt und Thews 1987, Silbernagl und Despopoulos 1983*).

Stellt man nun die Messungen der Ringer-Lactat-Versuchsreihe in den Kontext des Ohm'schen Gesetzes, so ergibt sich folgendes: Bei etwa gleichbleibendem mittlerem arteriellem Blutdruck und Zunahme des Herzzeitvolumens (Vergleich jeweils vor und nach der Infusion) muß es zu einer Abnahme des Totalen Peripheren Widerstands (TPR) gekommen sein. Dies entspricht vorzüglich dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz: Die Abnahme des TPR kommt hiernach durch eine Abnahme der Blutviskosität (also Erhöhung der Blutfluidität) und gleichzeitig einer Erweiterung des Gefäßradius zustande (*Schmidt und Thews 1987, Silbernagl und Despopoulos 1983*). Die Abnahme der Blutviskosität wird durch den infusionsbedingten drastisch gesenkten Hämatokritwert (ca. 41% vor Infusion, direkt am Beginn der Nachinfusionsphase ca. 32%) belegt.

Wie zu erwarten kam es kurz nach der Infusion des großen Volumens an Ringer-Lactat-Lösung zu einem Anstieg des Zentralen Venendrucks sowie einer durch Dilution bedingten Abnahme der Werte Hämoglobin und Hämatokrit. Diese Werte glichen sich aber nach 30-40 Minuten an jene der Versuchsreihen mit NaCl-PE Lösung an, also zu einem Zeitpunkt, als die Ringer-Lactat- und die NaCl+PE-Therapeutika eine nahezu gleiche intravasale Volumenkompensation erreicht hatten.

Das Verhalten der Werte für pH und BE nach Bolus läßt sich durch den verhältnismäßig niedrigen pH-Wert (6,5) der Ringer-Lactatlösung erklären: dem Verlauf der Datenkurven zufolge kommt es initial zu einer leichten Dilutionsacidose, die jedoch während des 2-stündigen Beobachtungszeitraumes nahezu vollständig kompensiert wird. Das Verhalten des BE-Parameters unterstreicht diese Interpretation, da im Laufe der Kompensation zunehmend Pufferbasen im Blut freierwerden und somit der BE ansteigt.

Durch die Ringer-Lactatlösung wurde während der Infusion die Menge an K⁺ Ionen im intravasalen Raum erhöht. Die rasche Anpassung in der Nachbolusphase wird erklärlich durch die Tatsache, daß nur 1-2% der K⁺ Ionen im Gefäßraum zu finden sind und somit drohende Gleichgewichtsverschiebungen rasch ausgeglichen werden können. Insbesondere wird die erhöhte K⁺ Ionen-Konzentration über die Na⁺-K⁺ -ATPase in den Zellmembranen zugunsten der intrazellulären K⁺ Menge gesenkt, gleichzeitig wird über diese Ionenpumpe die Plasmakonzentration von Na⁺ wieder normalisiert (*Schmidt u. Thewes, 1983*).

Interessant ist die Beobachtung des Verlaufs der O₂-Sättigungskurve: Hier weicht die Ringer-Lactat-Lösung von den anderen beiden Lösungen ab. Zu Beginn der Nachbolusphase ist die O₂-Sättigung des Blutes deutlich niedriger als bei den anderen beiden Volumenssubstitutionstherapeutika, bedingt durch das höhere Volumen an Ringer-Lactat Lösung. Obwohl gegen Ende der Nachbolusphase die intravasalen Volumenkompensationen von Ringer-Lactat und NaCl-PE Versuch etwa gleich sind, hat das Blut im Ringer-Lactat

Experiment eine deutlich niedrigere O₂ Sättigung (90%) als im NaCl-PE Versuch (93%). Dies deutet an, daß Ringer-Lactat nicht so gut die Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes gewährleistet wie die beiden anderen Lösungen. Eine weitere mögliche Erklärung könnte allerdings die initiale Hyperämisierung aufgrund der differierenden Hämodynamik bei den Bolusversuchen sein.

Essential Ringer-Lactat

- + Mit R.-Lactat als Therapeutikum konnte **kurzzeitig** der **größte** absolute intravasale **Volumeneffekt** (1300 ml, entspricht der Blutentnahmemenge) erzielt werden, es läßt sich problemlos und **ohne Komplikationen injizieren**, die **Verträglichkeit** ist sehr **gut**, eine Allergiegefahr nicht gegeben, eine **kardiale Belastung** besteht nur **geringfügig**.
- Der intravasale **Volumeneffekt verpufft** sehr **schnell** (nach ca 45 min. kein signifikanter Unterschied mehr zu NaCl + PE), der **Zeitaufwand** für die Infusion (14 min.) und deren **Quantum** (2174 ml) steht **in keinem Verhältnis** zum **Volumengewinn** (1300 ml) und der **Dauer** (80% Volumenverlust nach 2h) **dieses Effekts**. Starker Harnrang während dieses Versuchstages verfestigt den Eindruck, daß R.-Lactat **lediglich durch** den **Intravasalraum "gespült"** wird, der therapeutische Nutzen stellt sich wahrscheinlich nur bei einer Dauerinfusion ein.

2. NaCl 7,5%-Lösung als hypertones Volumensubstitutionstherapeutikum

Die Zugabe eines Bolus von durchschnittlich 130 ml NaCl 7,5% Lösung über 3,6 Minuten bewirkt eine intravasale Volumenkomensation von ca. 550 ml. Diese Volumenkomensation liegt schon direkt am Beginn der „Nachbolusphase“ vor und fällt auf ca. 475 ml am Ende der zweistündigen „Nachbolusphase“ ab. Damit zeigt sich die hypertone NaCl-Lösung als sofort wirksames Volumensubstitutionstherapeutikum, das ca. 42 % des Volumens des entnommenen Blutes (1299 ml) kompensiert.

Die kardio-zirkulatorischen Parameter zeigen folgendes Bild: Die Herzfrequenz entspricht nach einem kurzzeitigen Anstieg während der Boluszugabe in der „Nachbolusphase“ dem Ausgangswert vor Boluszugabe („Nach Blutentnahme Phase“). Das Schlagvolumen in der „Nachbolusphase“ ist um ca. 15% gegenüber der „nach Blutentnahme-Phase“ erhöht. Daraus resultiert eine Zunahme des Herzzeitvolumens zu Beginn der Nachbolusphase. Diese geht jedoch im Verlauf der Nachbolusphase wieder bis auf 5% über dem Ausgangsniveau (Nach-Blutentnahme Phase) zurück.

Da in der Nachbolusphase der mittlere arterielle Blutdruck nur gering über dem Wert am Ende der Nach-Blutentnahme-Phase liegt und gleichzeitig das HZV stärker als RRm zugenommen hat, weist dieses darauf hin, daß der Totale Periphere Widerstand durch die Bolusgabe abgenommen hat. Demnach hat auch die hypertone NaCl 7,5% Lösung zu einer Verminderung der Blutviskosität und Erweiterung der Gefäße geführt (*de Carvalho et al.*1999).

Bei den physiologischen Werten ist der Na⁺ Wert interessant: Während dieser noch zu Beginn der Nachbolusphase mit ca. 149 mmol / l liegt, sinkt er kontinuierlich während der Nachbolusphase auf ca. 142 mmol / l ab und erreicht damit fast das Niveau der „Nach-Blutentnahme-Phase“. Hier kommt es also zu einer kontinuierlichen Abnahme der hypertonen wirksamen Teilchen während der Nachbolusphase. Dies korrespondiert mit dem abnehmenden Verlauf der Osmolaritätskurve und auch der Abnahme des intravasalen Kompensationsvolumens von 550 auf 475 ml entlang der Nachbolusphase.

Der Erhöhung des CO₂-Partialdrucks und der Sauerstoffsättigung des Blutes in der Nachbolusphase im Vergleich zur Nach-Blutentnahmephase und die Annäherung der Werte auf das Normalniveau („Vorphase“) deuten an, daß sich die gastransportierenden Eigenschaften des Blutes normalisiert haben.

Essential NaCl 7,5%

- +** NaCl 7,5% ist ein **unkompliziert** und **schnell einzusetzendes Agens**, welches **kurzzeitig** sehr **effizient** das **intravasale Volumen erhöht** (in < 4 min. ca. 42 % der entnommenen Blutmenge) und damit deutlich **effektiver** als R.-Lactat wirkt. Herzzeitvolumen und Blutdruck steigen leicht an, auch der **periphere Widerstand sinkt stärker als bei R.-Lactat**.
- **Mit der Normalisierung der Na⁺ Konzentration schwinden** auch die wünschenswerten **Effekte** der hypertonen Lösung: das **Nettokompensationsvolumen** fällt **geringer** (nach 2h um 33%) und das **Effektniveau sinkt schneller** (um 27% in 2h), **als** bei dem Kombinationspräparat **NaCl + PE**.

3. NaCl+PE Lösung als hyperton-hyperonkotisches Volumetherapeutikum

Die Zugabe von durchschnittlich ca. 130 ml hyperton/hyperosmotischer NaCl+PE Lösung über einen Zeitraum von ca. 4,4 Minuten bewirkt eine intravasale Volumenkompensation von ca. 600 ml. Die Volumenkompensation besitzt diesen Wert schon zu Beginn der Nachbolusphase. Bemerkenswert ist, daß dieser Wert von ca. 600 ml auch noch am Ende der zweistündigen Nachbolusphase besteht.

Die Beobachtung der Na⁺-Ionenkonzentrationskurve während der Nachbolusphase zeigt, daß diese von 148 mmol/l auf ca. 141 mmol/l zurückgeht und sich damit stark an den Konzentrationswert vor Bolusgabe annähert (ca. 139 mmol/l). Die Tatsache, daß der intravasale Volumenskompensationswert von 600 ml während der gesamten Nachbolusphase konstant gehalten wird, läßt sich damit so erklären: Zunächst bewirkt Na⁺ als hypertones Agens, daß es zur intravasalen Volumenkompensation kommt. Die Anwesenheit von Dextran als hyperonkotisch aktivem Agens im Blut bewirkt, daß die intravasale Volumenkompensation aufrechterhalten wird, trotz deutlich abfallender Na⁺ Ionen Konzentration während der zweistündigen Nachbolusphase. Dies unterscheidet die NaCl+PE Lösung von der NaCl 7,5% Lösung: Bei letzterer nimmt die intravasale Volumenkompensation während der Nachbolusphase von ca. 550 auf ca. 475 ml, also um ca. 14% ab. Hier kommt es nicht zur Stabilisierung des intravasalen Volumens durch einen hyperonkotischen Effekt.

Überträgt man die Daten für die intravasale Volumenkompensation auf eine Notfallsituation, so ergibt sich ein Vorteil für die Infusion der NaCl+PE Lösung gegenüber der Ringer-Lactat Lösung: 5 Minuten nach Beginn der Infusion/Bolusgabe hat die NaCl+PE Lösung bereits zu einer intravasalen Volumenkompensation von 600 ml geführt (die Bolusgabe dauert nur 4,4 Minuten). Zu diesem Zeitpunkt sind etwa 1/3 der Ringer-Lactat Lösung infundiert, also ca. 750 ml. Bedenkt man, daß durch sofortige Diffusion von Ringer-Lactat Lösung in das Interstitium während der Infusion der Effekt nur 60% beträgt, so beträgt die intravasale Volumenkompensation 5 Minuten nach Beginn der Infusion nur ca. 450 ml. Mit anderen Worten: Das intravasale Kompensationsvolumen wird durch die NaCl+PE deutlich schneller hergestellt.

Die Analyse der kardio-zirkulatorischen Parameter im Blut zeigt folgendes: Die Infusion von NaCl+PE Lösung führt zu einem sehr starken Anstieg des Herzzeitvolumens während der Boluszugabe (von ca. 7 l/min vor Bolusgabe auf ca. 9,5 l/min direkt nach Bolusgabe). Dieser Anstieg des HZV ist deutlich größer als bei den beiden anderen Volumetherapeutika. Während der zweistündigen Beobachtungsphase nach Bolus nimmt das HZV von ca. 9,5 l/min auf ca. 8-8,5 l/min ab. Die Ursache des starken Anstieges des HZV findet sich vor allem in der starken Zunahme des Schlagvolumens: Dieses wird durch die

Bolusgabe von NaCl+PE Lösung um annähernd 40 % gesteigert (von ca. 110 auf ca. 150 ml). Der Anstieg des Schlagvolumens bei NaCl+PE ist damit deutlich größer als bei NaCl 7,5 % Lösung (Schlagvolumen um ca. 20% erhöht) und Ringer-Lactat Lösung (Schlagvolumen um ca. 10-15% erhöht).

Interessant ist der Verlauf der Ionen-Kurven in der ersten halben Stunde nach Zugabe des NaCl+PE Bolus: Während die Na⁺ Konzentration deutlich abnimmt, kommt es zu einer Steigerung der K⁺ Konzentration und einer Zunahme der Protonenkonzentration (gemessen durch einen abnehmenden pH-Wert) im Blut. Dies deutet auf folgenden Transportmechanismus hin: Die Na⁺-Konzentration im Blut wird nicht nur durch eine relative Membranen-Permeabilität, sondern auch durch gekoppelte Ionen-Pumpen (z.B. Neutrale Na⁺/K⁺-Austauschpumpen) abgebaut (*Horovitz* 1975).

Bemerkenswert ist der Verlauf der Gesamteiweißkurve (GE): Hier kommt es bei der NaCl+PE-Lösung zu einer viel geringeren Verdünnung des Eiweißes im Blut (von 6,2 mmol/l vor Bolusgabe auf 6 mmol/l nach Bolusgabe) als bei den anderen beiden Lösungen (bei Ringer-Lactat von 6,4 auf 4,3 mmol/l; bei NaCl 7,5% von ca. 6,3 auf 5,4 mmol/l). Hier bieten sich zwei mögliche Erklärungen an: Zum einen könnte der GE-Test positiv auf das Dextran reagiert haben, andererseits könnte man sich vorstellen, daß die Eiweißmenge im intravasalen Raum durch Import aus dem extravasalen Raum erhöht wurde.

Die Zufuhr eines NaCl+PE Bolus führt zunächst zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (RRm) während der Zugabe. Nach Bolusgabe nimmt RRm wieder ab: Etwa 10 Minuten nach Bolusgabe stabilisiert sich der Blutdruck RRm auf einem Niveau, das sogar leicht unter dem Niveau vor Bolusgabe liegt (RRm ca. 82 mmHg 10 Minuten nach Bolus vs. 87 mmHg vor Bolus; hier ist interessant, daß die anderen beiden Lösungen nicht zu diesem leichten Absinken des RRm geführt haben).

Starker Anstieg des Herzzeitvolumens (höher als bei anderen Lösungen!) bei leicht vermindertem mittlerem arteriellen Blutdruck (niedriger als bei anderen Lösungen!) implizieren nach dem Ohmschen Gesetz eine Abnahme des Totalen Peripheren Widerstands durch die Bolusgabe von NaCl+PE-Lösung. Dies bedeutet – wie zu erwarten – eine Erweiterung der Gefäße bzw. eine Abnahme der Viskosität des Blutes.

Somit ergibt sich ein wesentlicher Unterschied zwischen der hyperton/hyperkolloidalen NaCl+PE Lösung und den beiden anderen Lösungen. Wie Tabelle 5 (siehe unten) zeigt, bewirkt NaCl+PE eine viel stärkere Abnahme des Totalen Peripheren Widerstands TPR als die beiden anderen therapeutischen Lösungen, im wesentlichen erkennbar am deutlich stärkeren Anstieg des HZV.

3.1 **Tabelle 7:** Veränderungen kardialer und vasomotorischer Parameter

Therapeutikum	relative Änderung des RRm vor/nach Bolus- bzw. Infusionsgabe	relative Änderung des HZV vor/nach Bolus- bzw. Infusionsgabe	relative Änderung des TPR vor/nach Bolus- bzw. Infusionsgabe
Ringer-Lactat	0%	+ 11%	- 10%
NaCl 7,5%	+ 2%	+ 17%	- 13%
NaCl+PE	- 6%	+ 36%	- 31%

Erläuterungen:

RRm = arterieller Mitteldruck

HZV = Herzzeitvolumen

TPR = Totaler peripherer Widerstand

Die relative Änderung des Blutdrucks RRm wurde ermittelt aus dem Vergleich der RRm Werte direkt vor und 15 Minuten nach die Infusions/Bolusgabe (Begründung: 15 Minuten nach Infusion/Bolus hatte sich der Blutdruck stabilisiert). Die relative Änderung des HZV wurde ermittelt aus dem Vergleich der HZV Werte direkt vor und 15 Minuten nach die Infusions/Bolusgabe. Die relative Änderung des TPR ergibt sich nach dem Ohm'schen Gesetz aus dem Quotienten der relativen Änderungen von RRm und HZV.

Mit den Ergebnissen der NaCl+PE-Versuchsreihe werden einige der in der Literatur angegebenen Erklärungsansätze (die zumeist von Tiermodellen abgeleitet wurden) für die Wirkungsweise hypertoner-hyperonkotischer Lösungen deutlich bestätigt: Demnach wirkt ein hyperton-hyperonkotisches Volumenssubstitutionstherapeutikum auf die folgenden Arten (*Kröll et al.* 1994, 1998, *Kramer et al* 1989, *Mazzoni et al.* 1988, *Mazzoni et al.* 1990, *Rocha e Silva* 1998):

- Positiv inotroper Effekt (dieser Effekt konnte durch die deutliche Erhöhung des Schlagvolumens belegt werden)
- Rasche Mobilisierung extravasaler Flüssigkeit
- Vasodilatation (Gefäßerweiterung indirekt über Änderung des HZV und systolischen Blutdrucks abgeleitet)
- Optimierung der Fluidität des Blutes (Viskositätsverminderung indirekt über Änderung des HZV und systolischen Blutdrucks abgeleitet)
- Neurale Reflexmechanismen
- Stimulation des Vasomotorenzentrums

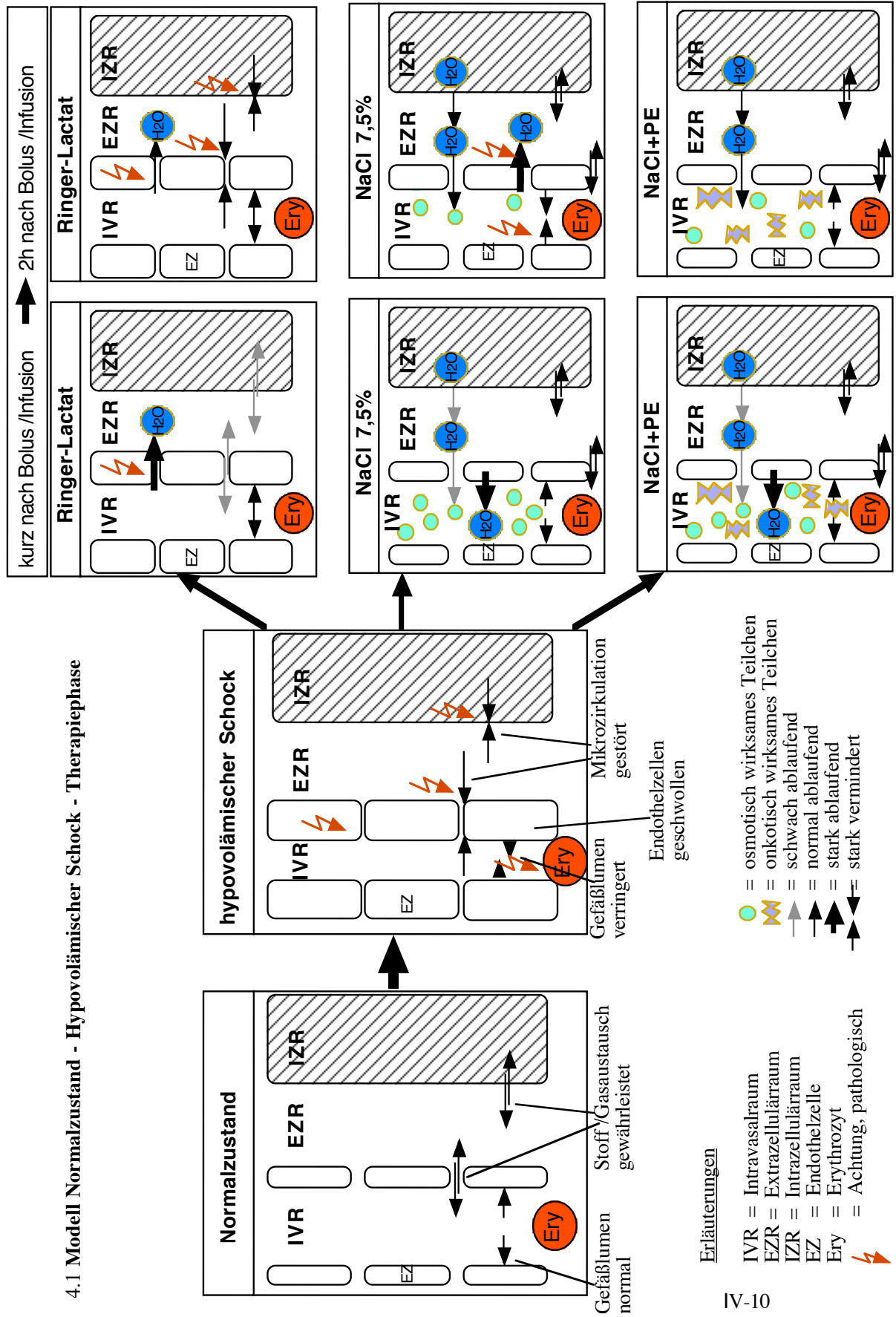
Essential NaCl +PE

+ NaCl +PE ist das Therapeutikum, welches **in sehr kurzer Zeit** (Infusionsdauer ca 4 min) den **im Verhältnis zur Therapiemenge** (ca. 130 ml) **größten Nettokompensationseffekt** (Über 350%) bewirkt und diese Kompensation auch noch über 2 Stunden Beobachtungszeitraum nahezu konstant halten kann.

+ **Kardiozirkulatorische Parameter** werden **stimuliert**, d.h. SV, HZV und HF steigen so deutlich an, gleichzeitig werden **TPR** und **Blutdruck** (wenn auch nur leicht) in dem Maße **gesenkt**, wie es für eine effiziente und nachhaltige Therapie geboten scheint.

- Nachteilig schlagen für die Kombination aus hypertonem und hyperonkotischem Therapeutikum lediglich von den Probanden beschriebene **cerebrale Mißempfindungen** (führte zu einer Reduktion der Injektionsgeschwindigkeit) und zwar nicht beobachtete, aber theoretisch **vorstellbare Allergien** auf das Dextran zu Buche.

4.1 Modell Normalzustand - Hypovolämischer Schock - Therapiephase



4. Schlußfolgerung

4.1 Modell Normalzustand - Hypovolämischer Schock - Therapiephase

Die Ergebnisse der humanexperimentellen Arbeiten im Rahmen dieser Dissertation wurden verwendet, um zusammen mit anderen wissenschaftlichen Forschungsergebnissen aus der Literatur ein Modell aufzustellen (siehe Schema 2, vorherige Seite IV-10), das die Wirkungsweise der einzelnen Volumensubstitutionstherapeutika auf physiologischer Ebene erklärt:

4.2 Vergleich Normalzustand - Hypovolämischer Schock

Im Normalzustand ist eine adaequate Mikrohämodynamik gewährleistet. Diese impliziert u.a. einen Stoffaustausch zwischen intravasalem Bereich und Interstitium und damit die nutritielle Versorgung der Zellen (*Kröll* 1994). Durch Hämorrhagie wird ein Schockzustand initiiert. Dieser manifestiert sich in der Initialphase durch eine reversible morphologische und funktionelle Veränderungen in der Mikrozirkulation, z.B. in einer „Anschwellung“, d.h. Volumenzunahme, der Endothelzellen, die durch eine Störung der extra/intrazellulären Elektrolytverteilung ausgelöst wurde (*Mazzoni et al.* 1988, *Mazzoni et al.* 1989, *Schürer et al.* 1992).

4.3 Erläuterung Ringer-Lactat Modell

Bei der Zugabe von Ringer Lactat Lösung kommt es zunächst zur Vasodilatation durch die hohe Menge an infundierter Lösung: Die Gefäße werden erweitert, und die Fluidität des Blutes wird erhöht. Zwar erniedrigt sich nun das Gefäßvolumen über die Zeit, bleibt jedoch weiterhin deutlich über dem vor der Infusion. Da die Ringer-Lactat Lösung isotonisch ist, wird der osmotische Druck des Blutes nicht erhöht (Die Versuche im Rahmen dieser Dissertation zeigten, das nach Ringer-Lactat Infusion der osmotische Druck des Blutes sogar noch unter dem Wert vor der Infusion lag). Daher kann angenommen werden, daß die Endothelzellen weiterhin großvolumig sind, und die Mikrozirkulation zwischen intravasalem und extravasalem Raum gestört bleibt.

4.4 Erläuterung NaCl 7,5% Modell

Die Infusion eines hypertonen NaCl 7,5% Bolus bewirkt eine drastische Steigerung des osmotischen Drucks im intravasalen Bereich. Innerhalb sehr kurzer Zeit wird Flüssigkeit aus den Endothelzellen und den Erythrozyten abgezogen (*Mazzoni et al.* 1988). Damit wird eine Vasodilatation erreicht. Durch die Volumenabnahme der Endothelzellen wird die Mikrozirkulation zwischen Kapillaren und Interstitium wieder hergestellt, und eine nutritive bzw. sauerstoffmäßige Unterversorgung der Gewebszellen wird vermieden. Nachdem Flüssigkeit aus Endothelzellen und Erythrozyten zur Vasodilatation geführt

hat, kann zunächst weitere Flüssigkeit aus dem extravasalen Raum in die Gefäße einströmen und somit die Organperfusion optimieren (*Kien et al.* 1996). Jedoch kommt es während der zwei Stunden nach Bolusgabe zu einem drastischen Abbau der Na⁺-Ionenkonzentration und damit des osmotischen Drucks. Dies bewirkt, daß ein Teil der intravasalen Volumenkompensation nicht mehr aufrecht erhalten werden kann.

4.5 Erläuterung NaCl+PE-Modell

Die Infusion einer hyperton-hyperonkotischen NaCl+PE Lösung bewirkt (wie der hypertonen NaCl 7,5% Bolus) eine drastische Steigerung des osmotischen Drucks des Blutes. Eine Gefäßdilatation wird erreicht, indem Flüssigkeit aus den Erythrozyten und den Endothelzellen abgezogen wird. Gleichzeitig wird damit die Mikrozirkulation wieder hergestellt (*Mazzoni* 1988). Zusätzliche Flüssigkeit dringt aus dem extra- in den intravasalen Raum. Über die Zeit wird die Zahl der Na⁺ Ionen im Blut verringert. Hier kommt nun – im Gegensatz zur hypertonen NaCl 7,5% Lösung – der Effekt der kolloidalen Dextranteilchen zum Tragen: Das Volumen des intravasalen Raums kann trotz sinkender Na⁺ Konzentration weiterhin durch die hyperonkotische Wirkung der Dextran-Moleküle aufrechterhalten werden (*Kroll et al.* 1998).

Zusätzlich hebt sich die NaCl+PE-Lösung von der Ringer-Lactat Lösung ab, indem die NaCl+PE-Lösung eine etwas stärkere Gefäßdilatation bewirkt und diese über zwei Stunden aufrechterhält und zusätzlich die Mikrozirkulation wieder herstellt und stabilisiert (*Corso et al.* 1998, *Rocha e Silva* 1998).

Diese Argumentation spricht für den Einsatz von hypertonen-hyperonkotischen Volumensubstitutionstherapeutika in der Indikation traumatisch-hämorrhagischer Schock bzw. hypovolämischer Schock.

V. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß diverser Volumensubstitutionstherapeutika auf identische Zustände einer artifiziellen Hypovolämie am Menschen experimentell untersucht. Diese Studie umfaßt kardio-zirkulatorische Parameter, intravasale Volumeneffekte und metabolische Größen, die nach Infusion von Ringer-Lactat-Lösung, hypertoner NaCl 7,5% Lösung bzw. hypertoner-hyperonkotischer NaCl+PE-Lösung (PE=Plasmaexpander 6% Dextran 70) auf einen individuell konstanten hypovolämischen Zustand zeitlich gestaffelt bestimmt wurden. Im einzelnen wurden dabei folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die Infusion von Ringer-Lactat Lösung führte zunächst zu einem starken Anstieg der intravasalen Volumensubstitution (ca. 55% der infundierten Lösungsmenge, entsprach etwa der Blutentnahme). Während der zweistündigen Phase nach Infusionsgabe ging jedoch die intravasale Volumensubstitution partiell wieder zurück: Nur 28% des ursprünglich infundierten Ringer-Lactat Volumens befanden sich nach zwei Stunden noch im intravasalen Raum. Bei den kardio-zirkulatorischen Parametern wurde eine leichte Zunahme des Schlagvolumens beobachtet.
2. Die Gabe von hypertoner NaCl Lösung führte schon während der Boluszuführung zu einem starken Anstieg der intravasalen Volumensubstitution. Direkt nach Bolusgabe betrug der Nettovolumeneffekt etwa 277% der ursprünglich zugeführten Lösungsmenge. Nach zwei Stunden ging dieser Wert auf 200 % zurück. Begleitet wurde dieser Rückgang von einem drastischen Abfall der Na⁺ Ionenkonzentration im Blut, die für den ursprünglich hyperosmotischen Zustand verantwortlich war.
3. Die Bolusgabe von NaCl+PE als Therapie für den hypovolämischen Zustand führte zu den interessantesten Ergebnissen: Zunächst kam es schon während der Bolusgabe zu einer starken intravasalen Volumenkompensation. Direkt nach Bolusgabe betrug der intravasale Nettovolumenkompensationseffekt 315% der zugeführten Lösung (410 ml intravasale Volumenkompensation bei 130 ml Bolus). Trotz eines starken Abfalls der für den osmotischen Druck wichtigen Na⁺-Konzentration während der zweistündigen Phase nach Bolusgabe blieb die Quantität der intravasalen Volumenkompensation konstant. Dies ist auf den zusätzlichen hyperonkotischen Effekt der Dextran Teilchen in dieser Lösung zurückzuführen.
4. Basierend auf den humanexperimentellen Daten dieser Studie und weiterer Literaturveröffentlichungen wurde ein Modell entwickelt, das als Hypothese bzw. Hilfsmittel zur Erklärung der unterschiedlichen Wirkungen der Volumensubstitutionstherapeutika dienen soll. Das Modell sagt aus, daß die beiden hypertonen Therapeutika im Vergleich zum Ringer Lactat vermutlich eine Verbesserung der Mikrozirkulation bzw. der mikrohämodynamischen Eigenschaften bewirken und damit eine Reduzierung der Letalitätsrate über den gesamten Verlauf des hämorrhagischen Schocks (vor allem bedingt durch späteres MOV) implizieren.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 Ahnefeld, F.W.
Der Schock und seine Behandlung im Ablauf der Verbrennungskrankheit.
Habil.-Schrift, Med. Fak. Mainz 1965
- 2 Ahnefeld, F.W.
Die initialen Veränderungen nach einem thermischen Trauma.
Acta Belg. Milit. 1966, 12, 376
- 3 Ahnefeld, F.W.
Indikation für kolloidale Volumenersatzmittel in: Infusionstherapie.
Berlin - Göttingen - Heidelberg, Springer 1966
- 4 Ahnefeld, F.W., Franke, W.
Der Schock in der operativen Gynäkologie. Gynäkologe 1968, 1, 1
- 5 Ahnefeld, F.W., Frey, R., Halmágy, M.
Die akuten Elementargefährdungen des Lebens.
Physik. Med. u. Rehab. 1969, 10, 10
- 6 Ahnefeld, F.W., Halmágy, M., Überla, K.
Untersuchungen über die Volumenwirkung von Blut, Plasma und kolloidalen
Volumenersatzmitteln. Langenb. Arch. Klin. Chir. 1965, 313, 114
- 7 Ahnefeld, F.W., Halmágy, M., Überla, K.
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzstoffe.
Anästhesist 1965, 14, 137
- 8 Ammon, R.
Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Gewebe.
Enzymologia 1963, 25, 245

- 9 Anderson, J.T., Wisner, D.H., Sullivan, P.E., Matteucci, M., Freshman, S., Hildred, J., Wagner, F.C. jr
Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: short and long term effects.
J. Trauma 1997 Apr.; 42 (4): 592-600; discussion 600-1
- 10 Angle, N., Hoyt, D. B., Coimbra, R., Liu, F., Herdon-Remelius, C., Loomis, W., Junger W.G.
Hyperonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hamorrhagic shock.
Shock 1998 Mar; 9 (3): 164-70
- 11 Angle, N., Hoyt, D.B., Cabello-Passini, R., Herdon-Remelius, C., Loomis, W., Junger, W. G.
Hypertonic saline resuscitation reducesneutrophil margination by suppressing neutrophil L selection expression.
J. Trauma 1998 Jul; 45(1): 7-12; discussion 12-3
- 12 Atik, M.
Dextrans, their use in surgery and medicine. Anaesthesiology 1966, 27, 425
- 13 Baker, C.C., Oppenheimer L., Stephens B., Lewis F.R., Trunkey. D.D.
Epidemiology of trauma deaths
Am. J. Surg. 1980, 140, 144-150
- 14 Bayliss, W.M.
Methods of raising a low arterial pressure. Proc. roy. Soc. B. 1916, 89, 380
- 15 Cambell, P.H., Koepfli, J.B., Pauling, L., Abrahamson, N., Dadliker, W., Feigen, G.A., Lanni, F., LeRosen, A.
The preparations and properties of a modified gelantine (Oxypolygelantine) as an oncotic substitut for serum albumin.
Tex. Rep. Biol. Med. 1951, 9, 235
- 16 Corso, C. O., Okamoto, S., Leiderer, R., Messmer, K.
Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvasclar perfusion and function after hemorrhagic shock.
J. Surg. Res. 1998 Dec; 80 (2): 210-20

- 17 Corso, C. O., Okamoto, S., Ruttinger, D., Messmer, K.
Hypertonic saline dextran attenuates leucocyte accumulation in the liver after hemorrhagic shock and resuscitation.
J. Trauma 1999 Mar; 46 (3): 417-23
- 18 de Carvalho, H., Matos, J.A., Bouskela, E., Svensjo, E.
Vascular permeability increase and plasma volume loss induced by endotoxin was attenuated by hypertonic saline with or without dextran.
Shock 1999 Jul; 12(1): 75-80
- 19 De Filippe, J., Timoner, J., Velasco, I.T., Lopes, O.U., Rocha-Silva, M.
Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7,5 % Sodium Chloride injections
The Lancet 1980, Nov. 8, 1002-1004
- 20 Deb, S., Martin, B., Sun, L., Ruff, P., Burris, D., Rich, N., DeBreux, S., Austin, B.
Resuscitation with lactated Ringer's solution in rats with hemorrhagic shock induces immediate apoptosis.
J. Trauma 1999 Apr; 46 (4): 582-9
- 21 Diebel L. N., Tybursky, J. G., Dulchavsky, S. A.
Effect of hypertonic saline solution and dextran on ventricular blood flow and heart-lung interaction after hemorrhagic shock.
Surgery 1998 Oct; 124(4): 642-9, discussion 649-50
- 22 Eufinger, H.
Schock und Plasmaexpander in : Schock und Plasmaexpander.
Berlin - Göttingen - Heidelberg, Springer 1963
- 23 Fischer, M., Hossmann, K.A.
Volume expansion during cardiopulmonary resuscitation reduces cerebral no-reflow.
Resuscitation 1996 Oct; 32(3): 227-40
- 24 Gelin, L.E.
Studies in anemia of injury. Acta chir. scand. suppl. 1956, 210, 1

- 25 Gelin, L.E.
Flüssigkeitsersatz im Schock in: Schock - Pathogenese und Therapie.
Berlin - Göttingen - Heidelberg, Springer 1962
- 26 Gelin, L.E., Söllvell, L., Zederfeldt, B.
The plasma volume expanding effect of low viscous Dextran and Macrodex.
Acta chir. scand. 1961, 122, 309
- 27 Greenleaf, J.E., Hinghofer-Szalkay, H.
Plasma Volume Methodology: Evans blue, Hemoglobin - Hematocrit, and Mass
Density Transformations. Tech. memorandum NASA TM-86834, Ames Research
Center Moffet Field (California), 1985
- 28 Grönwall, A.
Plasma substitutes, their comparative Value in:
Eight Colloquia on Clinical pp76, Brüssel 1957
- 29 Grönwall, A., Ingelmann, B.
Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr
Acta Physiol. Scand. 1944, 7, 97
- 30 Gruber, U.F.
Neue Gesichtspunkte bei der Behandlung Schwerstkranker
actuelle chirurgie 1967, 2, 71
- 31 Gruber, U.F.
Der Wert der Blutvolumenbestimmung im Schock
Ref., 3. Int. Fortb. klin. Anästhesie, Wien 1967
- 32 Gruber, U.F.
Blutersatz. Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1968
- 33 Gruber, U.F., Allgöwer, M.
Indikation für Plasmaexpander in: Schock und Plasmaexpander.
Berlin - Göttingen - Heidelberg, Springer 1963

- 34 Gruber, U.F., Allgöwer, M.
Entgegnung auf die Arbeit von A. Hässig: " Schockprobleme unter besonderer Berücksichtigung der Expanderfrage". *Anästhesist* 1966, 15, 332
- 35 Gruber, U.F., Allgöwer, M.
Current status of Plasma Expanders. *Rev. int. Serv. Santé Armees* 1964, 37, 751
- 36 Gruber, U.F., Allgöwer, M.
Autologous and homologous fresh human plasma as a volume expander in hypovolemic subjects. *Ann. Surg.* 1967, 165, 41
- 37 Hecht, G., Weese, H.
Periston, ein neuer Flüssigkeitsersatz. *Münch. Med. Wschr.* 1943, 90, 11
- 38 Heim, W., Osten, W.
Beitrag zur Therapie des Wundchocks mit Blut und einigen Blutflüssigkeitsersatzmitteln. *Langenb. Arch. klin. Chir.* 1954, 278, 453
- 39 Heim, W., Siewert, R.
Indikation zur Frischbluttransfusion. *Chirurg* 1967, 38, 119
- 40 Hogan, J.J.
The intravenous use of colloidal (gelantine) solutions in shock.
J. amer. med. Assoc. 1915, 64, 721
- 41 Holcroft, J.W., Vassar, M.J., Turner, J.E., Derlet, R.W., Kramer, G.C.
3% NaCl and 7,5% NaCl/Dextran70 in the resuscitation of severely injured patients
Ann. Surg. 1987, 206, 279
- 42 Horovitz, J. H.
The extracellular fluid space: measurement and transport function in hemorrhagic shock
In: *Proceedings of the workshop on albumin*
NIH, 1975, 168-181
- 43 Kien, N.D., Antognini, J.F., Reilly, D.A., Moore, P.G.
Small-volume resuscitation using hypertonic saline improves organ perfusion in burned rats.
Anesth. Analg. 1996 Oct; 83(4): 782-8

- 44 Kramer, G.C., English, T.P., Gunther, R.A., Holcroft, J.W.
Physiological Mechanisms of fluid resuscitation with hyperosmotic/hyperoncotic solutions
In: Perspectives in Shock research: Metabolism, Immunology, Mediators and Models
Alan R. Liss Inc., New York 1989, 311-320
- 45 Kramer, G.C., Perron, P.R., Lindsey, D.C., Ho, H.S., Gunther, R.A., Boyle, W.A., Holcroft, J.W.
Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution.
Surgery 1986, 100, 239-247
- 46 Kranecker, Sander
Zitat nach Ahnefeld, F. W., Halmagy, M., Überla, K. Anästhesist , 1965, 14, 137
- 47 Krausz, M.M., Amstislavsky, T., Bittermann, H.
The effect of nitric oxide synthase inhibition on hyperonic saline treatment of controlled hemorrhagic shock.
Shock 1997 Dec; 8(6): 422-6
- 48 Kreimeier U., Christ, F., Frey, L., Habler, O., Thiel, M., Welte, M., Zwissler, B.
Small volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and clinical results.
Anaesthesist 1997 Apr; 46(4): 309-28
- 49 Kreimeier, U.
Primäre Volumentherapie mit hyperosmolar-hyperonkotischer Lösung:
„Small-volume Resuscitation“
Intensivmedizin und Notfallmedizin 1991, 28, 250-255
- 50 Kreimeier, U., Brückner, U., Meßmer, K.
Die Wirkung hyperosmolarer und hyperonkotischer Lösungen auf die Organdurchblutung bei Hypotension und Schock.
In: Peter, K. und Groh, J., Hrsg.: ZAK München 1987, Band III, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1988, 3-10

- 51 Kreimeier, U., Messmer, K.
New perspectives in resuscitation and prevention of multiple organ system failure
In: Baethmann, A., Messmer K. (Editoren) „Surgical research: recent concepts and results“, Springer Verlag, 1987, Berlin, 39-50
- 52 Kreimeier, U., Meßmer, K.
"Small-volume Resuscitation"- Physiologie, experimentelle und klinische Ergebnisse.
Anästh. Intensivmed. 1989, 30, 194-198
- 53 Kröll, W., Gassmayr, S.E., Izmail, S., List, W.F.
Hypertonic-hyperoncotic solutions: possibilities and limits.
Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1998 May 13; 87 (20): 683-9
- 54 Kröll, W., Pölz, W., Schimetta, W.
„Small Volume Resuscitation“ – Eröffnen sich damit neue Möglichkeiten in der
Behandlung des hypovolämischen Schocks?
Wien. Klin. Wochenschr. 1994, 106/1, 8-14
- 55 Landerer, O.
Über Transfusion und Infusion. Langenb. Arch. Klin. Chir. 1887, 34, 807
- 56 Maciel, F., Mook, M., Zhang, H., Vincent, J. L.
Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on
oxygene extraction capabilities during endotoxic shock.
Shock 1998 Jan; 9(1): 33-9
- 57 Mattar, J.A.
Routine Hypertonic Saline in Clinical Practice: Is it worth it?
Critical Care Medicine 1993, 21, 1405-1407
- 58 Mazzoni, M.C., Borgström, P., Arfors, K.E., Intaglietta, M.
Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic
hemorrhage
Am. J. Physiol. (Heart Circ Physiol) 1988, 24, H629-637

- 59 Mazzoni, M.C., Borgström, P., Arfors, K.E., Intaglietta, M.
The efficacy of iso- and hyperosmotic fluids as volume expanders in fixed-volume and uncontrolled hemorrhage
Ann. Emerg. Med. 1990, 19, 350-358
- 60 Mazzoni, M.C., Borgström, P., Intaglietta, M., Arfors, K.E.
Luminal narrowing and endothelial cell swelling in skeletal muscle capillaries during hemorrhagic shock
Circ. Shock 1989, 29, 27-39
- 61 Meyer, I.
Klinische Untersuchungen über den Einfluß Kolloidaler Volumenersatzmittel und Ringer-Lactat-Lösung auf den dekompensierten hypovolämischen Schock.
Medizinische Dissertation 1969, Ulm.
- 62 Messmer, K., Kreimeier, U.
Microcirculatory therapy in shock
Resuscitation 1989, 18, S51-S61
- 63 Nakayama, S., Sibley, L., Gunther, R.A., Holcroft, J.W., Kramer, G.C.
Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2400 mosm/l) during hemorrhagic shock. Circulatory Shock 1984, 13, 149-159
- 64 Ogino, R., Suzuki, K., Kohno, M., Nishiana, M., Kohama, A.
Effect of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock.
J. Trauma 1998 Jan; 44 (1): 59-69
- 65 Ott, D.v.
Über den Einfluß der NaCl-Infusion auf den verblutenden Organismus im Vergleich mit anderen zur Transfusion verwendeten Flüssigkeiten..
Virchows Arch. path. Anat. 1883, 93, 114
- 66 Prough, D.S., Whitley, J.M., Taylor, C.L., Deal, D. D., DeWitt, D.S.
Rebound intracranial hypertension in dogs after resuscitation with hypertonic solution from hemorrhagic shock accompanied by an intracranial mass lesion.
J. Neurosurg. Anesthesiol. 1999 Apr; 11 (2): 102-11

- 67 Reissigl, H.
Praxis der Flüssigkeitstherapie. München - Berlin, Urban - Schwarzenberg 1965
- 68 Reissigl, H.
Grundlagen und neue Gesichtspunkte der Therapie verschiedener Schockformen.
Mels. Med. Mitt. 1966, 40, 9
- 69 Rhee, P., Burris, D., Kaufmann, C., Pikoulis, M., Austin, B., Ling, G., Harviel, D.,
Waxman, K.
Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after
hemorrhagic shock.
J. Trauma 1998 Feb; 44 (2): 313-9
- 70 Ritzoli, S.B., Kapus, A., Parodo, J., Fan, J., Rotstein, O.D.
Hypertonic immunomodulation is reversible and accompanied by changes in CD11b
expression.
J. Surg. Res. 1999 May 15; 83(2): 130-5
- 71 Rocha e Silva, M.
Hypertonic saline resuscitation
Medicina (B. Aires) 1998; 58 (4): 393-402
- 72 Sacher, W.
Statistik für Benutzer programmierbarer Taschenrechner.
2. Aufl. Oldenbourg, München, Wien 1980
- 73 Schmidt-Thomé, J., Mager, A., Schöne, A.A.
Zur Chemie eines neuen Plasmaexpanders. Arzneimittel-Forsch. 1962, 12, 378
- 74 Schürer, L., Dautermann, C., Härtl, R., Murr, R., Berger, S., Röhrich, F.,
Messmer, K., Baethmann, A.
Therapie des hämorrhagischen Schocks mit kleinen Volumina hypertonen
hyperonkotischer Dextranlösung – Auswirkungen auf das Gehirn
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 1992, 27, 209-217
- 75 Siggaard-Andersen, O.
The acid-base status of the blood. Kopenhagen: Munksgaard 1974.

- 76 Silbernagl, S., Despopoulos, A.
Taschenatlas der Physiologie; 2. Überarbeitete und erweiterte Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1983
- 77 Starling, E.
On the absorption of fluids from the connective tissue spaces.
J. Physiol. 1895, 19, 312
- 78 Steitzer, H., Owen A. N., Krafft, P., Weinstabl, C., Hammerle, A.F.
Haemodynamic evaluation during small volume resuscitation in patients with acute
respiratory failure.
Eur. J. Emerg. Med. 1994 Mar; 1(1): 19-26
- 79 Sun, L.L., Ruff, P., Austin, B., Deb, S., Martin, B., Burriss, D., Rhee, P.
Early up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion
molecule-1 expression in rats with hemorrhagic shock and resuscitation.
Shock 1999 Jun; 11(6): 416-22
- 80 Tait, A.R., Larson L.O.
Resuscitation fluids for the treatment of hemorrhagic shock in dogs: Effects on
myocardial blood flow and oxygen transport.
Critical Care Medicine, 1991, 19, 1561-1565
- 81 Tollofsrud, S., Noddeland, H.
Hypertonic saline and dextan after coronary artery surgery mobilises fluid excess and
improves cardiorespiratory functions.
Acta Anaesthesiol Scand 1998 Feb; 42(2): 154-61
- 82 Tourtelotte, D., Williams, H.E.
US Patents 2, 827, 419 (1958) und II, 761 (1954)
- 83 Trunkey, D.D.
Trauma
Scientific American 1983, 249, 20-27

- 84 Vassar, M.J., Perry, C.A., Holcroft, J.W.
Analysis of potential risks associated with 7,5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock
Arch. Surg. 1990, 125, 1309-1315
- 85 Velasco, I.T., Pontieri, V., Rocha e Silva, M., Lopes, O.U.
Hyperosmotic NaCl ans severe Hemorrhagic shock.
Am. J. Physiol. 1980, 239, H664 - H673
- 86 Wennesland, R., Brown, E., Hopper, J., Hodges, L., Guttentag, O.E., Scott, K.G.,
Tucker, I.N., Bradley, B.
Red cell, plasma and blood volume in healthy men measured by radiochromium (Cr51) cell tagging and hematocrit: influence of age, aomatotype and habbits of physical activity on the variance after regression of volumes to hight and weight . combined. Clin. Invest. 1959, 38, 1065-1077.
- 87 Witzleb, E.
Funktionen des Gefäßsystems in: Schmidt, Thews: "Physiologie des Menschen".
Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo, Springer 1987
- 88 Younes, R.N., Aun, F., Ching, C.T., Goldenberg, T.C., Franco, M.H., Miura, F.K.
Santos, S.S., Sequeiros, I.M., Rocha e Silva, M., Fujimara, I., Birolini, D.
Prognostic factors to precict outcome following the administation of hypertonic / hyperoncotic solution in hypovolemic patients.
Shock 1997 Feb; 7(2): 72-83

VII. Lebenslauf

Name: Jens Taschke

Geburtsdatum: 28. April 1967

Geburtsort: Gelsenkirchen

Familienstand: verheiratet mit Annette Taschke, geb. Seidler, 2 Söhne

Eltern: Vater: Manfred Taschke, Lehrer
Mutter: Helga Taschke, geb. Rockendorf, Hausfrau

Geschwister: 2 jüngere Brüder

Wohnort: Birkenweg 15, 26384 Wilhelmshaven

Schulbildung: 1973 bis 1977 Grundschule Darne in Lingen (Ems)
1977 bis 1979 Orientierungsstufe Laxten in Lingen (Ems)
1979 bis 1986 Gymnasium Georgianum in Lingen (Ems)

Schulabschluß: Juni 1986: Abitur
(Prüfungsfächer: Mathematik, Physik, Deutsch, Geschichte)

Studium: im Oktober 1986 Immatrikulation an der Med. Hochschule Hannover
zum Studium der Zahnmedizin
im Sommer 1987 naturwissenschaftliche Vorprüfung
im Frühjahr 1989 zahnärztliche Vorprüfung

Studienabschluß: November 1991: Staatsexamen Zahnmedizin

Approbation: Dezember 1991

Der Approbation schloß sich ein zweimonatiger Auslandsaufenthalt (Dez. u. Jan.) in Neuseeland und den USA an, im Februar und März 1992 habe ich an meiner Dissertation gearbeitet.

Beruf: April 1992 bis März 1993 als Stabsarzt bei der Bundeswehr, davon 11 Monate praktische zahnärztliche Tätigkeit in Oldenburg

April 1993 bis November 1994 Assistent in privater Praxis in Wittmund

November 1994 bis September 1996 angestellter Zahnarzt in einer Wilhelmshavener Praxis

Ab Oktober 1996 in eigener Praxis in Wilhelmshaven niedergelassen, seit Januar 1999 Gemeinschaftspraxis mit Ehefrau Annette Taschke

VIII. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, daß Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und daß die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Wilhelmshaven, 12.6.2010

IX. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die durch ihre Unterstützung und ihr Engagement zum Gelingen dieser Promotion beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. M. Busse für die Überlassung des Themas und die engagierte Unterstützung sowohl beim experimentellen als auch beim theoretischen Teil der Arbeit. Seine Beharrlichkeit und seine Mahnungen, die Fertigstellung der Dissertation voranzutreiben, haben mir nach dem Einstieg ins Berufsleben sehr geholfen.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. B. Panning für die geduldige Hilfe bei der Durchführung des experimentellen Teils und für die vielen Tips und Anregungen bei der Niederschrift dieser Arbeit.

Posthum möchte ich mich nochmals bei Herrn Prof. Dr. Pichelmayr als damaligem Leiter der Ethikkommission bedanken, daß er seine keineswegs selbstverständliche Erlaubnis zu dieser humanexperimentellen Studie erteilt hat.

Vielen Dank auch an meinen ehemaligen Kommilitonen Stefan Haker, mit dem ich zusammen den experimentellen Teil der Arbeit durchgeführt habe, der sich dann jedoch von der Arbeit zurückgezogen hat.

Besonderen Dank schulde ich auch jenen Kommilitonen, die sich mehrfach und ausgesprochen geduldig der belastenden Prozedur eines Versuchstages unterzogen haben.

Zum Schluß möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für die Ausdauer und die Energie bedanken, mit der sie mein Projekt unterstützt und gefördert haben. Ohne ihre Zuversicht und ihren Antrieb wäre diese Arbeit wahrscheinlich nicht beendet worden.

Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.dent.

Titel

Humanexperimentelle Untersuchung zum Einfluß diverser Volumensubstitutionstherapeutika auf identische Zustände artifizieller Hypovolämie

eingereicht von

Jens Taschke, geb. am 28.4.1967 in Gelsenkirchen

angefertigt am

Institut für Sportmedizin und sportmedizinische Ambulanz der Universität Leipzig und in der Abteilung Anästhesiologie III der Meizinischen Hochschule Hannover

betreut von

Prof. Dr. med. Martin Busse

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung verschiedener Volumensubstitutionstheapeutika auf künstlich herbeigeführte, exakt quantifizierbare Zustände der Hypovolämie als Prästadium des Volumenmangel Schocks. Diese Studie umfaßt kardio-zirkulatorische Parameter, intravasale Volumeneffekte und metabolische Größen, die nach Infusion von Ringer-Lactat-Lösung, hypertoner NaCl 7,5% Lösung bzw. hypertoner-hyperonkotischer NaCl+PE-Lösung (PE=Plasmaexpander 6% Detran 70) bei einem individuell konstanten hypovolämischen Zustand zeitlich gestaffelt bestimmt wurden. Folgende Meßgrößen wurden im einzelnen erhoben:

a) Kardio-zirkulatorische Parameter

(Zentraler Venendruck (ZVD), Herzzeitvolumen (HZV) und Herzfrequenz (HF) sowie das aus HF und HZV zu errechnende Schlagvolumen (SV), Blutdruck (RR))

b) Intravasale Volumeneffekte

(indirekte Bestimmung über Hämoglobin /Hämatokrit- Messung bzw. über Gesamteiweißverdünnung)

c) Metabolische Größen und Elektrolyte

(Säure-Basen Status (pH-Wert, Basen-Excess (BE), partieller CO₂-Druck (PCO₂)), Gesamteiweiß (GE), Elektrolyte Natrium (Na⁺) und Kalium (K⁺), Osmolarität (OSM), Sauerstoffsättigung (SO₂), Sauerstoffpartialdruck (PO₂))

Die Untersuchungen wurden an 7 männlichen, gesunden und normalgewichtigen Probanden im Alter zwischen 23 und 29 Jahren (ausschließlich Studenten der Medizin oder Zahnmedizin) durchgeführt. Jedem Probanden wurde an 3 verschiedenen Versuchstagen jeweils die individuell berechnete Blutmenge von 20-25 % d. Gesamtblutvolumens (zwischen 1100 und 1420 ml) entnommen und nach

Ablauf einer kurzen Konsolidierungsphase durch eines der 3 o.g. Therapeutika innerhalb von 2 bis 17 min. substituiert (Zusammenfassung der individuell unterschiedlichen Versuchsdaten in Tabelle 1).

Die Berechnung der Substitutionsvolumina erfolgte auf Grundlage der entnommenen Blutmenge: von den beiden hyperosmotischen Lösungen wurden jeweils 10 % der entnommenen Blutmenge in Bolusform kurzzeitig infundiert, Ringer-Lactat wurde in einer Menge infundiert, die dem 1,6- bis 1,7fachen Blutentnahmevermögen entsprach. Nach Abschluß der an die Entnahme und an die Substitution folgenden Meßphasen erhielten alle Probanden das vorher entnommene Blutvolumen zurück.

Da es sich bei der Studie um Versuche an gesunden Menschen handelte, die der Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule bedurften, wurde bewußt auf jede vermeidbare invasive und damit probandenbelastende Untersuchungsmethode verzichtet.

2. Versuchsablauf

Vor dem ersten Versuchstag jedes Probanden wurde zunächst dessen Gewicht und Größe sowie der korrigierte Hämatokritwert bestimmt, um nach *Wennesland* (1959) das Blutvolumen zu errechnen. Der entsprechende Wert diente auch als Ausgangsbasis für die an den 2 folgenden Versuchstagen entnommene Blutmenge. Innerhalb eines OP-Bereichs der MHH wurden den Probanden unter sterilen Bedingungen von dem Versuchsleiter, einem Anästhesisten, ein zentralvenöser Katheter über die Kubitalvene und 2 peripher-venöse Zugänge gelegt. Einer der beiden peripheren Zugänge wurde auf dem Handrücken positioniert und mit einem Heizkissen arterialisiert, so daß ein O₂-Sättigungsgrad von ca. 94% erreicht wird (*Busse u. Maassen*, 1989). Vom Arterialisierungsgrad abhängige Größen wie Säure-Basen-Status und Elektrolyte konnten so repräsentativ ermittelt werden (*Forster et al*, 1972; *Busse u. Maassen*, 1989), auf eine Arterienpunktion wurde daher verzichtet. Nach Beendigung der übrigen meßtechnischen Vorbereitungen (Anlegen der Elektroden für EKG u. Thorax-Bioimpedanz sowie der Blutdruckmanschette, Kalibrierung und Justierung des Druckdoms für die ZVD- Bestimmung) begann der eigentliche Versuchsablauf (siehe auch Tabelle 2):

Zunächst erfolgte eine 15-30 minütige Ruhephase, in deren Anschluß die Ausgangswerte aller Parameter bestimmt wurden. Die anschließende Blutentnahme erstreckte sich über einen Zeitraum von 20-35 min., gemessen wurden die hämodynamischen Parameter HF, HZV und ZVD minütlich sowie der Blutdruck alle 5 min..Diese Meßintervalle blieben während des gesamten Versuchs sowohl in den Aktions- als auch den Meßphasen konstant, lediglich der ZVD konnte an den Versuchstagen mit zentralvenöser Bolusgabe während der Bolusinjektion nicht gemessen werden; außerdem wurde die Blutdruckmessung zu Beginn jeder Aktions- u. Meßphase erneut gestartet, so daß teilweise kürzere Meßintervalle resultierten. An die Entnahme schloß sich die erste, 30 min. dauernde Meßphase ("Nach Entnahme") an, in der neben der Messung der o.g. Parametern zu den Zeitpunkten 0', 15' und 30' Minuten Blutproben zur Ermittlung der übrigen Parameter entnommen wurden. Die Blutproben wurden immer nur während der Meßphasen entnommen. Anschließend wurden den Probanden die Therapeutika in möglichst kurzer Zeit entweder zentralvenös in Form eines Bolus über eine durchschnittliche Dauer von 3-5 min. injiziert (NaCl 7,5% und NaCl+PE) oder es erfolgte eine periphervenöse Infusion von Ringer-Lactat über einen Zeitraum von 10-20 min.

Während der folgenden 120 minütigen 2. Meßphase ("Nach Bolus/Infusion") erfolgte die Entnahme der Blutproben zu den Zeitpunkten 0', 3', 6', 10', 15', 20', 25', 30', 45', 60', 75', 90', 105' und 120' Minuten. Die anschließende Blutrückgabe erfolgte periphervenös und dauerte durchschnittlich 25 min. In der abschließenden 3. Meßphase ("Nach Blutrückgabe") wurden noch einmal 5 Blutproben zu den Zeitpunkten 3', 15', 30', 45' und 60' Minuten genommen.

Über die gesamte Versuchsdauer befanden sich die Probanden in Rückenlage, stärkere Bewegun-

gen wurden weitestgehend vermieden. In der letzten Meßphase des Versuchs trat bei einigen Probanden ein starker Harndrang auf, der eine Miktion in eine Urinflasche erforderlich machte. Im einzelnen wurden dabei folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die Infusion von Ringer-Lactat Lösung führte zunächst zu einem starken Anstieg der intravasalen Volumensubstitution (ca. 55% der infundierten Lösungsmenge, entsprach etwa der Blutentnahme). Während der zweistündigen Phase nach Infusionsgabe ging jedoch die intravasale Volumensubstitution partiell wieder zurück: Nur 28% des ursprünglich infundierten Ringer-Lactat Volumens befanden sich nach zwei Stunden noch im intravasalen Raum. Bei den kardio-zirkulatorischen Parametern wurde eine leichte Zunahme des Schlagvolumens beobachtet.

Essential Ringer-Lactat

+ Mit R.-Lactat als Therapeutikum konnte **kurzzeitig** der **größte** absolute intravasale **Volumeneffekt** (1300 ml, entspricht der Blutentnahmemenge) erzielt werden, es läßt sich problemlos und **ohne Komplikationen injizieren**, die **Verträglichkeit** ist sehr **gut**, eine Allergiegefahr nicht gegeben, eine **kardiale Belastung** besteht nur **geringfügig**.

- Der intravasale **Volumeneffekt verpufft** sehr **schnell** (nach ca 45 min. kein signifikanter Unterschied mehr zu NaCl + PE), der **Zeitaufwand** für die Infusion (14 min.) und deren **Quantum** (2174 ml) steht **in keinem Verhältnis** zum **Volumengewinn** (1300 ml) und der **Dauer** (80% Volumenverlust nach 2h) **dieses Effekts**. Starker Harndrang während dieses Versuchstages verfestigt den Eindruck, daß R.-Lactat **lediglich durch** den **Intravasalraum "gespült"** wird, der therapeutische Nutzen stellt sich wahrscheinlich nur bei einer Dauerinfusion ein.

2. Die Gabe von hypertoner NaCl Lösung führte schon während der Boluszuführung zu einem starken Anstieg der intravasalen Volumensubstitution. Direkt nach Bolusgabe betrug der Nettovolumeneffekt etwa 277% der ursprünglich zugeführten Lösungsmenge. Nach zwei Stunden ging dieser Wert auf 200 % zurück. Begleitet wurde dieser Rückgang von einem drastischen Abfall der Na⁺ Ionenkonzentration im Blut, die für den ursprünglich hyperosmotischen Zustand verantwortlich war.

Essential NaCl 7,5%

+ NaCl 7,5% ist ein **unkompliziert** und **schnell einzusetzendes Agens**, welches **kurzzeitig** sehr **effizient** das **intravasale Volumen erhöht** (in < 4 min. ca. 42 % der entnommenen Blutmenge) und damit deutlich **effektiver** als R.-Lactat wirkt. Herzzeitvolumen und Blutdruck steigen leicht an, auch der **periphere Widerstand sinkt stärker als bei R.-Lactat**.

- **Mit der Normalisierung der Na⁺ Konzentration schwinden** auch die wünschenswerten **Effekte** der hypertonen Lösung: das **Nettokompensationsvolumen** fällt **geringer** (nach 2h um 33%) und das **Effektniveau sinkt schneller** (um 27% in 2h), **als** bei dem Kombinationspräparat **NaCl + PE**.

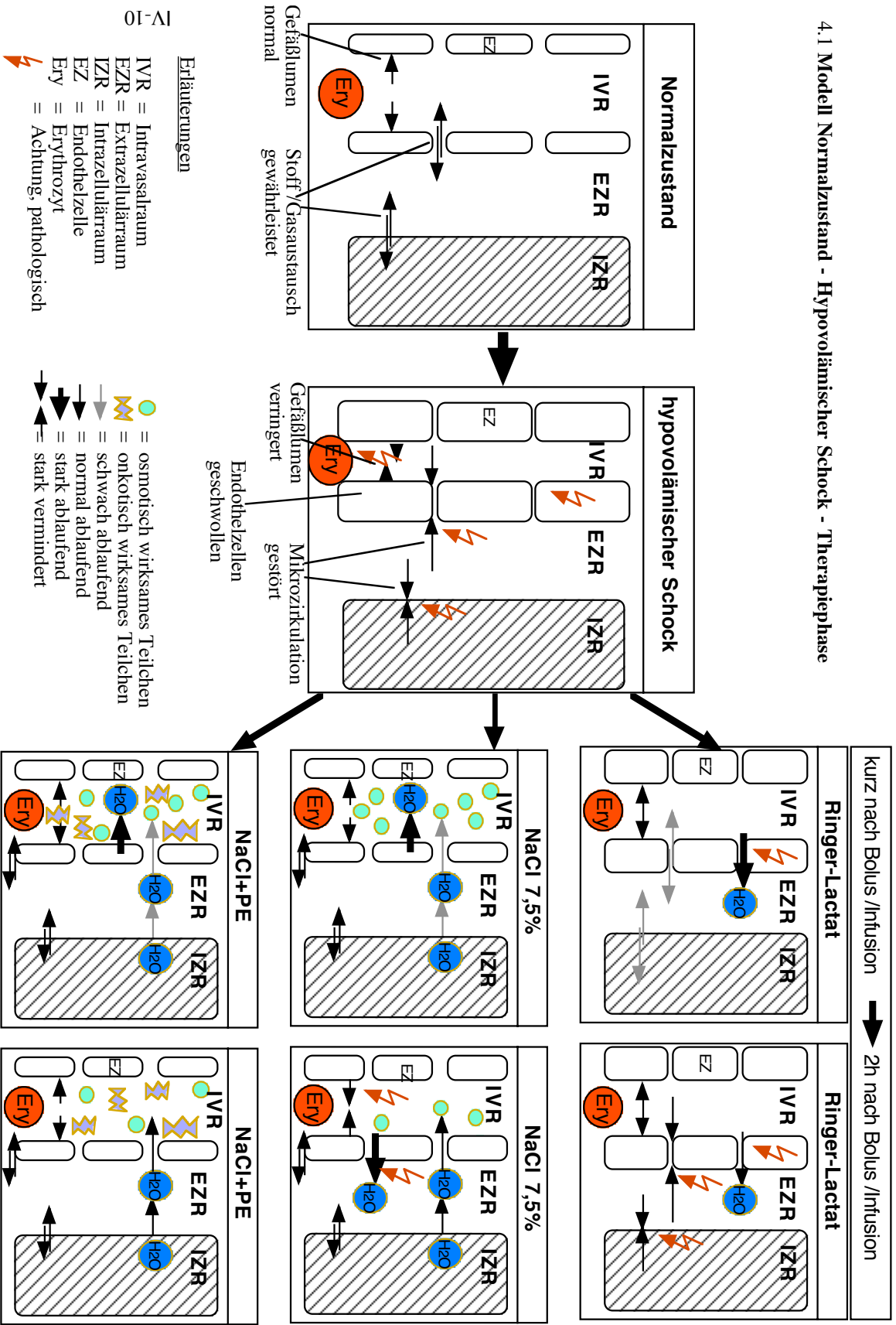
3. Die Bolusgabe von NaCl+PE als Therapie für den hypovolämischen Zustand führte zu den interessantesten Ergebnissen: Zunächst kam es schon während der Bolusgabe zu einer starken intravasalen Volumenkompensation. Direkt nach Bolusgabe betrug der intravasale Nettovolumenkompensationseffekt 315% der zugeführten Lösung (410 ml intravasale Volumenkompensation bei 130 ml Bolus). Trotz eines starken Abfalls der für den osmotischen Druck wichtigen Na⁺-Konzentration während der zweistündigen Phase nach Bolusgabe blieb die Quantität der intravasalen Volumenkompensation konstant. Dies ist auf den zusätzlichen hyperonkotischen Effekt der Dextran Teilchen in dieser Lösung zurückzuführen.

Essential NaCl +PE

- +** **NaCl +PE** ist das Therapeutikum, welches **in sehr kurzer Zeit** (Infusionsdauer ca 4 min) den **im Verhältnis zur Therapiemenge** (ca. 130 ml) **größten Nettokompensationseffekt** (Über 350%) bewirkt und diese Kompensation auch noch über 2 Stunden Beobachtungszeitraum nahezu konstant halten kann.
- +** **Kardiozirkulatorische Parameter** werden **stimuliert**, d.h. SV, HZV und HF steigen so deutlich an, gleichzeitig werden **TPR** und **Blutdruck** (wenn auch nur leicht) in dem Maße **gesenkt**, wie es für eine effiziente und nachhaltige Therapie geboten scheint.
- Nachteilig schlagen für die Kombination aus hypertonem und hyperonkotischem Therapeutikum lediglich von den Probanden beschriebene **cerebrale Mißempfindungen** (führte zu einer Reduktion der Injektionsgeschwindigkeit) und zwar nicht beobachtete, aber theoretisch **vorstellbare Allergien** auf das Dextran zu Buche.

4. Basierend auf den humanexperimentellen Daten dieser Studie und weiterer Literaturveröffentlichungen wurde ein Modell entwickelt, das als Hypothese bzw. Hilfsmittel zur Erklärung der unterschiedlichen Wirkungen der Volumensubstitutionstherapeutika dienen soll. Das Modell sagt aus, daß die beiden hypertonen Therapeutika im Vergleich zum Ringer Lactat vermutlich eine Verbesserung der Mikrozirkulation bzw. der mikrohämodynamischen Eigenschaften bewirken und damit eine Reduzierung der Letalitätsrate über den gesamten Verlauf des hämorrhagischen Schocks (vor allem bedingt durch späteres MOV) implizieren.

4.1 Modell Normalzustand - Hypovolämischer Schock - Therapiephase



IV-10