

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Zentrums für Anästhesiologie und
Intensivmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Einfluss der frühen zielgerichteten Volumentherapie auf das Outcome bei schwerer akuter Pankreatitis

Eine tierexperimentelle Untersuchung am Schwein

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Till Julian Friedheim

aus Hamburg

Hamburg, 06. Mai 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 22. August 2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Daniel Reuter
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD Dr. med. Tung Yu Tsui
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. med. Jens Kubitz

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	iii
Abkürzungen	iv
0 Zusammenfassung	1
Deutsch	1
Englisch	2
1 Einleitung	3
1.1 Akute Pankreatitis	3
1.1.1 Pathogenese	3
1.1.2 Therapie	5
1.2 Erweitertes hämodynamisches Monitoring	6
1.2.1 Herzzeitvolumen	7
1.2.2 Vorlast und Volumenreagibilität	8
1.3 Wissenschaftliches Umfeld	12
1.4 Fragestellung	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Prämedikation und Anästhesie	16
2.2 Operationsvorbereitung und Instrumentierung	17
2.3 Laparotomie und Präparation	18
2.4 Versuchsablauf	18
2.4.1 Induktion der AP und Einleitung der Therapie	19
2.4.2 Beendigung des Eingriffs	19
2.4.3 Postoperative Überwachung	20
2.4.4 Tötung und Entnahme der histologischen Präparate	20
2.5 Therapeutische Intervention	21
2.5.1 Ablauf	21
2.5.2 Therapeutika	23
2.6 Messverfahren	25
2.6.1 Überleben und postoperative Beobachtung	25
2.6.2 Gewebepfusion und Gasaustausch	25
2.6.3 Histologie	27
2.6.4 Hämodynamik	28
2.6.5 Vitalparameter	36
2.7 Statistische Methoden	36

3	Ergebnisse	37
3.1	Demographische Daten	37
3.2	Überleben und postoperative Beobachtung	37
3.3	Gewebepерfusion und Gasaustausch	38
3.4	Histologie	41
3.5	Volumentherapie und Hämodynamik	41
4	Diskussion und Fazit	46
5	Literatur	57
6	Anhang	63
6.1	Schematischer Versuchsablauf	63
6.2	<i>Porcine Wellbeing-Score</i>	66
6.3	Histologischer Score	68
7	Danksagung	70
8	Lebenslauf	71
9	Eidesstattliche Erklärung	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Frank-Starling-Kurve.	9
Abbildung 1.2:	Interaktion zwischen Lunge und Herz während künstl. Beatmung.	12
Abbildung 1.3:	Penumbra-Konzept.	13
Abbildung 2.1:	Therapie-Algorithmus der Gruppe 1.	22
Abbildung 2.2:	Therapie-Algorithmus der Gruppe 2.	23
Abbildung 2.3:	Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve.	30
Abbildung 3.1:	Überleben der Gruppen.	38
Abbildung 3.2:	Gesamtmenge infundierter Flüssigkeit und extravaskulärer Lungenwasserindex.	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Einteilung der Gruppen.	19
Tabelle 3.1:	Gewebepерfusion und Gasaustausch.	40
Tabelle 3.2:	Histopathologischer Score der vom Pankreaskopf entnommenen Gewebepробen.	41
Tabelle 3.3:	Hämodynamik und Flüssigkeitsbilanz.	44

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANOVA RM	Varianzanalyse für wiederholte Messungen
AP	Akute Pankreatitis
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>)
C	Compliance
CH	<i>Charrier</i>
CT	Computertomographie
<i>D.</i>	<i>Ductus</i>
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EtCO ₂	Endtidales CO ₂
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
F	<i>French</i>
F _{et}	Endexpiratorischer Narkosegasanteil
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
G	Gauge
GDOC	Glykodesoxycholsäure
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEF	Globale Ejektionsfraktion
H.E.	Haematoxylin-Eosin
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
i.S.	im Serum
ITBI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
KCl	Kaliumchlorid
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
künstl.	künstlich
kum.	kumuliert

MAD	Arterieller Mitteldruck
Max	Maximum
Med	Median
Min	Minimum
MOV	Multiorganversagen
NO	Stickstoffmonoxid
pCO ₂	Endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration
PCWP	Pulmonalkapillarer Verschlussdruck
PEEP	Positiv-endexpiratorischer Atemwegsdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PWB-Score	<i>Porcine wellbeing Score</i>
R	Widerstand
s.	siehe
SAP	Schwere Akute Pankreatitis
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (<i>systemic vascular resistance</i>)
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex (<i>systemic vascular resistance index</i>)
spez.	spezifisch
SVV	Schlagvolumenvariation
T	Temperatur
tpO ₂	Pankreatischer Sauerstoffpartialdruck
V	Volumen
V.	<i>Vena</i>
vgl.	vergleiche
vs.	versus
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Zusammenfassung

Deutsch

Hintergrund: Bis heute stellt die schwere nekrotisierende Form der akuten Pankreatitis (AP) eine zwar seltene, jedoch, bei einer Letalität von bis zu 50 Prozent, lebensbedrohliche Erkrankung dar. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der Ausgleich der durch SIRS/Sepsis hervorgerufenen hämodynamischen Instabilität. In der vorliegenden Dissertation wurden zwei Algorithmen zur frühen zielgerichteten Volumentherapie im Hinblick auf Überleben, pankreatische Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung, klinischer Verlaufsbeobachtung sowie histopathologischer Organveränderungen verglichen.

Methoden: Es handelte sich um eine prospektive kontrollierte Studie an 34 Schweinen. Nach Induktion der akuten Pankreatitis wurden die Tiere randomisiert zwei Gruppen zugeteilt. Zielparameter der Volumentherapie der Gruppe 1 (n=17) war die Schlagvolumenvariation (SVV; <10%), die Therapie der Gruppe 2 (n=17) wurde anhand des Zentralen Venendrucks (ZVD; ≥ 12 mmHg) gesteuert. Über sechs Stunden wurden Hämodynamik sowie die pankreatische Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung überwacht, darauf schloss sich ein siebentägiger Beobachtungszeitraum an. Nach Ende des Beobachtungszeitraumes und Tötung der Tiere folgte die histopathologische Untersuchung und Bewertung von entnommenen Organproben.

Ergebnisse: Gruppe 1 zeigte innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein signifikant höheres Überleben als Gruppe 2 (29,4% versus (vs.) 11,8%; $p < 0,05$). Auch die pankreatische Mikrozirkulation (area under the curve (AUC): $1121 \pm 510,4$ vs. $737,2 \pm 315$; $p < 0,05$) und die Gewebeoxygenierung (AUC: $138 \pm 89,5$ vs. $71,7 \pm 35,3$ mmHg; $p < 0,05$) erwies sich in Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2 als signifikant überlegen. Histopathologisch wies Gruppe 2 einen durchschnittlich größeren Gewebeschaden auf als Gruppe 1 (Minimum (Min)/Median (Med)/Maximum (Max): 5/7,6/10 vs. 6,5/9,1/12; $p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Diese experimentelle Studie zeigt, dass in der Therapie der akuten Pankreatitis ein auf funktionellen Vorlastparametern basierender Algorithmus zur Volumensubstitution einem ZVD-basierten Therapieansatz in Bezug auf Überleben, pankreatischer Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung, klinischer Verlaufsbeobachtung sowie histopathologischer Organveränderungen überlegen ist.

Englisch

Introduction: Even though it shows low incidence, severe acute pancreatitis (SAP) is still considered a highly life-threatening disease with mortality rates up to 50%. The hemodynamic instability caused by an eventually developing systemic inflammatory response is one of the most dangerous complications of SAP. The trial presented in this study compares two different treatment algorithms for guiding volume therapy. The criteria for evaluation were overall survival, pancreatic microcirculation and tissue oxygenation, clinical observation and histopathological damage.

Methods: A prospective randomized trial was performed in 34 pigs. After induction of SAP, the animals were randomized in two groups: Group 1 (n=17) was treated by the stroke volume variation (SVV)-guided fluid therapy (<10%). In Group 2 volume substitution was guided by central venous pressure (CVP; ≥ 12 mmHg). Hemodynamic data, pancreatic microcirculation and tissue oxygenation were measured during 6 hours, followed by a seven day observation phase. Afterwards, the animals were euthanized and tissue specimen were taken for histopathological examination and scoring.

Results: The overall survival of group 1 was significantly higher than group 2 (29.4% versus (vs.) 11.8%; $p < 0.05$). The results of pancreatic microcirculation (area under the curve (AUC): 1121 ± 510.4 vs. 737.2 ± 315 ; $p < 0.05$) as well as tissue oxygenation (AUC: 138 ± 89.5 vs. 71.7 ± 35.3 mmHg; $p < 0.05$) from group 1 were superior to the results from group 2. The clinical score, which was generated in the observational phase, proofed a better condition of the animals of group 1 compared to group 2 (AUC: 142.8 ± 110.5 vs. 62.6 ± 85.4 ; $P < 0.05$). Histopathological examination demonstrated less tissue damage in specimens of group 1 (Minimum (min)/Median (med)/Maximum (max): 5/7.6/10 vs. 6.5/9.1/12; $p < 0,05$).

Conclusion: An algorithm for fluid therapy based on dynamic preload parameters is superior to the standard CVP-guided volume substitution in the treatment of early SAP in an animal model as it was shown in overall survival, pancreatic microcirculation and tissue oxygenation, clinical observation and histological damage.

1 Einleitung

1.1 Akute Pankreatitis

Mit einer Inzidenzrate von 10 - 80 pro 100.000 Einwohner ist die akute Pankreatitis (AP) eine relativ selten auftretende Erkrankung, die jedoch in ihrer Schwere eine potentielle Gefahr für das Leben des Patienten darstellt. Trotz sinkender Mortalität (1 je 100.000 Einwohner) konnte in den vergangenen Jahren eine gestiegene Inzidenz nachgewiesen werden (Jha et al., 2009, Lankisch et al., 2002a, Secknus & Mossner, 2000, Toouli et al., 2002). Die weitaus häufigsten Ursachen der AP sind die Cholelithiasis, die in etwa 50 Prozent der Fälle vorliegt, sowie Alkoholismus in circa 30 Prozent der Fälle. Seltener kann die AP medikamentös, iatrogen (häufig durch endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)), hereditär, durch Trauma, Hyperkalzämie, Mikrolithiasis und durch ein *Pancreas divisum* verursacht werden (Banks & Freeman, 2006, Delrue et al., 2009, Jha et al., 2009).

Nach der Atlanta-Klassifikation wird die akute Pankreatitis unter Berücksichtigung der Kriterien der Ranson- und APACHE II-Scores in zwei Schweregrade eingeteilt: die milde, ödematöse Form der AP und die schwere, nekrotisierende akute Pankreatitis (SAP). Diese Unterscheidung ist insofern wichtig, als dass sich diese in der Prognose von Krankheitsverlauf und Mortalität des Patienten grundlegend unterscheiden. Während in den meisten Fällen die selbstlimitierende milde, ödematöse Form vorliegt, bei der es in der Regel zu einer *Restitutio ad integrum* kommt (Letalität unter 1%), entwickeln bis zu 20% der Patienten eine SAP mit einer Letalität zwischen 15% und 42%. Die Komplikationen der SAP reichen von der lokalen Gewebeteilung wie Pseudozysten und Abszessen bis zum lebensgefährlichen Multiorganversagen (MOV), dass durch eine generalisierte Entzündungsreaktion (*systemic inflammatory response syndrome; SIRS*) hervorgerufen werden kann (Banks & Freeman, 2006, Bradley, 1993, Greer & Burchard, 2009, Harrison et al., 2007, Huber & Schmid, 2007, Jha et al., 2009, Toouli et al., 2002).

1.1.1 Pathogenese

Sämtliche Auslöser der AP weisen einen ähnlichen Pathomechanismus auf: aufgrund einer Sekretionsblockade kommt es zur vorzeitigen, intrazellulären Autoaktivierung des

Trypsinogens, welches als Trypsin weitere Digestionsenzyme aktiviert. Zusammen mit der Bildung von Sauerstoffradikalen werden die Azinuszellen so geschädigt, dass daraus zum einen die Autodigestion umliegender Pankreasstrukturen folgt und es zum anderen zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und vasoaktiver Botenstoffe kommt. Diese wirken neben der Aktivierung des Gefäßendothels und des Komplementsystems sowie der Ausbildung von Adhäsionsmolekülen besonders chemotaktisch auf die Leukozyten. Die konsekutiv eingeschränkte Mikroperfusion verstärkt so die Adhäsion und Infiltration von Leukozyten sowie das Austreten von Entzündungsinfiltrat in das umliegende Gewebe. Diese Störung der Mikrozirkulation gilt als maßgebender Schritt bei der Progression der selbstlimitierenden milden, ödematösen zur schweren, nekrotisierenden AP. (Frossard, 2001, Jha et al., 2009, Klar & Werner, 2000, Windsor & Hammodat, 2000)

Leitsymptom der akuten Pankreatitis sind gürtelförmige, vom Epigastrium zum Rücken ziehende, nicht-kolische Schmerzen, welche von 90 Prozent der Patienten bei Erstvorstellung angegeben werden. Achtzig Prozent der Erkrankten weisen einen ausgeprägten Vomit auf. Bei der körperlichen Untersuchung zeigt sich bei jeweils 60% der Patienten Fieber oder als Palpationsbefund ein sogenannter „Gummibauch“ (als Zeichen eines Peritonismus vergesellschaftet mit Meteorismus). Bei 70% der Patienten kann ein paralytischer (Sub-)Ileus nachgewiesen werden (Banks & Freeman, 2006, Toouli et al., 2002). Labordiagnostisch kann eine starke Erhöhung der pankreasspezifischen α -Amylase und der Lipase i.S. auf eine Pankreatitis hinweisen; bei einem Anstieg bis über das Zwei- bis Dreifache der Referenzwerte ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Pankreatitis vorliegt, maximal, wobei die Höhe des jeweiligen Enzyms in der Regel nicht mit der Schwere der Erkrankung korreliert (Jha et al., 2009, Mitchell et al., 2003). Das bildgebende Standardverfahren in der Diagnostik der akuten Pankreatitis ist derzeit die Kontrastmittel (KM)-Computertomographie (CT): hiermit können Größenveränderungen des Pankreas oder Veränderungen in der Organdichte entsprechend einer Ödembildung, Pseudozysten oder Nekrosen sowie ischämische Areale des Pankreas dargestellt werden (Delrue et al., 2009, Yousaf et al., 2003). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Pankreatitis ist die Suche nach der Ätiologie von hoher Relevanz: Bei einer biliären Beteiligung, wie zum Beispiel einer Cholelithiasis, ist die Beseitigung des Auslösers, in diesem Fall eine ERCP mit Steinextraktion, der entscheidende Therapieschritt zur Heilung und Tertiärprävention (Jha et al., 2009, Toouli et al., 2002, Wullstein & Bechstein, 2004).

Die Prognose zur Schwere und zum Verlauf der Erkrankung lässt sich nur schwer und erst relativ spät stellen. Bewertungssysteme wie der Ranson- oder der APACHE II-Score zum Beispiel beinhalten Kriterien, die erst 48 Stunden nach Aufnahme erhoben werden können. Für die Ergreifung rechtzeitiger und frühzeitiger Maßnahmen zur Prävention der Progredienz von der milden zur schweren akuten Pankreatitis ist dies zu spät (Bernardinis et al., 1999, Knaus et al., 1985, Lankisch et al., 2002b, Ranson et al., 1974). Allerdings konnten seit Beginn des 21. Jahrhunderts verschiedene Parameter zur frühen Prognosestellung des Krankheitsverlaufs gefunden werden. Hierbei erweisen sich ein hohes Patientenalter, Blutzuckerspiegel über 125 mg/dl und hohe Werte von Hämatokrit, Leukozytenanzahl oder Serumkreatinin als prognostisch ungünstig (Brown et al., 2000, Harrison et al., 2007, Huber et al., 2008a, Lankisch et al., 2001a, Lankisch et al., 2001b).

1.1.2 Therapie

Während bei Patienten mit milder, ödematöser Pankreatitis vor allem eine symptomatische Therapie mit Schwerpunkt auf Analgesie, Volumengabe und Beobachtung erfolgt, erfordert die Behandlung der schweren, nekrotisierenden Pankreatitis komplexe intensivmedizinische Maßnahmen, um schwerwiegende Komplikationen bis hin zum Tod des Patienten zu verhindern.

Die schwere akute Pankreatitis verläuft in der Regel in zwei Abschnitten: Innerhalb der ersten Tage entwickeln Patienten auf Grund von Apoptosen der pankreatischen Azinuszellen und der daraus folgenden aktivierten Signalkaskade ein ausgeprägtes SIRS (Klar & Werner, 2000, Makhija & Kingsnorth, 2002, Takeyama, 2005). Den aus diesem Mechanismus und anderen Faktoren resultierenden intravasalen Volumenmangel und die konsekutive mikrozirkulatorische Minderversorgung der Organsysteme mit der terminalen Komplikation Multiorganversagen gilt es in dieser Phase zu verhindern (Huber & Schmid, 2010, Klar & Werner, 2000, Law & Freeman, 2003). Daher haben die hämodynamische Stabilisierung und damit die gleichzeitige Optimierung der pankreatischen Mikrozirkulation sowie die Erhaltung der Organfunktionen zu diesem Zeitpunkt die höchste Priorität (Greer & Burchard, 2009, Huber & Schmid, 2010, Nathens et al., 2004, Toouli et al., 2002): mit steigendem intravasalem Volumenmangel sinkt die Sauerstoffversorgung im Pankreas und anderen Organsystemen, was im Umkehrschluss bedeutet, dass mit optimierter Hä-

modynamik eine bestmögliche Organperfusion erreicht werden sollte, um ein Fortschreiten der potentiell letalen Erkrankung aufzuhalten. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Erhaltung der Makro- und Mikrozirkulation der einzelnen Organe von fundamentaler Bedeutung für den positiven Verlauf der schweren akuten Pankreatitis ist. Aus diesen Gründen stellt die optimierte Volumentherapie einen Grundpfeiler in der Therapie der schweren akuten Pankreatitis dar.

Dem ersten Abschnitt folgt bei Überleben eine Phase der scheinbaren Genesung mit Remission der klinischen Symptome und Laborparameter, der nach circa zehn bis zwanzig Tagen eine starke Verschlechterung des Zustandes folgt. Hier zeigt sich die Entstehung einer fulminanten Sepsis, die auf eine Infektion von Pankreasnekrosen oder auf nosokomiale Infektionen zurückzuführen ist (Huber & Schmid, 2010, Nathens et al., 2004, Toouli et al., 2002). Da sich die Signalkaskaden von SIRS und Sepsis trotz verschiedener Ätiologie grundsätzlich ähneln sowie die Symptomatik und Folgen nahezu gleich sind, ändert sich kaum etwas an den grundlegenden Therapieprinzipien wie etwa der Volumentherapie (Greer & Burchard, 2009, Vassilios et al., 2006). Allerdings wird diese durch eine antibiotische Therapie zur Bakterieneradikation erweitert. Bei einem nachweislich infizierten Anteil der Nekrosen von über 30 Prozent sollten eine operative Nekrosektomie sowie eine Drainageeinlage zur Senkung des intraabdominalen Drucks erfolgen (Greer & Burchard, 2009, Huber & Schmid, 2010, Nathens et al., 2004, Toouli et al., 2002).

1.2 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Die kontinuierliche, intensivmedizinische Überwachung verschiedener hämodynamischer Parameter ist Voraussetzung für eine optimale Volumensteuerung kritisch kranker Patienten. Besonders, da gerade der frühe Einsatz einer zielgerichteten Volumentherapie das Outcome verbessert, sollte bei jedem Patienten, über dessen Krankheitsschwere Unklarheit besteht, primär von einer schlechten Prognose, zum Beispiel der Progredienz von einer milden, ödematösen zu einer schweren, nekrotisierenden akuten Pankreatitis, ausgegangen werden, bis das Gegenteil bewiesen werden kann (Greer & Burchard, 2009, Nathens et al., 2004, Rivers et al., 2001, Toouli et al., 2002).

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring dient der Kontrolle der kardiopulmonalen Stabilität von kritisch kranken Patienten und ermöglicht durch Messung des Herzzeitvo-

lumens (HZV) und anderer hämodynamischer Parameter die Perfusion und somit indirekt die Oxygenierung verschiedener Organsysteme besser einschätzen zu können. Anhand verschiedener Messwerte können Veränderungen des kardiovaskulären Status erkannt und intensivmedizinische Therapieschemata entsprechend adaptiert werden. Kritisch kranke und kreislaufinstabile Patienten sollten daher neben dem intensivmedizinischen Basismonitoring (Elektrokardiogramm (EKG), kontinuierliche Blutdruckmessung, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Volumenbilanz, Blutgasanalyse, Pulsoxymetrie, Laborparameter und klinische Beurteilung) auch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erhalten, da dieses nicht nur eine exakte Überwachung sondern auch eine bessere Steuerung des Blutkreislaufs im Rahmen einer zielgerichteten Volumentherapie ermöglicht.

Das erweiterte hämodynamische Monitoring umfasst in der Regel die zentralvenöse und arterielle Katheterisierung. Mit entsprechenden Messgeräten ist es dann nicht nur möglich, das Herzzeitvolumen zu erfassen, sondern auch dessen Determinanten Vorlast, Nachlast und Kontraktilität beurteilen zu können.

1.2.1 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) gibt das Blutvolumen an, das vom Herzen pro Zeiteinheit ausgeworfen wird, es wird in Litern pro Minute (l/min) angegeben. Da es unter anderem der klinischen Einschätzung der kardialen Pumpleistung dient und eine Variable in der Berechnung der korporalen Sauerstoffversorgung darstellt, ist das HZV ein intensivmedizinischer Parameter von hoher Relevanz. Zur näheren Interpretation eines Anstiegs oder Abfalls des HZV werden jedoch weitere hämodynamische Messwerte benötigt, um zu spezifizieren, welche Ursachen der HZV-Änderung zugrunde liegen.

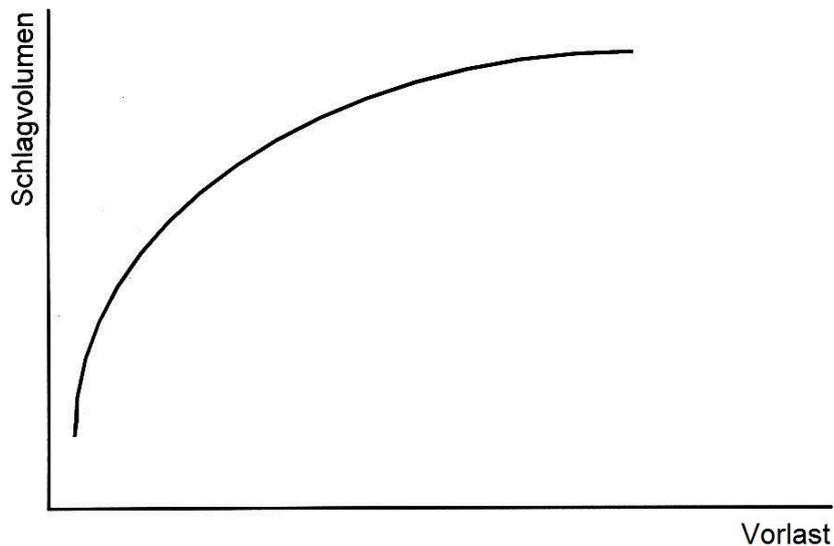
Das HZV wird von den Faktoren Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) bestimmt. Während die Fasern des vegetativen Nervensystems und das myokardiale Reizleitungssystem auf Herzfrequenz und -rhythmus wirken (Reuter & Goetz, 2005), beeinflussen myokardiale Kontraktilität sowie Vor- und Nachlast das SV. Die Wandspannung eines Ventrikels, gegen die das Myokard in der Systole an arbeiten muss, wird Nachlast (Afterload) genannt. Sie entspricht der Kraft, die der Verkürzung des Myokards in der Systole entgegenwirkt, und wird maßgeblich vom Gefäßwiderstand beeinflusst. Die Kontraktilität ist mit der Kontraktionskraft des Myokards definiert (Klinke et al., 2005). Entscheidend für

die adäquate Steuerung der Volumen- und Flüssigkeitstherapie ist jedoch die Einschätzung der kardialen Vorlast und der Volumenreagibilität.

1.2.2 Vorlast und Volumenreagibilität

Als Vorlast (*Preload*) ist die enddiastolische Wandspannung eines Ventrikels definiert. Sie beschreibt die Vordehnung der Sarkomere im Rahmen des Frank-Starling-Mechanismus. Unter diesem Mechanismus wird Folgendes verstanden: mit steigender Vorlast steigt bis zu einem gewissen Punkt das SV, woraus eine Erhöhung des HZV resultiert. Werden die Filamente der Sarkomere im Rahmen einer Volumenbelastung überdehnt, sinkt das SV wieder (Klinke et al., 2005). Wenn der linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdruck als Maß der Vordehnung der Sarkomere gegen das linksventrikuläre Schlagvolumen aufgetragen wird, erhält man die sogenannte Frank-Starling-Kurve (Abbildung 1.1). Im steil ansteigenden Bereich der Kurve kann schon eine geringe Erhöhung der Vorlast eine deutliche Steigerung des SV bewirken. Im flachen Teil der Kurve hat eine weitere Erhöhung der Vorlast nur geringen Einfluss auf das SV (Klinke et al., 2005, Reuter et al., 2003b). Die Erfassung der Vorlast und Bestimmung der Position auf der individuellen Frank-Starling-Kurve hilft im klinischen Alltag, die Reaktion des HZV auf eine Volumengabe nachzuvollziehen.

Abbildung 1.1: Frank-Starling-Kurve.



Quelle: Eigene Darstellung

Da die Vorlast jedoch nur einer von mehreren das HZV beeinflussende Faktoren ist und sich die Position des Patienten auf der individuellen Frank-Starling-Kurve mit diesem Wert allein nicht einschätzen lässt, kann eine mögliche HZV-Veränderung nicht vorhergesagt werden. Es ist jedoch klinisch von besonderem Interesse im Hinblick auf die Steuerung der Volumentherapie, einschätzen zu können, in welchem Bereich der Frank-Starling-Kurve sich der Patient befindet und wie er auf eine Volumengabe reagieren wird. Die potentielle Antwort auf eine Volumengabe, also die Fähigkeit des Myokards, das HZV nach Erhöhung der Vorlast zu steigern, wird Volumenreagibilität genannt. In diesem Zusammenhang muss der Begriff Vorlast deutlich von der Volumenreagibilität unterschieden werden. So kann sich beispielsweise ein Patient mit Myokardinsuffizienz trotz niedriger Vorlast schon im flachen Bereich der Frank-Starling-Kurve befinden, eine Erhöhung der Vorlast würde hier zu keiner weiteren Verbesserung der kardialen Auswurfleistung führen.

1.2.2.1 Füllungsdrücke

Die auf Füllungsdrücken basierende Bewertung der Vorlast beruht auf der Annahme, dass mit einem höheren Füllungsdruck eine erhöhte Vordehnung des Ventrikels korreliert.

Hierbei gleicht näherungsweise der Zentralvenöse Druck (ZVD) dem rechtsventrikulären Druck. Die Interpretation des ZVD in Hinsicht auf die Volumenreagibilität erweist sich jedoch als problematisch. Der ZVD gibt die transmurale Druckdifferenz zwischen Gefäßinnen- und -außenseite an. Da nur der intravasale Druck direkt gemessen werden kann, dient der atmosphärische Druck auf Höhe der Vorhofebene als Näherungswert für den mediastinalen Wert (Nullabgleich). Mit jeder Änderung des mediastinalen Druckes, verändert sich auch der ZVD. So werden beispielsweise bei erhöhtem intraabdominalen Druck, Erhöhung des Tidalvolumens bei künstlicher Beatmung oder Pleuraerguss falschhohe Drücke angezeigt, die nicht den tatsächlichen Füllungszuständen der Ventrikel entsprechen (Kumar et al., 2004, Osman et al., 2007, Reuter et al., 2002a). Ein weiteres Problem stellt die Unterschätzung der inter- und intraindividuell unterschiedlichen kardialen Compliance dar: Ventrikel können sich bei gleichem intraventrikulären Druck ungleich dehnen, so dass auch die Vorlast differiert (Kumar et al., 2004, Raper & Sibbald, 1986).

Trotz gegenteiliger Studienlage wird der ZVD klinisch derzeit am häufigsten eingesetzt, obwohl Schneider et al. (1988) schon vor 20 Jahren zeigen konnten, dass in Hinsicht auf die Volumenreagibilität kein Zusammenhang zwischen steigendem ZVD und Änderungen des SV nach Volumengabe besteht. Dieses Ergebnis konnte seitdem in mehreren Studien bestätigt werden (Bendjelid & Romand, 2003, Kumar et al., 2004, Michard et al., 2003, Osman et al., 2007, Sander et al., 2007, Wagner & Leatherman, 1998).

1.2.2.2 Füllungsvolumina

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der kardialen Vorlast stellt die Messung von Füllungsvolumina dar. So kann auf Grundlage der transkardiopulmonalen Thermodilution (siehe 2.6.4.1) unter anderem das Globale enddiastolische Volumen (GEDV) bestimmt werden. Das GEDV ist ein theoretischer Wert, der die maximale Füllung aller Herzräume in der Enddiastole beschreibt. Wie die Füllungsdrücke ist das GEDV eine absolute Angabe. Aus diesem Grund wird das GEDV in Relation zur Körperoberfläche des Patienten gebracht, es ergibt sich der globale enddiastolische Volumenindex (GEDI), mit dessen Hilfe auch ein interindividueller Vergleich von Messwerten möglich wird.

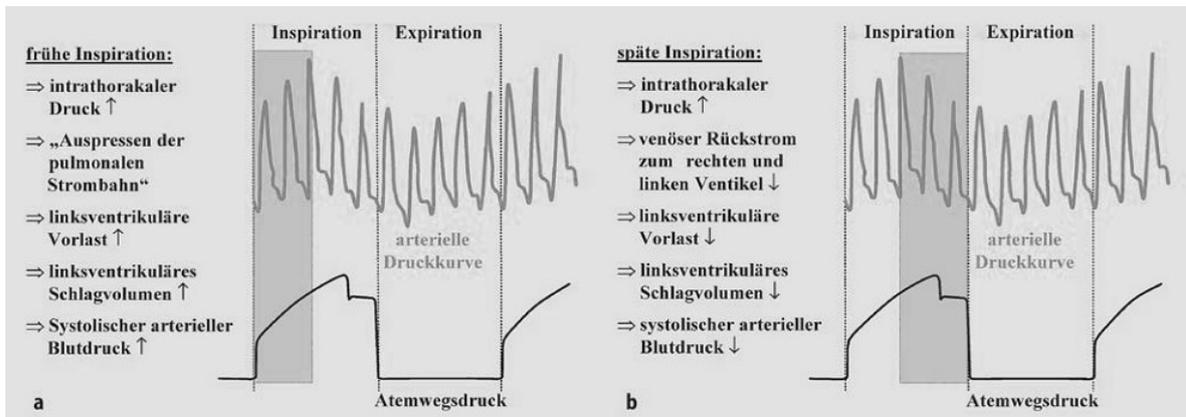
Zwar konnte – im Gegensatz zur Vorlastbestimmung durch Füllungsdrücke – durch verschiedene Studien eine positive Korrelation zwischen Zunahme der ventrikulären Fül-

lungsvolumina und einem gesteigerten SV aufgezeigt sowie eine signifikante Steigerung gegenüber den Ausgangswerten nach Volumengabe nachgewiesen werden (Bendjelid & Romand, 2003, Lichtwarck-Aschoff et al., 1992, Michard et al., 2003, Reuter et al., 2002b, Sakka et al., 2000b, Sander et al., 2007), eine Vorhersage der Volumenreagibilität mit Hilfe von volumetrischen Vorlastparametern war in Studien jedoch auch nur eingeschränkt möglich (Hofer et al., 2005, Reuter et al., 2002c, Reuter et al., 2003b). Eine Erklärung hierfür wäre, dass eine Steigerung des HZV wohl eher von der Position auf der Frank-Starling-Kurve abhängig ist als allein von der enddiastolischen Füllung des Ventrikels (Hofer et al., 2005, Michard & Reuter, 2003).

1.2.2.3 Dynamische Vorlastparameter

Zuletzt sind die dynamischen Vorlastparameter zur Erfassung der kardialen Vorlast in die klinische Anwendung eingeführt worden, wie etwa die Schlagvolumenvariation (SVV). Grundlegend basieren diese Parameter auf der Analyse und Quantifizierung der Herz-Lungen-Interaktionen. So kann beispielsweise die SVV mit Hilfe der Pulskonturanalyse berechnet werden. Sie beschreibt die prozentuale Veränderung der Differenz zwischen minimalem und maximalem SV, die durch die intrathorakale Druckänderung bei kontrollierter mechanischer Beatmung hervorgerufen wird (Abbildung 1.2). Hieraus ergibt sich ein dynamischer Wert, dessen Höhe je nach Stärke der SV-Änderung bei intrathorakalen Druck- und daraus folgend Volumenschwankungen variiert und so anzeigt, ob sich das Myokard im flachen oder steilen Bereich der individuellen Frank-Starling-Kurve befindet. Dadurch kann Rückschluss auf die Volumenreagibilität und daraus folgend auf den potentiellen Volumenbedarf gezogen werden, so dass eine Unterscheidung von volumenreagiblen und nicht-volumenreagiblen Patienten getroffen werden kann. Diese ist essentiell für die therapeutische Frage, ob im jeweiligen Fall eine Volumen- oder Katecholamingabe angebracht erscheint.

Abbildung 1.2: a,b: Interaktion zwischen Lunge und Herz während künstl. Beatmung, oben – arterielle Druckkurve, unten – Atemwegsdruck. a: während der frühen Inspirationsphase. b: während der späten Inspirationsphase.

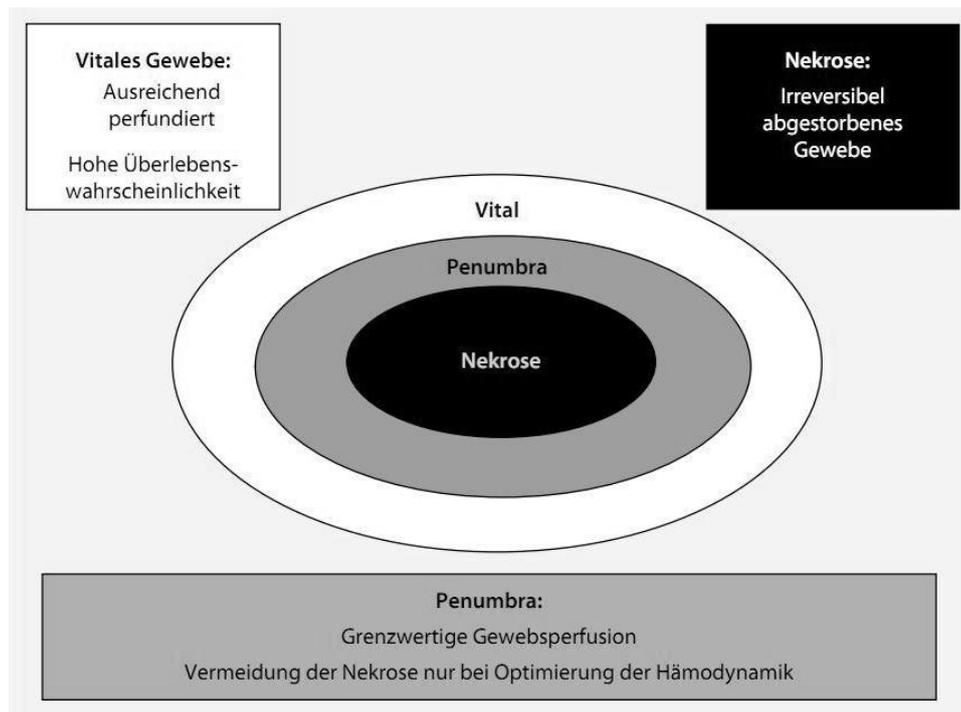


Quelle: Reuter (2003b)

1.3 Wissenschaftliches Umfeld

Analog zu dem aus der Therapie des ischämischen Schlaganfalls stammenden Konzept der *Penumbra* (lat. ‚Halbschatten‘), das die an die Nekrosezone angrenzenden minderperfundierten aber noch überlebensfähigen Zellen beschreibt (Fisher & Bastan, 2012), gibt es auch bei der SAP Bereiche von ischämischem Pankreasgewebe, dessen Schädigung für einen sehr begrenzten Zeitraum noch reversibel ist. Um die Überlebenschance des Patienten zu erhöhen und die Progression der Erkrankung zu begrenzen, sollte dieses Gewebe unbedingt erhalten werden. Dies erfordert die frühzeitige Optimierung der Makrozirkulation mithilfe einer entsprechenden Volumentherapie, um innerhalb des kritischen Zeitintervalls die Verbesserung der Gewebepfusion und die damit einhergehende Erhöhung des Sauerstoffangebotes in der Penumbra-Zone und konsekutiv ein besseres Outcome zu erreichen (Huber & Schmid, 2010, Klar & Werner, 2000, Raghavan & Marik, 2006).

Abbildung 1.3: Penumbra-Konzept.



Quelle: Huber & Schmid (2010)

Die derzeit wesentliche Grundlage zur Steuerung der Volumentherapie bei kritisch Kranken Patienten wie etwa in der SAP stellen die Leitlinien der *Surviving Sepsis Campaign* dar. Die Verfasser der „*Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*“ (SSC) empfehlen in ihrer aktuellen Form die initiale Stabilisierung der Hämodynamik durch eine frühe, zielgerichtete und ZVD-kontrollierte Flüssigkeitssubstitution (Dellinger et al., 2013). Dellinger et al. beziehen sich hierbei auf den von Rivers et al. (2001) entwickelten Algorithmus, der beim künstlich beatmeten Patienten unter anderem eine Anhebung des ZVD auf über 12mmHg empfiehlt. Hierbei soll durch Steigerung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens die Vorlast so erhöht werden, dass durch die verstärkte Vordehnung des Ventrikelmyokards das SV optimal gesteigert wird und sich daraus konsekutiv eine Verbesserung des HZV ergibt. Trotz des signifikant besseren Outcomes der nach dem beschriebenen Algorithmus therapierten Patienten konnten verschiedene Arbeitsgruppen zwischenzeitlich nachweisen, dass klinisch kein hinreichend valider Zusammenhang zwischen einer Änderung des ZVD und der Einschätzung der kardialen Vorlast und der Volumenreagibilität besteht (Kumar et al., 2004, Osman et al., 2007, Sander et al., 2007, Weyland & Grune, 2009). Vielmehr konnten

Boyd et al. (2011) zeigen, dass eine ZVD-kontrollierte Volumentherapie nach dem von der SSC empfohlenen Algorithmus zu einer gesteigerten Mortalität führen kann.

Im Gegensatz dazu konnte in mehreren Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderungen von volumetrischen Indices wie dem GEDI und dem SV vor und nach Volumengabe nachgewiesen werden, mit deren Hilfe Veränderungen der Vorlast und deren Einfluss auf das HZV nach Volumengabe nachvollzogen werden können (Bendjelid & Romand, 2003, Michard et al., 2003, Reuter et al., 2002b, Sakka et al., 2000b, Sander et al., 2007).

Auf Basis dieser Ergebnisse etablierten Göpfert et al. (2007) einen sich am GEDI orientierenden Algorithmus zur zielgerichteten Volumentherapie, auf Grund dessen der durchschnittliche Aufenthalt auf der Intensivstation, die Dauer der künstlichen Beatmung und die Menge der gegebenen Katecholamine signifikant verringert werden konnte. Obwohl die perioperative und intensivmedizinische Stabilisierung der Hämodynamik durch Einsatz dieser Vorlastparameter verbessert werden konnte, ist ihr Nutzen zur Vorhersage der Volumenreagibilität limitiert: Zwar ließ sich mit Hilfe der Volumenparameter nachvollziehen, ob das Myokard auf eine Flüssigkeitssubstitution mit einer Erhöhung des HZV reagiert und somit zwischen *Respondern* und *Non-Respondern* unterschieden werden kann (Michard et al., 2003, Nahouraii & Rowell, 2010, Reuter et al., 2002b, Sakka et al., 2000b). Eine Vorhersage zu treffen, ab bzw. bis zu welchem Grenzwert und in welchem Verhältnis zum HZV der Kreislauf auf ein erhöhtes Volumenangebot reagieren würde, war jedoch nicht möglich (Bendjelid & Romand, 2003, Michard & Teboul, 2002, Reuter et al., 2002c).

Die beste Möglichkeit die Volumenreagibilität vorauszusagen, stellt die Gruppe der funktionellen bzw. dynamischen Vorlastparameter dar. Obwohl diese keine genaue Einschätzung der kardialen Vorlast anbieten, geben sie Antwort auf die klinisch zentrale Frage, ob der Kreislauf des Patienten auf eine Erhöhung der Vorlast durch Volumengabe mit einer HZV-Steigerung reagieren wird.

Die Validität dieses Ansatzes konnte in der Zwischenzeit nicht nur in zahlreichen tierexperimentellen sondern auch in vielfachen klinischen Studien an Patienten, die sich großen abdominal- oder kardiochirurgischen unterzogen, oder Patienten mit schwerer Sepsis gezeigt werden (Berkenstadt et al., 2001, Marx et al., 2004, Reuter et al., 2002a, Reuter et al., 2003c, Sander et al., 2007). In einer prospektiven, randomisierten Studie konnten Be-

nes et al. (2010) die Verringerung von Morbidität und postoperativen Organkomplikationen nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen durch eine intraoperative SVV-kontrollierte Volumentherapie nachweisen.

1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss zweier unterschiedlicher Ansätze zur frühen zielgerichteten Volumentherapie bei schwerer akuter Pankreatitis in einer experimentellen Studie am Schwein untersucht werden. Dies erscheint insbesondere aufgrund der beschriebenen umfangreichen und kreislaufrelevanten Volumenverschiebungen im Rahmen von SIRS und Sepsis interessant. Es ergibt sich die zentrale Fragestellung: Welchen Einfluss haben die verschiedenen Ansätze zur frühen zielgerichteten Volumentherapie auf das Outcome bei schwerer akuter Pankreatitis?

Zielparameter sind neben dem Überleben die pankreatische Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung sowie der histologische Gewebeschaden im Pankreas.

Hierzu wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Therapiegruppe hat ein längeres Überleben.
2. Die pankreatische Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung der Therapiegruppe ist besser.
3. Bei den Tieren der Therapiegruppe lässt sich histologisch ein geringerer Gewebeschaden nachweisen.

2 Material und Methoden

Die Versuchsreihe wurde von der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales; Amt für Veterinärwesen der Freien und Hansestadt Hamburg genehmigt (Genehmigungsnummer: 37/08). Die Studie wurde als prospektiv randomisierte Untersuchung an insgesamt 34 Tieren konzipiert.

2.1 Prämedikation und Anästhesie

Vor Versuchsbeginn wurde eine zwölfstündige Nahrungskarenz bei freiem Zugang zu Wasser durchgeführt. Die Prämedikation erfolgte durch eine intramuskuläre Injektion im Bereich der paravertebralen Muskulatur von 10 mg/kg KG Esketamin (Ketanest S[®], Pfizer Pharma GmbH, Parke-Davis GmbH, Karlsruhe), 4 mg/kg KG Azaperon (Stresnil[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss), 1,5 µg/kg KG Atropinsulfat (Atropin[®], B Braun, Melsungen) und bei Bedarf bis zu 15 mg Midazolam (Dormicum[®], Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen). Zur Überwachung der balancierten Anästhesie erfolgte der Anschluss an ein fünfpoliges EKG und ein Pulsoxymeter (beide: Delta Infinity, Dräger, Lübeck). Nach Einleitung der Narkose wurde eine orotracheale Intubation durchgeführt. Die Narkose wurde durch kontinuierliche intravenöse Infusion von 0,05 mg/kg KG/h Fentanyl (Fentanyl-Janssen 0,5mg Injektionslösung, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und Inhalation von Sevofluran (Zielgröße: F_{et} 2,0-2,5%) (Sevorane, Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden) aufrechterhalten. Die maschinelle Beatmung erfolgte druck-kontrolliert mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg KG, einem Inspirations-/Expirationsverhältnis von 1:1,6 und einem positiv-endexpiratorischen Atemwegsdruck (PEEP) von 5 cm H₂O über ein geschlossenes Narkosesystem (Zeus, Dräger, Lübeck). Die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration (pCO₂) wurde kontinuierlich kontrolliert und im Bereich zwischen 35 bis 40 mmHg gehalten, der inspiratorische Sauerstoffanteil (FiO₂) betrug während des gesamten Versuchs 35%. Zur Unterstützung der chirurgischen Präparation wurde eine Einzeldosis von 0,2 mg/kg KG Pancuronium (Pancuronium-Actavis, Actavis, München) verabreicht. Beide Gruppen erhielten zur Kompensation von prä- und intraoperativen Flüssigkeitsverlusten eine basale Flüssigkeitssubstitution von 13 ml/kg KG/h 6% Hydroxyethylstärke 130/0,4 (HES) und Ringer-Lösung (B Braun, Melsungen) in einem Mengenverhältnis von 1:2. Die Körpertemperatur wurde mit Hilfe von Wärmedecken konstant aufrechterhalten. Um den Magen während des Ver-

suchs zu entlasten sowie die Gefahr einer Aspiration von Magensäure zu verhindern, wurde eine Magensonde gelegt.

2.2 Operationsvorbereitung und Instrumentierung

Die Tiere wurden in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert und die Präparationsgebiete wurden nach Rasur steril abgewaschen (Cutasept G, Bode Chemie, Hamburg) und abgedeckt.

Zur kontinuierlichen Überwachung des arteriellen Blutdruckes sowie zur Aufzeichnung der hämodynamischen Parameter wurde mit Hilfe der Seldinger-Technik transkutan ein arterieller Katheter (Größe: 5 F, Pulsioath, Pulsion Medical Systems AG, München) in die *Arteria femoralis* der Versuchstiere gelegt. Nach Anlage wurde der Katheter mit den Druckaufnehmern des Monitors (Delta Infinity, Dräger, Lübeck) und des Gerätes zur Pulskonturanalyse (PiCCOplus, Pulsion Medical Systems AG, München) verbunden, die zuvor auf den Atmosphärendruck geeicht und auf Höhe des rechten Atriums des Versuchstieres angebracht wurden.

An der rechten Halsseite erfolgte ein vom *Jugulum* ausgehender circa 10 cm langer Hautschnitt entlang des Verlaufs des *Musculus sternocleidomastoideus*. Das *Platysma* wurde durchtrennt und die *Vena jugularis interna* in einer Länge von etwa fünf Zentimetern freipräpariert. Das Gefäß wurde sowohl kranial als auch kaudal umschlungen und eröffnet. Unter Sicht wurden ein dreilumiger Zentraler Venenkatheter (ZVK) (ProSetCertofix-Trio HF S1220, B Braun, Melsungen) und ein Ein-Lumen-ZVK (Certofix Mono S 320 16G, B Braun, Melsungen) unter radiologischer Kontrolle (Arcadis Varic, Siemens AG, München) bis in das rechte Atrium vorgeschoben. Um die Katheter in ihrer Lage zu fixieren, wurde das Gefäß kaudal ligiert, zum kranialen Verschluss erfolgte eine weitere Umschlingungsligatur. Zur Verhinderung einer Sickerblutung wurde das Präparationsgebiet mit angefeuchteten Kompressen ausgestopft und der Hautschnitt provisorisch verschlossen. Zuletzt wurden die ZVK durch Hautannaht ein weiteres Mal fixiert. Der distale Schenkel des Dreilumen-ZVK wurde daraufhin mit einem entsprechend vorbereiteten Druckaufnehmer zur Messung des ZVD und dem Injektattemperatursensor des PiCCOplus verbunden.

2.3 Laparotomie und Präparation

Das Abdomen wurde durch eine Querlaparotomie im Oberbauch eröffnet. Die Blase wurde aufgesucht und nach Vorlage einer Tabaksbeutelnaht an der Blasenwand wurde eine Stichinzision zur Einlage eines Blasenkatheters (Gr. 16 Ch., Urosid Silikon Ballonkatheter – Nelaton, AsidBonz GmbH, Herrenberg) durchgeführt. Dieser wurde zur intraoperativen Harnableitung und Bilanzierung mit einem Urinbeutel (UD3- plus Urindrainage-System, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht) verbunden.

Das Duodenum wurde freigelegt und mit Hilfe von Gefäßschlingen (Identi-Loops maxi blau, P.J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln) angehoben. Anhand seines Verlaufs wurde dann der Pankreas aufgesucht und *Corpus* und *Caput pancreatis* vorsichtig dekapsuliert. Es folgte die Darstellung des *Ductus pancreaticus*, der nahe der *Papilla duodeni* ligiert und anschließend zur Induktion der AP mit einer Venenverweilkanüle (22Gx1“, VasofixSafety, B Braun, Melsungen) kanüliert wurde.

Zur Erleichterung der späteren Messungen der pankreatischen Mikrozirkulation mit Hilfe des Laser-Doppler-Imagers (moorLDI 2-IR, Moor Instruments Ltd., Devon/Großbritannien) wurden das Duodenum und der Pankreas angehoben und mit feuchten Bauchtüchern unterfüttert. Zusätzlich folgte die Einlage einer Sonde zur kombinierten intrapancreatischen Messung der Gewebesauerstoffsättigung und der Temperatur im Gewebe des *Corpus pancreatis* (LICOX CC1.P1 Combined Oxygen & Temperature Probe, Integra Lifescience Corp., Hampshire/Großbritannien). Hierbei wurde bei der Manipulation besonderes Augenmerk auf eine atraumatische Präparation der Gefäße und Aufrechterhaltung der Organperfusion gerichtet.

2.4 Versuchsablauf

Eine schematische Übersicht des Versuchsablaufes findet sich im Anhang 6.1.

Vor Induktion der AP und somit dem Beginn des Versuchs erfolgte die randomisierte Einteilung des Versuchstieres in eine der beiden Versuchsgruppen.

Tabelle 2.1: Einteilung der Gruppen.

Gruppenname	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl (n=)	17	17
Therapieform	Volumensteuerung durch funktionellen Vorlastparameter	Volumensteuerung durch statischen Vorlastparameter
Zielparameter	SVV < 10%	ZVD \geq 12 mmHg

SVV = Schlagvolumenvariation | ZVD = Zentralvenöser Druck

Quelle: Eigene Darstellung

2.4.1 Induktion der AP und Einleitung der Therapie

Nach Abschluss der Vorbereitung und der Präparation folgte initial eine dreißigminütige Stabilisierungsphase mit anschließender Abnahme des Messpunkt 0 (M0). Die AP wurde gemäß eines etablierten Modells induziert (Freitag et al., 2006, Schmidt et al., 1992): Hierzu wurde über die im *D. pancreaticus* liegende Venenverweilkanüle 0,4 ml/kg KG Glykodesoxycholsäure (10mmol/l, pH 8, GDOC, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) in das Pankreas injiziert (Schmidt et al., 1992). Um ein standardisiertes Vorgehen sicherzustellen und zur Vermeidung eines Barotraumas des Pankreasgewebes wurde der Injektionsdruck mit Hilfe eines Präzisionsperfusors (Perfusor fm, B Braun, Melsungen) auf maximal 25 mmHg begrenzt. Die Dauer der Injektion betrug in der Regel zehn Minuten, daraufhin folgte die behutsame Entfernung der Venenverweilkanüle aus dem Pankreasgang, welcher anschließend ligiert wurde. Es schloss sich erneut eine Äquilibrationsphase von 15 Minuten an, auf die Messpunkt 1 folgte. Nach Beendigung der Messung begann je nach Gruppenzuteilung das entsprechende Schema zur Volumentherapie, welche dann kontinuierlich bis zum Ende des Versuchs durchgeführt wurde. Die Messpunkte 2 bis 8 erfolgten stündlich mit dem Beginn 60 Minuten nach M1 und Therapiebeginn.

2.4.2 Beendigung des Eingriffs

Nach Beendigung des letzten intraoperativen Messpunktes (M8) wurde der provisorische Wundverschluss am Hals geöffnet und der Drei-Lumen-ZVK vorsichtig entfernt. Der Ein-Lumen-ZVK wurde subkutan getunnelt, zum Nacken des Tieres hin ausgeleitet und durch Annaht fixiert, um eine viermal tägliche Schmerzmittelgabe zu ermöglichen. Der Hals-

schnitt wurde daraufhin mit einer einfachen, fortlaufenden Naht verschlossen und mit Sprühpflasterverband sowie sterilen Kompressen und Pflaster abgedeckt.

Duodenum und Pankreas wurden vorsichtig in ihre ursprüngliche Position rückverlagert. Der Blasenschnitt wurde nach Entfernung des Katheters umstochen, anschließend wurde die Bauchdecke mit Faszien-, Subkutan- und fortlaufender Hautnaht verschlossen. Danach erfolgte die Versorgung mit Sprühpflasterverband sowie sterilen Kompressen und Pflaster. Hierauf wurde der femorale Arterienkatheter unter zweiminütigem, manuellem Druck entfernt und ein Druckverband angelegt.

Um das Stressniveau der Tiere in der Aufwachphase gering zu halten, wurde die Narkose bei gedämpftem Licht und Geräuschreduzierung ausgeleitet. Nach erfolgter Extubation bei suffizienter Atmung und klinisch deutlicher Wachheit wurde die Tiere gewogen und anschließend unter Kontrolle der Vitalparameter (Dash 3000, GE Marquette Medical Systems, Milwaukee/USA) in den Stall gebracht. Nach dreißigminütiger, komplikationsloser Beobachtungsphase wurde die Überwachung eingestellt.

2.4.3 Postoperative Überwachung

Der operativen Intervention folgte ein sechstägiger Beobachtungszeitraum, in dem die Versuchstiere täglich alle sechs Stunden von Mitgliedern der Arbeitsgruppe sowie einmal täglich von einem Tierarzt visitiert und beurteilt wurden.

Die vier Visiten der Arbeitsgruppe fanden um 6, 12, 18 und 24 Uhr des jeweiligen Tages statt. Während der Visite um 12 Uhr wurde die Aktivität der Tiere mit Hilfe eines Scoring-systems und das Überleben in Stunden bewertet, außerdem wurden mit dem tragbaren Monitoringsystem der Puls und die Sauerstoffsättigung erhoben sowie die Atemfrequenz pro Minute ausgezählt und die Körpertemperatur rektal gemessen. Zusätzlich erhielten die Tiere 7,5 mg Piritramid (Dipidolor, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) zur postoperativen Analgesie.

2.4.4 Tötung und Entnahme der histologischen Präparate

Am siebten postoperativen Tag folgte die Tötung und Entnahme der histologischen Präparate. Wie unter 2.1 beschrieben, wurde das Versuchstier prämediziert und nach Fest-

stellung des Körpergewichts in den Operationssaal gebracht. Hier erfolgte die Narkoseeinleitung wie im Primärversuch.

Unter hoher Analgesie und vertiefter Narkose wurde Kaliumchlorid-Lösung in letaler Dosis zentralvenös injiziert. Fünf Minuten nach der letzten im EKG sichtbaren, elektrischen Herzaktivität wurde der Tod des Tieres festgestellt. Daraufhin wurden histologische Präparate des Pankreaskopfes entnommen sowie der Kadaver entsorgt.

2.5 Therapeutische Intervention

2.5.1 Ablauf

Kurz nach Induktion der AP begann die Durchführung des jeweiligen Therapieregimes. Beide Gruppen erhielten, wie in 2.1 beschrieben, als basale Flüssigkeitszufuhr Ringer-Lösung und 6% Hydroxyethylstärke (HES) 130/0,4-Lösung (2:1-Mischverhältnis) mit einer Flussrate von 13 ml/kg KG/h über den proximalen Schenkel des Drei-Lumen-ZVK. Je nach Gruppenzuordnung des jeweiligen Tieres wurde dann anhand der vorgegebenen Volumentherapie bis zum Abschluss des Messpunktes 8 (M8) wie folgt verfahren:

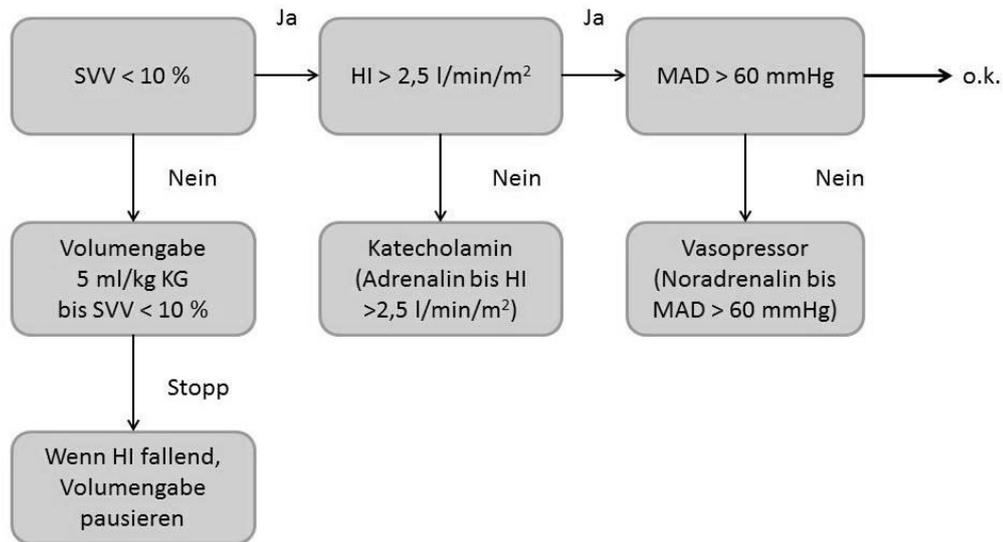
Die Volumentherapie der **Gruppe 1** wurde primär durch die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation, als dynamischem Vorlastparameter, gesteuert. Hierzu wurde ein neuer, in Anlehnung an die Ergebnisse von Göpfert et al. (2007) und Benes et al. (2010) konzipierter Algorithmus zur Volumentherapie der schweren akuten Pankreatitis eingesetzt.

Bei einem Ansteigen der SVV über den Wert von 10% wurde ein Flüssigkeitsbolus von je 5 ml/kg KG infundiert. Die Boli wechselten in einem 2:1-Verhältnis von Ringer-Lösung zu 6% HES 130/0,4-Lösung. Fiel der Herzindex unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ erfolgte die Gabe eines Katecholamins (Adrenalin) bis zum Erreichen dieses Grenzwertes. Bei Absinken des arteriellen Mitteldruckes (MAD) unter 60 mmHg wurde der Vasopressor Noradrenalin bis zum Wiederanstieg auf den Grenzwert gegeben (Abbildung 2.1).

Der im Algorithmus der Gruppe 1 verwendete Grenzwert der SVV, der mit maximaler Wahrscheinlichkeit eine Steigerung des HZV nach Flüssigkeitsgabe bei hoher Sensitivität und Spezifität voraussagen sollte, wurde auf 10% festgelegt. Der Wert liegt im Bereich aktueller Studienergebnisse, die zwischen SVV-Werten von 9,5% und circa 12% bei Sensitivitäten von 73-87 Prozent und Spezifitäten zwischen 76% und 93% variierten

(Berkenstadt et al., 2001, Cannesson et al., 2009, Hofer et al., 2008, Zimmermann et al., 2010).

Abbildung 2.1: Therapie-Algorithmus der Gruppe 1.

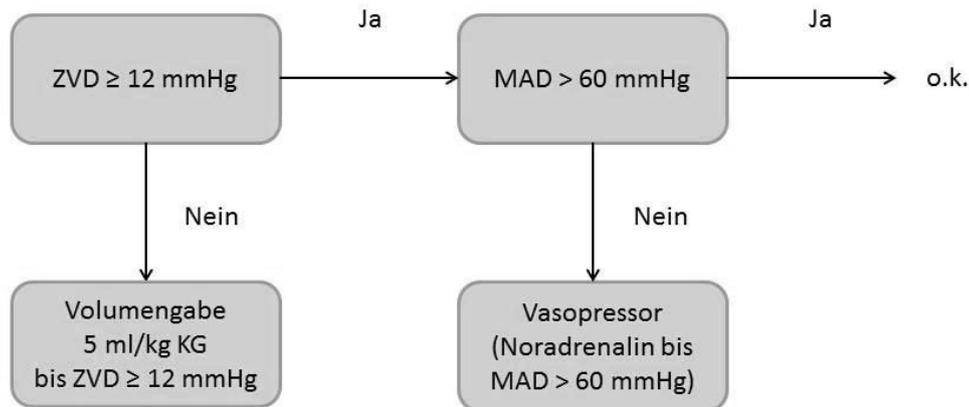


SVV = Schlagvolumenvariation | HI = Herzindex | MAD = Arterieller Mitteldruck | KG = Körpergewicht.

Quelle: Eigene Darstellung

Um die derzeitige Therapie der ersten Wahl der hämodynamisch relevanten systemischen Entzündungsreaktionen als Vergleich zu nutzen, wurde der Algorithmus zur Steuerung der Volumentherapie der **Gruppe 2** an die Empfehlungen der SSC (Dellinger et al., 2013, Rivers et al., 2001) angelehnt. Hier richtete sich die Volumentherapie nach dem statischen Parameter ZVD, der einen Wert von ≥ 12 mmHg erreichen sollte. Entsprechend der Leitlinien der SSC wurden bei Absinken des ZVD unter 12 mmHg so lange Flüssigkeitsboli von 5 ml/kg KG infundiert bis der Zielwert erreicht wurde. Bei Überschreitung wurde die Volumengabe gestoppt. Bei einem Absinken des arteriellen Mitteldruckes erfolgte die Gabe von Noradrenalin bis zum Wiedererreichen des Grenzwertes. Es wurde dasselbe 2:1-Flüssigkeitsverhältnis wie in Gruppe 1 eingehalten (Abbildung 2.2).

Abbildung 2.2: Therapie-Algorithmus der Gruppe 2.



ZVD = Zentraler Venendruck | MAD = Arterieller Mitteldruck | KG = Körpergewicht.

Quelle: Eigene Darstellung

2.5.2 Therapeutika

Die Flüssigkeitszufuhr beider Gruppen wurde mit Ringer-Lösung (Ringer nach Hartmann 500 ml, B Braun, Melsungen) und sechsprozentiger 130/0,4 HES-Lösung (Voluven 500 ml, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) durchgeführt. Die Gabe erfolgte in einem 2:1-Verhältnis: auf 1 Liter infundierte Ringer-Lösung folgten 500 ml 6% HES-Lösung. Hierbei wurde die über die Basalrate infundierte Menge Flüssigkeit mit der per Bolus verabreichten Menge kumuliert. Die Volumengabe beider Gruppen folgte einem 2:1-Mischverhältnis einer Vollelektrolytlösung und eines Kolloids: auf die Gabe von 1000 ml Ringer-Lösung folgte die Infusion von 500 ml 6% HES-Lösung. Dies geschah, um der kontroversen Studienlage über Vor- und Nachteile der verschiedenen Infusionslösungen in Bezug auf die Kreislaufunterstützung gerecht zu werden. Auf diese Weise konnten Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen ausgeschlossen werden, die auf Effekte der jeweils substituierten Flüssigkeit zurückzuführen gewesen wären (Sakka & Reinhart, 1998). Ein zusätzlicher Vorteil der Kombination der beiden Lösungen besteht zum einen in der nahezu physiologischen Elektrolytzusammensetzung der Ringer-Lösung, wodurch unerwünschte Effekte durch Verschiebungen des Elektrolyt-Haushaltes verhindert werden und zum anderen in der gleichzeitigen Beibehaltung des intravaskulären Kolloidosmoti-

schen Drucks durch Gabe der HES-Lösung, wodurch das infundierte Volumen länger im Intravasalraum verbleibt (Zander, 2006).

Ringer-Lösung

Bei dieser Lösung handelt es sich um eine Vollelektrolyt-Lösung, die zu den kristalloiden Präparaten zählt, da in ihr Elektrolyte in einer annähernd physiologischen Verteilung enthalten sind. Daher ist sie den balancierten Elektrolytlösungen zuzuordnen, die in ihrer Zusammensetzung idealerweise den physiologischen Elektrolytkonzentrationen, der Osmolalität und der Bikarbonat-Pufferwirkung des Blutes entsprechen sollten. Abgesehen von der Volumenmenge kann die Infusion einer solchen Lösung keine iatrogenen Fehler verursachen. Durch ihre isotone und isoonkotische Zusammensetzung breitet sich die Ringer-Lösung zu gleichen Teilen im intravasalen und extrazellulären Kompartiment aus und dient so der Flüssigkeitszufuhr bei vorhandenem oder drohendem Flüssigkeitsmangel (Zander, 2006).

Hydroxyethylstärke

Als kolloidale Infusionsflüssigkeit wurde eine sechsprozentige 130/0,4 Hydroxyethylstärke-Lösung eingesetzt. Auf Grund des hohen Molekulargewichts von 130 000 Dalton und den durch die Substitution der Hydroxyethylgruppen (Molare Substitution = 0,38 – 0,45) verlangsamten Abbau durch α -Amylase wird die renale Elimination von Spaltprodukten verzögert. Durch die so verlängerte Verweildauer der HES 130/0,4 im Gefäßsystem wird der kolloidosmotische Druck der Gefäße erhöht, wodurch die infundierte Flüssigkeit vier bis sechs Stunden im Kreislauf verbleibt. Auf diese Weise werden durch Hämodilution die rheologischen Eigenschaften des Blutes optimiert und die Hämodynamik bei Flüssigkeitsverlagerungen in den extravaskulären Bereich oder starken Blutverlusten stabilisiert. Um neben der isoonkotischen Wirkung der 6% HES 130/0,4 auch isotone Effekte nutzen zu können, ist sie in 500 ml 0,9% Kochsalzlösung gelöst (Förster, 1988, Förster, 1997, Zander, 2006).

2.6 Messverfahren

Neben einer Übersicht über die in diesem Versuchsaufbau erhobenen Messwerte, soll zum besseren Verständnis im Folgenden näher auf die ergebnisrelevanten Messverfahren und deren Funktionsweise eingegangen werden.

Die im klinischen Alltag etablierten Messwerte und –verfahren werden nur in stark begrenztem Umfang berücksichtigt, da sie als bekannt vorausgesetzt werden.

2.6.1 Überleben und postoperative Beobachtung

Während der siebentägigen postoperativen Überwachungsphase wurde der Überlebenszeitraum der Tiere in Stunden erfasst.

Des Weiteren fand neben der Erhebung der Vitalparameter eine Einschätzung der Aktivität des Tieres statt. Hierzu wurde der *Porcine wellbeing Score* (PWB-Score; s. Anhang A) angewendet. Er wurde von Bloechle et al. zur Bewertung der körperlichen Fitness von Schweinen mit Peritonitis im Tierversuch entwickelt. Hierbei fließen neben den subjektiven Beobachtungen des Auswertenden wie dem Sozial- sowie Ess- und Trinkverhalten der Tiere auch als objektive Werte die Vitalparameter wie die Herz- und Atemfrequenz und die rektale Körpertemperatur mit ein. Der PWB-Score beruht auf mehreren Elementen, die mit einer Ordinalskala vom Untersucher bewertet werden. Es können Punktwerte von 0 bis 50 erreicht werden, wobei der Punktwert proportional zur Gesundheit und Aktivität des Tieres ansteigt. (Bloechle et al., 1998, Bloechle et al., 1997a, Bloechle et al., 1997b)

2.6.2 Gewebepfusion und Gasaustausch

Die Gewebepfusion des Pankreas wurde intraoperativ zu Beginn jedes Messpunktes durch zwei verschiedene Messsysteme erfasst. Die Mikrozirkulation eines bestimmten Areals des *Corpus pancreati* wurde durch einen Laser-Doppler-Imager gemessen. Die punktuelle Sauerstoffkonzentration eines kleinen Bereiches des *Corpus* wurde durch eine Sonde zur Bestimmung des Gewebesauerstoffpartialdruckes und der lokalen Temperatur erhoben. Aus dem Vergleich der beiden Messwerte lässt sich das Verhältnis von Blutversorgung und tatsächlicher Sauerstoffversorgung im Pankreas abschätzen.

2.6.2.1 Laser-Doppler

Zur Messung der Mikrozirkulation von Geweben kann die Laser-Doppler-Flowmetrie angewendet werden, bei der man sich den Doppler-Effekt zu Nutze macht. Als Doppler-Effekt bezeichnet man die Veränderung der Frequenz von Wellen, wenn sich Sender und Empfänger relativ zueinander bewegen. Wenn also beispielsweise ein Lichtstrahl auf strömende Teilchen trifft, verschiebt sich 1. die Frequenz des Lichtes und 2. erfolgt eine Streuung des Lichtes. Trifft also ein Laserstrahl auf strömende Erythrozyten, kann mit Registrierung des Streulichtes und der Frequenzänderung durch einen Fotosensor die Flussgeschwindigkeit sowie das den Messabschnitt durchflossene Blutvolumen bestimmt werden. Aus dem Produkt der beiden Werte ergibt sich dann der Fluss, der als Flux (bewegte Teilchen pro Fläche) in arbitrarisches Einheiten angegeben wird. Der Vorteil des in diesem Versuch angewendeten Laser-Doppler-Imagers gegenüber der Laser-Doppler-Flowmetrie ist, dass statt einer punktuellen Messung viele Einzelmessungen über ein größeres Areal durchgeführt werden. Die detektierte Streulichtintensität wird durch eine Computersoftware Grauwerten zugeordnet, mit denen eine grafische Darstellung der Perfusion des Messareals erstellt wird. Dadurch lassen sich Artefakte detektieren sowie, bei Vergleich mit topographischen Aufnahmen, die Perfusion einer zugeordneten Fläche beurteilen.

Die Messungen wurden mit dem Gerät zur Laser-Doppler-Bildgebung moorLDI 2-IR (Moor Instruments Ltd., Devon/Großbritannien) durchgeführt. Der Laserstrahl hat eine Wellenlänge von $\lambda = 785\text{nm}$ und eine Dicke von 1mm. Laut Herstellerinformation wird eine Eindringtiefe von 1mm erreicht bei einer maximalen Leistung von 2,5 mW. Nach Präparation des Abdomens (vgl. 2.3) wurde der Pankreaskörper als Messbereich festgelegt. Die Messungen wurden jeweils zu Beginn der intraoperativen Messzeitpunkte durchgeführt. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, erfolgten sie in kurzen Apnoephasen von maximal 30 Sekunden. Als Messwerte dienten das arithmetische Mittel sowie der Median des Messareals. (Essex & Byrne, 1991, Ludwig, 1998, Moor Instruments Ltd.)

2.6.2.2 Gewebesauerstoffpartialdruck

Das LICOX-System (LICOX CMP, Integra LifeSciences, Hampshire/Großbritannien) wurde zur Früherkennung und Überwachung von Hirnischämien entwickelt. In diesem Versuch wurde es zur Messung des pankreatischen Sauerstoffpartialdruckes (tpO_2) und der loka-

len Gewebetemperatur ($Temp_{Pank}$) genutzt. Nach Einführen der kombinierten Sauerstoffpartialdruck- und Temperatursonde (LICOX CC1.P1 Combined Oxygen & Temperature Probe, Integra LifeSciences, Hampshire/Großbritannien), wie in 2.3 beschrieben, erfolgte die Kalibration des Gerätes über die mit der Sonde gelieferte Kalibrationskarte. Laut Herstellerangaben beträgt die Genauigkeit der Temperaturmessung $\pm 0,2^{\circ}C$, die der Messung des Sauerstoffpartialdruckes beträgt bei einem pO_2 von 0-20 mmHg ± 2 mmHg, bei 21-50 mmHg $\pm 10\%$ und bei 51-150 mmHg $\pm 13\%$ (Akca et al., 1999, Integra LifeSciences, 2007).

2.6.2.3 Blutgasanalyse

Zu allen Messpunkten wurden die Blutgaswerte durch ein Blutgasanalysegerät (ABL 800 Flex, Radiometer GmbH, Willich) erhoben.

2.6.3 Histologie

Das Vorhandensein und die individuelle Schwere und Ausprägung der akuten Pankreatitis wurde postmortal mit einem histologischen Scoresystem nachgewiesen. Hierzu wurde sowohl bei den nach der Relaparotomie getöteten Versuchstieren als auch bei den Tieren, deren Tod im Beobachtungszeitraum festgestellt wurde, das gesamte Pankreas entnommen, welches dann in 3,5-prozentiger, wässriger Formaldehyd-Lösung fixiert und in das pathologische Institut des Universitätsklinikum Eppendorf gebracht wurde. Hier folgte die Einbettung des Gewebes in Paraffin, nachdem es in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert worden war. Abschließend wurden jeweils zwei 5 μ m dicke Schnitte des den Pankreaskopf direkt umgebenden Gewebes angefertigt, welche mit der Haematoxylin-Eosin-Färbemethode (H.E.-Färbung) eingefärbt wurden.

Die Schnitte wurden von zwei Pathologen, deren Verblindung durch Kodierung der Schnitte sichergestellt wurde, unabhängig voneinander gesichtet und die Schwere der Gewebeschädigung beurteilt. Zur Objektivierung der Ergebnisse wurde ein von Prof. Dr. A. Gocht (Facharzt für Pathologie, ehem. Oberarzt des Institutes für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) entwickelter, an das von Schmidt et al. (1992) für die Ratte validierte Bewertungssystem angelehnter, Histologie-Score verwendet, welcher institutsintern von Prof. Dr. Gocht und seinen Mitarbeitern validiert wurde (siehe Anhang B). Je-

dem Schnitt wird ein Wert von 0 bis 12 Punkten zugeordnet. Mit zunehmender Schädigung des Gewebes steigt der Punktwert, sodass zwölf Punkte einem maximalen histologischen Defekt entsprechen. Der Gesamtscore jedes Tieres entspricht dem Mittelwert der Einzelscores der beiden Schnitte.

2.6.4 Häodynamik

Die grundlegenden Kreislaufparameter, bestehend aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck, des arteriellen Mitteldruckes sowie der Pulsfrequenz, wurden kontinuierlich mit Hilfe des invasiven Blutdruckmessverfahrens über den in der rechten *A. femoralis* liegenden Katheter auf dem Delta Infinity Monitor überwacht. Sie wurden zusammen mit den Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings durch das System PiCCOplus der Firma Pulsion Medical Systems AG (München) berechnet und aufgezeichnet.

2.6.4.1 Transkardiopulmonale Thermodilution

Bei der transkardiopulmonalen Thermodilution handelt es sich um eine diskontinuierliche HZV-Messung. Die Messung beruht auf einem Indikator-Verdünnungsverfahren, wobei Kälte als Indikator genutzt wird. Ein vorher definierter Bolus einer gekühlten Flüssigkeit ($\leq 8^{\circ}\text{C}$) vermischt sich im rechten Vorhof mit dem Blut. Die Temperaturänderung wird nach Passage des rechten Herzens, der Lungenstrombahn, des linken Herzens und der Aorta in der *A. femoralis* registriert und als Kurve der Temperaturänderung aufgezeichnet. Die Kurve ist hierbei abhängig von den im Herzen bzw. im intrathorakalen Raum befindlichen Blutvolumina sowie des Blutflusses. Aus ihrem Integral kann nun mit der modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung das Blutvolumen, das die Messstelle in einer bestimmten Zeit passiert hat, also das HZV, berechnet werden.

$$\text{HZV} = \frac{V_{\text{Injektat}} \times (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Injektat}}) \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{Blut}} \times \Delta t} \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

HZV=Herzzeitvolumen | V_{Injektat} =Injektatvolumen | T_{Blut} =Bluttemperatur | T_{Injektat} =Injektattemperatur | $\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{Blut}} \times \Delta t$ = Integral der Thermodilutionskurve | K=Korrekturfaktor aus spezif. Gewicht und spezif. Wärmekapazität von Blut und Injektat.

Da es sich bei der transkardiopulmonalen Thermodilutionsmessung immer um eine Momentaufnahme des Kreislaufsystems handelt und so bei einer Messung versehentlich kurzfristige Schwankungen erfasst werden könnten, wird durch eine Mittelung von mindestens drei Messungen versucht, die durchschnittliche Kreislauftsituation darzustellen.

Die Messung wird wie folgt durchgeführt: Über den distalen Schenkel des ZVK wird innerhalb von fünf Sekunden ein 10 ml Bolus von 0,9% Kochsalzlösung gespritzt, welche zuvor auf unter 12°C gekühlt wurde. Die Injektion sowie die Dauer dieser wird über einen zwischengeschalteten Injektattemperatursensor vom Gerät registriert. Der in der Femoralarterie liegende Thermodilutionskatheter (Größe: 5 F, Pulsioath, Pulsion Medical Systems AG, München) erfasst die nach der Injektion folgende Änderung der Temperatur und zeichnet die oben beschriebene Thermodilutionskurve auf, um das HZV, den individuellen Kalibrationsfaktor und auf diese Werte aufbauende Parameter zu berechnen.

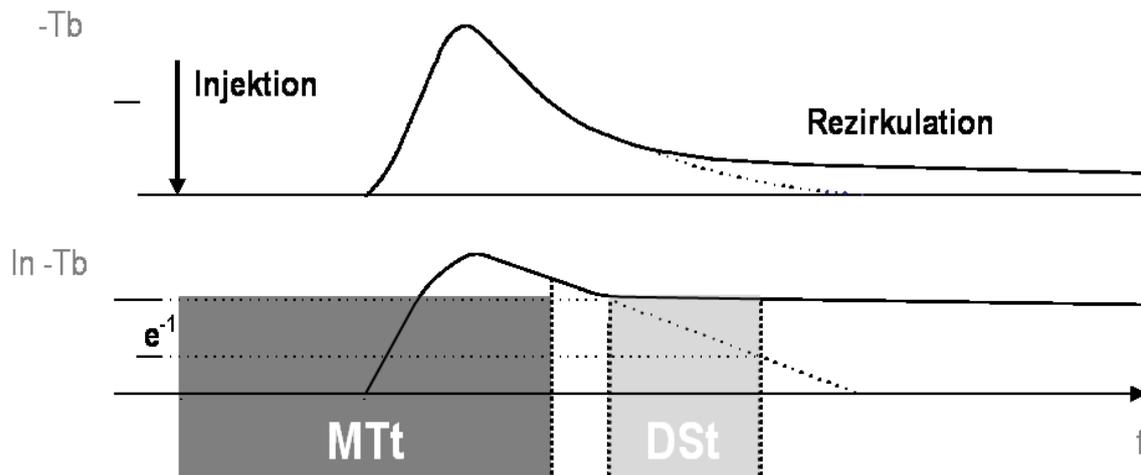
Mit der erweiterten Analyse der Thermodilutionskurve können zusätzliche Blutvolumina wie das Globale enddiastolische Volumen (GEDV), das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV), die Globale Ejektionsfraktion (GEF) und das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmt werden.

Flüssigkeitsvolumina

Zur erweiterten Analyse wird die Thermodilutionskurve auf ein semilogarithmisches System aufgetragen (Abbildung 2.3). Es lassen sich nun an Hand der Kurve neue Werte errechnen: die Mittlere Durchgangszeit (MTt), also die Zeit von Injektion des Kälteindikators bis zu dessen 50 prozentigem Passieren des Thermistors sowie die exponentielle Abfallzeit, also der Bereich auf der Zeitskala, in dem die Bluttemperatur exponentiell ansteigt

(für diesen Bereich ist die Kurve in der Abbildung abfallend, da auf der Ordinate die negative Bluttemperatur aufgetragen wurde).

Abbildung 2.3: Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve.



T_b = Bluttemperatur | $\ln T_b$ = logarithmische Bluttemperatur | t = Zeit | MTt = *Mean Transit time* (Mittlere Durchgangszeit) | DSt = *Down Slope time* (Exponentielle Abfallzeit).

Quelle: Modifiziert nach Dittmann (2006a)

Mit Hilfe der MTt lässt sich nun das Intrathorakale Thermovolumen (ITTV) berechnen:

$$ITTV = HZV \cdot MTt \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

ITTV = Intrathorakales Thermovolumen | HZV = Herzzeitvolumen | MTt = Mittlere Durchgangszeit.

Es beschreibt das gesamte Volumen, das der Indikator von Injektatsensor bis zum Thermistor des Thermodilutionskatheters durchlaufen hat: Die kardialen Atrien und Ventrikel, den pulmonalen Kreislauf inklusive des extravaskulären Lungenwassers und die Aorta.

Das Pulmonale Thermovolumen (PTV) ist das Volumen des Lungenkreislaufs und des Extravaskulären Lungenwassers:

$$PTV = HZV \cdot DSt \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

PTV = Pulmonales Thermovolumen | DSt = Exponentielle Abfallzeit.

Aus diesen Basisparametern lassen sich nun die Volumina der verschiedenen flüssigkeitsführenden Kompartimente des Thorax errechnen.

Das Globale Enddiastolische Volumen ist ein fiktiver Parameter zur Einschätzung der Vorlast und möglichen Volumenbelastung des Herzens. Er beschreibt das Volumen aller Herzzräume in ihrer gleichzeitigen enddiastolischen Füllung. Physiologisch kann dieser Füllungszustand bei einem Patienten mit Sinusrhythmus nicht eintreten, da Atrien und Ventrikel nacheinander kontrahieren und nie beide zum selben Zeitpunkt maximal gefüllt sind.

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV} \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen.

Mit Hilfe des GEDV können weiter die Globale Ejektionsfraktion (GEF) und das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) bestimmt werden.

Die GEF ist, wie ΔP_{\max} , ein Wert zur Einschätzung der Herzkontraktilität. Da sie auf Grundlage des GEDV bestimmt wird, ist auch sie ein theoretischer Parameter. Sie beschreibt das Verhältnis zwischen GEDV und dem Auswurf der vier Herzzräume. Die GEF ist der Quotient aus dem vierfachen Schlagvolumen und der GEDV (auch die Nutzung des vierfachen SV bei deutlichem Größenunterschied zwischen Atrien und Ventrikel beweist die fiktive Größe der GEF):

$$\text{GEF} = \frac{4 \cdot \text{SV}}{\text{GEDV}} \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

GEF = Globale Ejektionsfraktion.

Ein weiterer Vorlastparameter ist das Intrathorakale Blutvolumen. Es setzt sich aus dem GEDV und dem Pulmonalen Blutvolumen (PBV) zusammen. Da das PBV nur durch eine Doppel-Indikator-Dilution direkt bestimmt werden kann, bedient sich das PiCCOplus dem

linearen Zusammenhang zwischen ITBV und GEDV, den Sakka et al. (2000b) nachweisen konnten:

$$ITBV = 1,25 \cdot GEDV - 28,4[ml] \quad (\text{Dittmann, 2006a, Sakka et al., 2000b})$$

ITBV = Intrathorakales Blutvolumen.

Als Marker für ein sich entwickelndes oder bestehendes Lungenödem wird das Extravasculäre Lungenwasser genutzt. Nach Berechnung des ITBV, kann es nun auch bestimmt werden:

$$EVLW = ITTV - ITBV \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

EVLW = Extravaskuläres Lungenwasser.

Da Flüssigkeitsvolumina Absolutwerte wiedergeben, die nicht auf Körpergröße, -gewicht oder -oberfläche eingehen, gehören zum Beispiel GEDV und ITBV zur Gruppe der statischen Vorlastparameter, die intrakardiale oder intrathorakale Volumina während der Enddiastole beschreiben. Sie bieten wie in 1.2.2.2 beschrieben die Möglichkeit zur Einschätzung der Vorlast und können im Gegensatz zu den Füllungsdrücken ZVD und PCWP ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt werden. Mit diesen sogenannten Indices kann dann auf die interindividuellen Unterschiede der Patienten eingegangen werden. Hierzu zählen GEDI und der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBI). Zusätzlich kann auch das EVLW in einen Index umgerechnet werden (ELWI), sodass Rückschlüsse auf die Menge an extravasaler Flüssigkeit im Thorax und damit auf ein Lungenödem gezogen werden können (Fernandez-Mondejar et al., 2007, Huber et al., 2008b, Sakka et al., 2002).

2.6.4.2 Pulskonturanalyse

Die Berechnung des kontinuierlichen HZV mit Hilfe des PiCCO*plus* beruht auf der Pulskonturanalyse: Das Gerät berechnet anhand des Integrals der systolischen Pulsdruckkurve

und –um der patientenspezifischen Compliance und Impedanz der Aorta gerecht zu werden– dem individuellen Kalibrationsfaktor, dem Patientenalter sowie dem MAP das linksventrikuläre Schlagvolumen. Zuvor wird der individuelle Kalibrationsfaktor mit Hilfe der transkardiopulmonalen Thermodilutionsmethode ermittelt. Aus dem Produkt von SV und Herzfrequenz kann dann kontinuierlich das HZV bestimmt werden (Buhre et al., 1999).

$$\text{HZV}_{\text{PC}} = \text{cal} \cdot \text{HF} \cdot \int_{\text{Systole}} \left(\frac{P(t)}{\text{SVR}} + C(p) \cdot \frac{\Delta P}{\Delta t} \right) \Delta t \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

HZV_{PC} = Herzzeitvolumen d. Pulskonturanalyse | cal = individueller Kalibrationsfaktor | HF = Herzfrequenz | P(t)/SVR = Fläche unter der Druckkurve | C(p) = aortale Compliance | ΔP/Δt = Änderung des Druckes über die Zeit.

Neben dem HZV kann das PiCCOplus mit Hilfe der Pulskonturanalyse außerdem die Schlagvolumenvariation, den Systemischen Gefäßwiderstand und weitere hämodynamische Parameter berechnen.

Das PiCCOplus ist ein validiertes, gering invasives System (Felbinger et al., 2005, Marx et al., 2005, Sakka et al., 2000a). Jedoch unterliegt auch dieses Verfahren neben den typischen Kontraindikationen von arteriellen und zentralvenösen Kathetern verschiedenen Limitationen, wodurch entweder die Ergebnisse der Thermodilution oder der Pulskonturanalyse verfälscht werden können oder nicht mehr interpretierbar sind. Solche Limitationen liegen isoliert für die Pulskonturanalyse oder die Thermodilution vor: sollte also eines der Verfahren durch ein Artefakt gestört werden, so kann das andere, ggf. eingeschränkt, weiter genutzt werden. Da die Berechnung des dynamischen Vorlastparameter SVV, wie unten weiter ausgeführt, von einer regelmäßigen Herzaktion und konstanten Vorlastschwankungen abhängt, sind das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen oder Spontanatmung des Patienten Ausschlusskriterien für den Einsatz der Pulskonturanalyse. Hiervon unbeeinflusst bleiben das durch Thermodilution berechnete HZV und die Blutvolumina. Da bei der Thermodilution ein flüssiger Indikator verwendet wird, sind Störungen des Blutflusses oder von der Norm abweichende Veränderungen des durchflossenen Raumes limitierende Faktoren des Verfahrens. So sind alle Blutvolumina durch das Vorliegen großer Links-Rechts-Shunts oder extrakorporaler Zirkulation nicht verwertbar. Weiter liegen

Limitationen vor, die einzelne Werte negativ beeinflussen: Das Extravaskuläre Lungenwasser EVLW und dessen Index ELWI sind zum Beispiel durch große Perfusionsausfälle im Sinne einer Lungenarterienembolie falsch erniedrigt, GEDV und GEDI werden durch Klappenvitien und Aortenaneurysmen beeinflusst. Die Werte der dynamischen Vorlastparameter sind hiervon wiederum nicht betroffen (Dittmann, 2006b).

Schlagvolumenvariation

Bei künstlich beatmeten Patienten tritt eine beatmungssynchrone Schwankung des intrathorakalen Druckes und der invasiven Blutdruckkurve auf. In der frühen Inspirationphase steigt der intrathorakale Druck, wodurch das Blut in der Lungenstrombahn in den linken Ventrikel gepresst wird, zusätzlich wird durch Komprimierung im thorakalen Abschnitt der *Vena cava* der Rückstrom ins rechte Herz gesteigert. Durch die so erhöhte Vorlast wird die Vordehnung des linken Ventrikels gesteigert, wodurch gemäß des Frank-Starling-Mechanismus konsekutiv das Schlagvolumen (bei Volumenreagibilität) steigt, dem eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks folgt. In der späten Inspirationsphase steigt das intrathorakale Volumen zwar weiter, jedoch sind *V. cava* und Lungengefäße so stark komprimiert, dass der Rückstrom ins Herz gesenkt wird. Die durch den niedrigeren Füllungsdruck verursachte Abnahme des SV hat gleichzeitig eine Verringerung des arteriellen Blutdrucks zur Folge (vgl. Abbildung 1.2). Auf Grund des Frank-Starling-Mechanismus passt die Herzmuskulatur bei ausreichendem intravaskulärem Volumen die Kontraktilität so an, dass sich das Schlagvolumen während der Beatmungszyklen kaum ändert. Beatmete Patienten mit normovolämem Kreislauf haben daher eine geringe SVV. Beim hypovolämen Patienten variiert die Vorlast je nach Rückstrommenge so stark, dass das Herz eine gleichmäßige Änderung des SV nicht mehr gewährleisten kann. Daher ist die SVV neben der Füllung des linken Ventrikels auch abhängig vom Tidalvolumen (Reuter et al., 2003a). Hieraus resultiert eine höhere Schlagvolumenvariation. Dieser Mechanismus kann zur Messung der Reagibilität des Herzens auf Volumenschwankungen genutzt und so der Volumenbedarf des Körpers bestimmt werden. Aus einem dreißig Sekunden langen Intervall wird der arithmetische Mittelwert des Schlagvolumens pro Herzschlag ermittelt, jedes einzelne SV pro Herzaktion wird dann in Relation zu diesem Wert gesetzt. Die so ermittel-

te linksventrikuläre Schlagvolumenvariation (SVV) kann dann in Prozent angegeben werden. Sie errechnet sich wie folgt:

$$SVV = \frac{SV_{\max} - SV_{\min}}{SV_{\text{mittel}}} \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

SVV = Schlagvolumenvariation | SV_{\max} = maximales Schlagvolumen | SV_{\min} = minimales Schlagvolumen | SV_{mittel} = arithmetischer gemittelttes Schlagvolumen aus einem Dreißigsekunden-Intervall.

Systemischer Gefäßwiderstand

Neben Hypovolämie und der erniedrigten Vorlast des Herzens kann die hämodynamische Instabilität kritisch-kranker Patienten auch in einem verringerten arteriellen Gefäßtonus begründet sein. Der Tonus der Widerstandsgefäße im großen Kreislauf wird durch den Systemischen Gefäßwiderstand (SVR) beschrieben und quantifiziert. Er wird mit dem Quotienten aus der Differenz von Arterielltem Mitteldruck (MAP) und Zentralvenösem Druck (ZVD) und dem Herzzeitvolumen (HZV) berechnet.

$$SVR = \frac{MAP - ZVD \cdot 80}{HZV} \quad (\text{Dittmann, 2006a})$$

SVR = Systemischer Gefäßwiderstand | MAP = Mittlerer arterieller Druck | ZVD = Zentralvenöser Druck | 80 = Korrekturfaktor der Einheiten | HZV = Herzzeitvolumen.

Diese Formel ergibt sich aus dem Ohm'schen-Gesetz:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{Q}} \quad (\text{Klinke et al., 2005})$$

R = Widerstand | ΔP = Druckdifferenz | \dot{Q} = Stromstärke.

Bei der Formel zur Berechnung des SVR ist zu beachten, dass die eigentlichen physiologischen Variablen der Formel HZV und SVR sind. Der arterielle Blutdruck ist das Messergebnis aus intrinsischer (z.B. Autoregulation) und extrinsischer (z.B. Medikamentengabe)

Steuerung des Gefäßtonus sowie des Schlagvolumens bzw. der Herzfrequenz. Wird der SVR in Relation zur Körperoberfläche gesetzt, ergibt sich der Systemische Gefäßwiderstandsindex (SVRI).

2.6.5 Vitalparameter

Es wurden ‚klassische‘, nichtinvasive Vitalparameter bestimmt. Hierunter fielen die Messung der Körpertemperatur mittels einer rektalen Temperatursonde, die über ein EKG abgeleitete Herzfrequenz sowie die Erfassung der Flüssigkeitsbilanz. Zudem wurden durch Pulsoxymetrie die periphere, arterielle Sauerstoffsättigung sowie der Puls gemessen.

2.7 Statistische Methoden

Die optimale Stichprobengröße je Gruppe von $n=17$ wurde unter Annahme eines α -Fehlers von 5%, eines β -Fehlers von 20% sowie einem angenommenen Überlebensvorteil von 50% (75% vs. 25%) ermittelt.

Die Auswertung wurde mit dem statistischen Datenverarbeitungsprogramm SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Überprüfung der Normalverteilung der Daten erfolgte durch den Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei den wiederholten Messungen wurden Gruppenunterschiede mit einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA RM) untersucht. Bei den parametrischen Daten fand für den jeweiligen Messwert sowohl ein Vergleich der Interaktion von Zeit und Therapie (time-by-treatment interaction test) statt als auch eine Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) und ein Vergleich dieser zwischen den beiden Gruppen mit Hilfe des Student-t-Tests. Berechnungsbeginn der Fläche unter der Kurve erfolgte zu Messpunkt 2.

Die nicht-parametrischen Daten beider Gruppen wurden unter Anwendung des Mann-Whitney-U Test verglichen. Das Überleben wurde mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und signifikante Unterschiede mittels Log-rank Test errechnet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei $p<0,05$ festgesetzt. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die 34 Versuchstiere wurden randomisiert und in die Gruppen 1 (SVV-Algorithmus; n=17) und 2 (ZVD-Algorithmus; Kontrollgruppe; n= 17) eingeteilt. Anschließend folgte bei allen Tieren die Induktion der Akuten Pankreatitis (siehe 2.4.1).

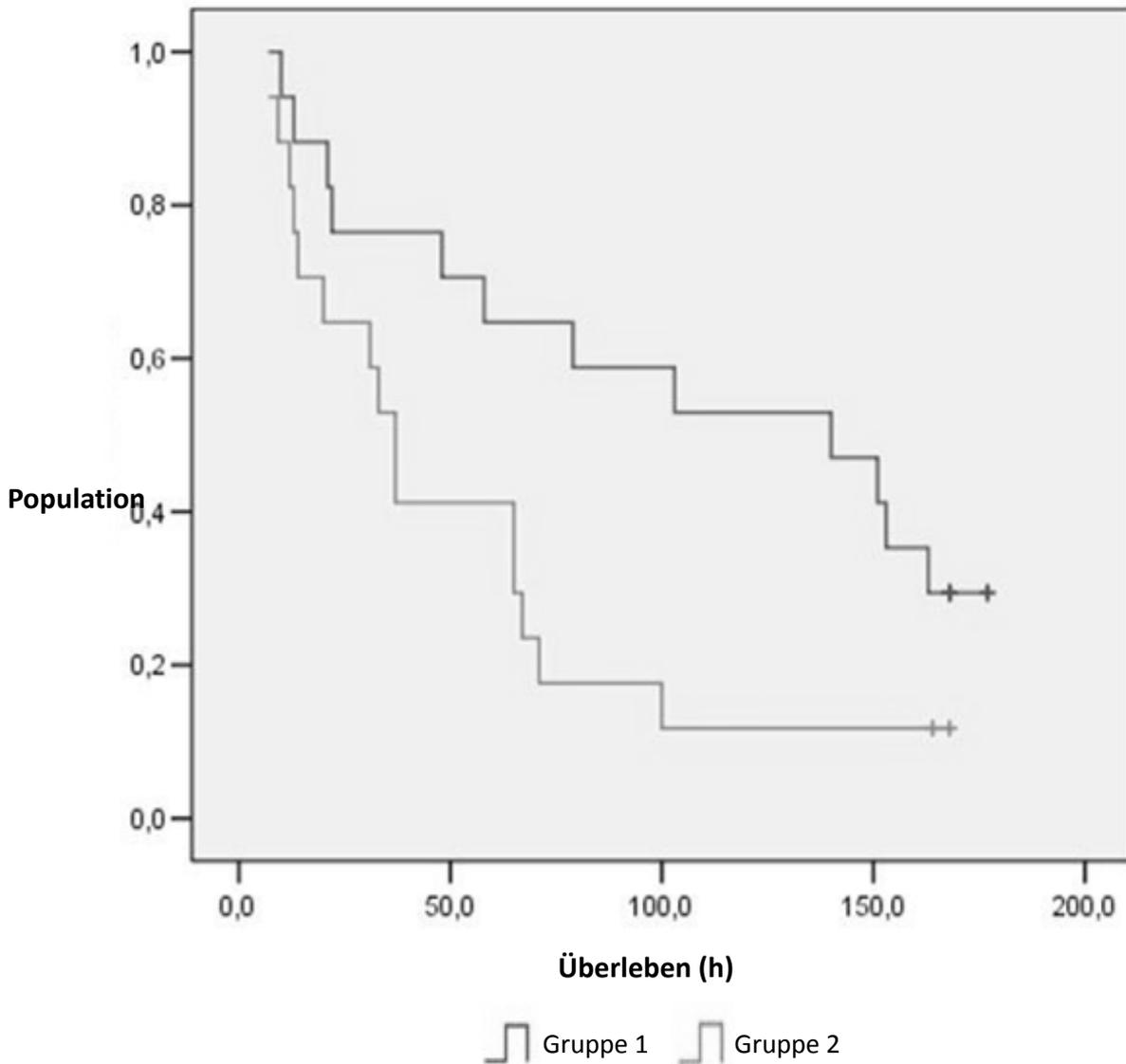
Weder Körpergröße (Gruppe 1: $101,8 \pm 5,7\text{cm}$ vs. Gruppe 2: $100,4 \pm 7,3\text{cm}$; p-Wert>0,05) noch Ausgangsgewicht (Gruppe 1: $32,0 \pm 7,3\text{kg}$ vs. Gruppe 2: $31,0 \pm 6,9\text{kg}$; p-Wert>0,05) der Tiere beider Gruppen unterschieden sich signifikant. Die Körpertemperatur wurde intraoperativ konstant über 37°C gehalten (durchschnittliche Körpertemperatur: Gruppe 1: $39,3 \pm 0,6^\circ\text{C}$ vs. Gruppe 2: $37,4 \pm 1,0^\circ\text{C}$; p=0,001).

3.2 Überleben und postoperative Beobachtung

Gruppe 1 zeigte gegenüber Gruppe 2 bei gleicher Gruppengröße (n=17) ein signifikant höheres Überleben (p=0,048) über den Beobachtungszeitraum (168 Stunden). In Gruppe 1 überlebten 29,4% den gesamten Beobachtungszeitraum (5 von 17), die mittlere Überlebenszeit betrug hier $102,9 \pm 15,3$ h. In Gruppe 2 überlebten 11,8% die postoperative Beobachtungsphase (2 von 17), hier betrug die mittlere Überlebenszeit $54,0 \pm 11,9$ h (Abbildung 3.1).

Die erreichten, durchschnittlichen PWB-Scores der Gruppe 1 waren zu jedem Bestimmungszeitpunkt höher als die der Gruppe 2. Es konnte sowohl eine Zeit-Therapie-Interaktion (p=0,001) als auch ein signifikanter Unterschied der Flächen unter den Kurven (p=0,027) belegt werden. Die Tiere der Gruppe 1 zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum subjektiv ein besseres Wohlbefinden.

Abbildung 3.1: Überleben der Gruppen in Stunden; Beginn nach Induktion der Akuten Pankreatitis.



Quelle: Eigene Darstellung

3.3 Gewebepfusion und Gasaustausch

Vor Induktion der Pankreatitis konnte kein signifikanter Gruppenunterschied in der Mikrozirkulation nachgewiesen werden. Obwohl die Werte der Mikrozirkulation in beiden Gruppen direkt nach Induktion der AP abfielen, lagen sie in Gruppe 1 während des gesamten Zeitraumes über denen der Gruppe 2. Nach Bestätigung der Zeit-Therapie-Interaktion ($p=0,001$) konnte ein signifikanter Unterschied in der pankreatischen Mikro-

zirkulation der Gruppen bei Berechnung der Fläche unter der Kurve ($p=0,013$) gezeigt werden.

Von Untersuchungsbeginn an fiel der Gewebesauerstoffpartialdruck beider Gruppen kontinuierlich ab. Von M4 an konnten jedoch in Gruppe 2 signifikant niedrigere Werte des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe nachgewiesen werden. Bei Berechnung der Fläche unter der Kurve konnte ebenfalls ein signifikant höherer pankreatischer Gewebesauerstoffpartialdruck bei Gruppe 1 nachgewiesen werden ($p=0,007$). Zu Beginn der Messungen wurde kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck zeigte unter Ausgangsbedingungen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p>0,05$). Im Verlauf kam es zu einem signifikanten Abfall der Werte. Bei Berechnung der Fläche unter der Kurve während des Therapiezeitraumes wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,001$) festgestellt.

Der detaillierte Verlauf dieser und weiterer Werte ist in Tabelle 3.1 wiedergegeben.

Tabelle 3.1: Gewebepfusion und Gasaustausch; Mittelwerte mit Standardabweichung; *=p<0,05.

Parameter	Gruppe	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8
LDI _{mean} [Flux]	1	408.5 ±	267.4 ±	233.2 ±	215.9 ±	201.8 ±	182.4 ±	168.6 ±	160.5 ±	150.6 ±
		88.3	103,4*	56.3	104.9*	108.1*	90.0	89.0*	80.7*	85.7*
	2	360.8 ±	180.4 ±	206.9 ±	138.0 ±	130.1 ±	117.5 ±	105.1 ±	95.9 ±	94.5 ±
		85.2	73.4	72.7	65.2	58.4	57.4*	52.2	46.9	48.1
tpO ₂ [mmHg]	1	64,2 ±	45,2 ±	32,4 ±	25,7 ±	22,8 ±	22,2 ±	20,4 ±	20,5 ±	20,4 ±
		14,1	21,4	16,2	15,9*	15,6*	15,9*	15,0*	14,3*	14,2*
	2	56,1 ±	34,6 ±	25,5 ±	16,2 ±	10,8 ±	9,1 ±	8,5 ±	9,3 ±	8,8 ±
		11,2	12,3	8,9	10,4	6,3	4,7	5,2	6,2	6,0
p _a O ₂ [mmHg]	1	159.2 ±	145.4 ±	141.1 ±	138.6 ±	128.8 ±	124.8 ±	122.4 ±	118.4 ±	115.9 ±
		21.2	16.8	14.9*	16.7*	12.7*	18.2*	17.1*	16.6*	18.7*
	2	143.4 ±	138.8 ±	120.8 ±	109.7 ±	95.0 ±	88.8 ±	84.1 ±	86.0 ±	80.0 ±
		18.4	19.6	21.5	19.7	18,6	16.3	19.6	22.5	22.0
ScvO ₂ [%]	1	81.6 ±	77.5 ±	79.4 ±	77.3 ±	70.8 ±	73.6 ±	73.4 ±	74.8 ±	72.0 ±
		9.9	9.6	9.8	9.4	12.3	12.2	11.0	11.5	12.5
	2	78.7 ±	83.2 ±	84.2 ±	82.8 ±	78.3 ±	79.4 ±	74.4 ±	75.2 ±	70.4 ±
		9.9	6.2	6.8	7.0	6.8	5.5	4.8	5.3	7.1
Laktat [mmol/l]	1	0.9 ±	0.9 ±	0.9 ±	0.9 ±	0.8 ±	0.7 ±	0.6 ±	0.6 ±	0.6 ±
		0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
	2	1.2 ±	0.9 ±	0.8 ±	0.8 ±	0.9 ±	0.8 ±	0.6 ±	0.5 ±	0.5 ±
		0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.1	0.2

LDI_{mean} = Mikrozirkulation | tpO₂ = Gewebesauerstoffpartialdruck | p_aO₂ = Arterieller Sauerstoffpartialdruck | ScvO₂ = Zentralvenöse Sauerstoffsättigung.

Quelle: Eigene Darstellung

3.4 Histologie

In der histopathologischen Untersuchung der Gewebeproben des Pankreaskopfes konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die Proben der Gruppe 1 wiesen im Vergleich zu Gruppe 2 signifikant weniger Azinusnekrosen ($p=0,026$), Fettgewebnekrosen ($p=0,012$) und Ödeme ($p=0,042$) im Pankreas auf, wodurch der Gesamtscore eine Akute Pankreatitis von signifikant geringerer Aktivität ($p=0,002$) anzeigte. Zudem zeigte Gruppe 1 eine tendenziell schwächere Inflammationsreaktion, ein signifikanter Gruppenunterschied ließ sich hier jedoch nicht nachweisen ($p=0,164$).

Während der postmortalen Untersuchung konnten keine anderen Todesursachen außer der SAP festgestellt werden.

Tabelle 3.2: Histopathologischer Score der vom Pankreaskopf entnommenen Gewebeproben: 0 Punkte (keine Pankreatitis) bis 12 Punkte (Schwere Pankreatitis). [Median (Minimum – Maximum)];
 *=p-Wert<0,05.

Gruppe	Azinusnekrosen 0-3 Pkt.	Fettgewebnekrosen 0-3 Pkt.	Inflammation 0-3 Pkt.	Ödeme 0-3 Pkt.	Total 0-12 Pkt.
1 SVV	1* (1 – 3)	1* (1 – 3)	1 (1 – 3)	0,5* (0 – 3)	7,6* (5 – 10)
2 ZVD	2 (2 – 3)	3 (1 – 3)	2 (1,5 – 3)	2 (1,5 – 3)	9,1 (6,5 – 12)

SVV = Schlagvolumenvariation | ZVD = Zentralvenöser Druck.

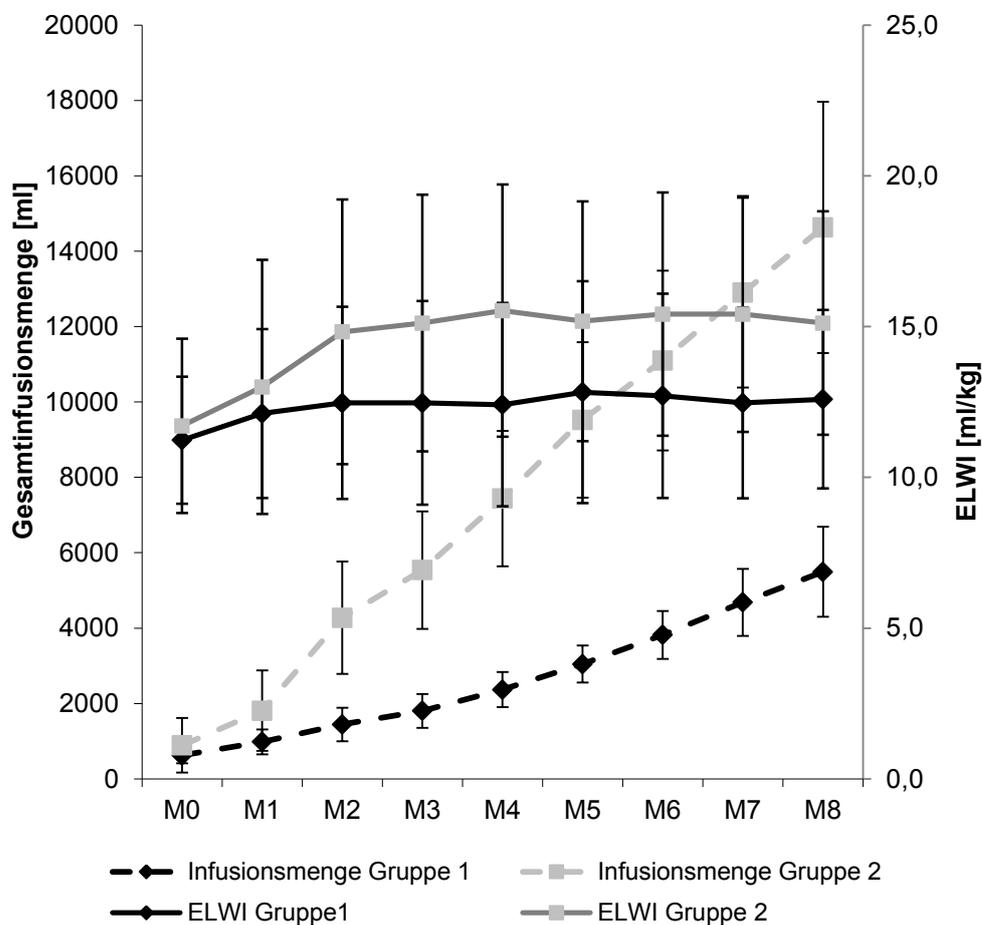
Quelle: Eigene Darstellung

3.5 Volumentherapie und Hämodynamik

Die über die Versuchsdauer zu den Messzeitpunkten erfassten Infusionsmengen wurden über die Messpunkte M0 bis M8 kumuliert und die Werte zum Zeitpunkt M8 zwischen beiden Gruppen verglichen (Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $3800,0 \pm 794,3\text{ml}$ vs. $9988,2 \pm 2240,1\text{ml}$ Ringer-Lösung / $1694,1 \pm 420,1\text{ml}$ vs. ZVD= $4644,1 \pm 1117,3\text{ml}$ HES-Lösung). Bei der statistischen Auswertung konnte ein signifikanter Mengenunterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden: Gruppe 1 wurde gegenüber Gruppe 2 sowohl signifikant weniger Ringer-Lösung ($p=0,001$) als auch weniger HES-Lösung ($p=0,001$) verabreicht. In keiner der beiden Gruppen wurde den Tieren Adrenalin oder Noradrenalin verabreicht.

Auch die ermittelten Werte des ELWI, als klinischem Marker eines Lungenödems, spiegeln die signifikant höhere Menge an Flüssigkeit, die den Tieren der Gruppe 2 infundiert wurde, wider. Die Werte von Gruppe 2 lagen kontinuierlich über denen von Gruppe 1. Mittels der Varianzanalyse für wiederholte Messungen konnte eine Interaktion von Zeit und Therapie nachgewiesen werden ($p=0,001$), auch der Vergleich der Fläche unter der Kurve zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,036$) (Abbildung 3.2).

Abbildung 3.2: Mittelwerte der Gesamtmenge infundierter Flüssigkeit in [ml] und des extravaskulären Lungengenwasserindex in [ml/kg] über den Messzeitraum M0 bis M8 mit Standardabweichung.



ELWI = Extravaskulärer Lungengenwasserindex.

Quelle: Eigene Darstellung

Zu keinem Zeitpunkt unterschritt eine der beiden Gruppen eine Urinausscheidung von 0,5 ml/kg KG/h, jedoch schieden die Tiere der Gruppe 1 signifikant weniger Urin aus ($p < 0,05$). Gleichzeitig nahmen die Tiere der Gruppe 2 von Versuchsanfang bis Versuchsende durchschnittlich 5,3 kg zu, während sich im Vergleich hierzu das Durchschnittsgewicht der Gruppe 1 um lediglich 2,7 kg erhöhte ($p < 0,05$).

Eine Übersicht über alle weiteren erhobenen hämodynamischen Parameter findet sich in Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3: Hämodynamik und Flüssigkeitsbilanz; Mittelwerte mit Standardabweichung; *=p<0,05.

Parameter	Gruppe	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8
HF [min ⁻¹]	1	85.5 ± 13.8*	85.4 ± 14.9*	91.1 ± 16.6*	95.5 ± 16.7*	98.9 ± 15.0*	101.0 ± 13.8*	103.3 ± 14.7	102.6 ± 16.5	100.8 ± 11.3
	2	95.1 ± 16.1	98.1 ± 17.9	111.8 ± 14.4	115.9 ± 19.1	114.1 ± 15.3	111.7 ± 13.2	110.1 ± 17.9	107.9 ± 11.1	106.8 ± 13.6
MAD [mmHg]	1	74.7 ± 10.4	73.3 ± 8.3	73.5 ± 9.4	73.4 ± 7.7	73.1 ± 11.2	69.6 ± 5.8	66.5 ± 6.7	64.2 ± 6.2	61.9 ± 6.8
	2	72.0 ± 12.3	76.8 ± 11.1	79.1 ± 11.1	78.2 ± 11.6	75.8 ± 12.8	75.8 ± 8.7	70.4 ± 11.8	68.6 ± 6.4	66.9 ± 9.9
SVV [%]	1	6.6 ± 1.6	6.8 ± 1.6	6.1 ± 1.3	6.1 ± 1.3*	6.9 ± 1.8*	6.6 ± 0.9*	6.2 ± 1.6*	6.8 ± 1.7*	7.2 ± 2.6*
	2	6.9 ± 3.2	4.5 ± 1.7	4.2 ± 1.4	4.2 ± 1.3	4.0 ± 0.8	3.8 ± 1.0	4.9 ± 2.2	4.9 ± 3.5	5.1 ± 3.2
ZVD [mmHg]	1	7.2 ± 2.4	6.6 ± 1.9	7.1 ± 2.0*	7.0 ± 1.7*	7.1 ± 2.0*	7.2 ± 2.2*	7.8 ± 2.3*	7.5 ± 2.6*	8.1 ± 2.9*
	2	6.5 ± 2.6	8.8 ± 2.7	11.1 ± 2.2	11.6 ± 1.3	11,7 ± 1.3	11.6 ± 1.3	11.7 ± 1.3	11.6 ± 1.2	11.7 ± 1.3
HI [l/min]	1	4.6 ± 0.8	4.6 ± 0.8	5.1 ± 1.1	5.1 ± 0.8	5.1 ± 0.9	5.1 ± 0.9	5.2 ± 1.0	5.2 ± 1.1	5.2 ± 0.9
	2	5.1 ± 1.1	5.8 ± 1.3	6.9 ± 0.8	7.1 ± 0.9	7.1 ± 0.7	7.0 ± 0.9	6.6 ± 0.8	6.5 ± 0.5	6.4 ± 0.8
GEDI [ml/m ²]	1	547.2 ± 62.9	538.8 ± 63.3	571.2 ± 81.9	561.1 ± 71.9	556.3 ± 79.1	552.4 ± 82.4	549.3 ± 70.4	542.8 ± 72.6	541.3 ± 77.4
	2	547.8 ± 82.4	591.0 ± 116.8	638 ± 111.2	639.2 ± 92.5	630.5 ± 100.4	630.5 ± 108.7	622.9 ± 82.9	613.2 ± 87.4	619.4 ± 82.5

Parameter	Gruppe	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	M 7	M 8
ELWI [ml/kg]	1	11.2 ±	12.1 ±	12.5 ±	12.5 ±	12.4 ±	12.8 ±	12.7 ±	12.5 ±	12.6 ±
		2.1	2.8	3.2	4.3*	3.4*	3.7	3.4	3.2	3.0*
	2	11.7 ±	13.0 ±	14.8 ±	15.1 ±	15.5 ±	15.2 ±	15.4 ±	15.4 ±	15.1 ±
		2.9	4.2	4.4	4.3	4.2	4.0	4.0	3.9	3.7
SVRI [dyns*sec/cm ⁵ /m ²]	1	1149 ±	1176 ±	1054 ±	1059 ±	1046 ±	989 ±	930 ±	898 ±	851 ±
		232	162	203	151	217	190	238	232	198*
	2	1025 ±	964 ±	787 ±	760 ±	708 ±	728 ±	717 ±	688 ±	689 ±
		178	219	127	114	118	138	80	79	123
Ringer-Lösung kum. [ml]	1	620 ±	932 ±	1270 ±	1414 ±	1829 ±	2276 ±	2788 ±	3300 ±	3800 ±
		211	291	335*	363*	357*	370*	501*	662*	794*
	2	805 ±	1420 ±	3123 ±	3982 ±	5208 ±	6629 ±	7597 ±	8758 ±	9988 ±
		555	669	1077	1044	1231	1369	1608	1816	2240
HES-Lösung kum. [ml]	1	0 ±	50 ±	173 ±	388 ±	538 ±	767 ±	1032 ±	1382 ±	1694 ±
		0	133	209*	171*	155*	225*	171*	269*	420*
	2	82 ±	388 ±	1150 ±	1558 ±	2226 ±	2897 ±	3502 ±	4144 ±	4644 ±
		191	442	444	548	603	718	797	819	1117
Urin kum. [ml]	1	206 ±	335 ±	582 ±	763 ±	1064 ±	1423 ±	1877 ±	2376 ±	2844 ±
		228	337	559*	644*	747*	858*	1012*	1135*	1305*
	2	267 ±	473 ±	1220 ±	1858 ±	2747 ±	3682 ±	4682 ±	5864 ±	6947 ±
		208	343	604	872	1194	1479	1762	2165	2770
Flüssigkeitsbilanz [ml]	1	451 ±	674 ±	862 ±	1041 ±	1303 ±	1621 ±	1944 ±	2306 ±	2650 ±
		203	340	531*	569*	729*	841*	1053*	1184*	1233*
	2	621 ±	1277 ±	3053 ±	3682 ±	4688 ±	5844 ±	6417 ±	7038 ±	7685 ±
		607	758	1209	1094	1292	1319	1583	1803	2006

HF = Herzfrequenz | MAD = Arterieller Mitteldruck | SVV = Schlagvolumenvariation | ZVD = Zentralvenöser Druck | HI = Herzindex | GEDI = Globaler enddiastolischer Volumenindex | ELWI = Extravaskulärer Lungenwasserindex | SVRI = Systemischer Gefäßwiderstandsindex | kum. = kumuliert

Quelle: Eigene Darstellung

4 Diskussion und Fazit

Obwohl die SAP ein seltenes Krankheitsbild darstellt, ist sie aufgrund ihrer hohen Mortalität und der fehlenden Möglichkeit zur kausalen Therapie –abgesehen von der Steinextraktion bei biliärer Genese– nach wie vor Gegenstand der intensivmedizinischen Forschung. Es wurden verschiedenste Therapieansätze auf ihren Nutzen hin überprüft und miteinander verglichen. Hierzu zählen unter anderem die Möglichkeiten zur prophylaktischen Antibiotikagabe, verschiedene parenterale oder enterale Ernährungsformen sowie der Vergleich zwischen chirurgischen und konservativen Therapieansätze und deren Abfolge im Rahmen der Behandlung (Beger & Rau, 2007, Besselink et al., 2007, Dellinger et al., 2007, Jha et al., 2009, Mitchell et al., 2003, Nathens et al., 2004). Die häufigste Komplikation in der frühen Phase einer SAP ist die Entwicklung eines SIRS (Klar & Werner, 2000, Makhija & Kingsnorth, 2002, Singh et al., 2009, Takeyama, 2005). Hervorgerufen durch kapillare Leckage (*capillary leakage*), relativen Volumenmangel und andere Flüssigkeitsverluste, kann eine instabile Kreislaufsituation entstehen (Hartemink & Groeneveld, 2010, Huber & Schmid, 2010, Toouli et al., 2002). In mehreren Studien wurde bewiesen, dass die hämodynamische Stabilisierung die pankreatische Mikrozirkulation verbessern kann und so in der beginnenden SAP positive Effekte auf Outcome und Krankheitsverlauf hat, insbesondere durch Vermeidung eines Multiorganversagens (Greer & Burchard, 2009, Huber & Schmid, 2010, Nathens et al., 2004, Toouli et al., 2002). Daher ist es naheliegend, analog zur Therapie von SIRS und Sepsis, therapeutisch auf eine möglichst frühzeitige hämodynamische Stabilisierung des Patienten abzielen, um die Progression von der milden zur schweren Form aufgrund einer Minderversorgung des Pankreas zu verhindern.

Hierbei kommt der adäquaten und frühen Volumentherapie eine Schlüsselrolle zu, da hämodynamische Veränderungen der Makro- und Mikrozirkulation in Form eines hyperdynamen Kreislaufs, kapillarem Leck und relativem Volumenmangel eng mit der systemischen Entzündungsreaktion einhergehen und sowohl eine unkontrollierte Hypo- als auch eine Hypervolämie mit einem schlechteren Outcome verbunden sind (Boyd et al., 2011, Vaara et al., 2012, Vincent et al., 2006). Die über lange Zeit im klinischen Alltag zur Einschätzung des Vorlast eines Patienten verwendeten statischen Parameter, wie beispielsweise der ZVD, sind nur bedingt zur adäquaten Einschätzung des Volumenbedarfs eines

Patienten geeignet (Kumar et al., 2004, Osman et al., 2007, Reuter et al., 2002b, Sander et al., 2007). Die klinisch viel relevantere Frage, wie ein Patient auf eine Volumengabe reagieren wird und ob diese durch Erhöhung der Vorlast in einer Steigerung des HZV resultiert, der Patient also volumenreagibel ist, kann hiermit nicht beantwortet werden. Aus diesem Grund rückten in den letzten Jahren die Volumenreagibilität und die Weiterentwicklung dynamischer Vorlastparameter und deren klinische Anwendung in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Im Gegensatz zu statischen Werten, die ihre Aussagekraft durch Vergleiche mit statistischen Referenzwerten bekommen, bieten dynamische Parameter viel mehr die Möglichkeit Veränderungen von individuellen Messwerten über einen zeitlichen Verlauf zu erfassen. Anhand dieser Dynamik erhält man unter kontrollierten Bedingungen die Möglichkeit abzuschätzen wie ein Organismus auf extrinsische Veränderungen reagieren wird. Der dynamische Vorlastparameter Schlagvolumenvariation (SVV) basiert auf der durch kontrollierte Beatmung hervorgerufenen Interaktion von Herz und Lunge. Die verschiedenen Phasen eines Atemzuges variieren durch die intrathorakalen Druckänderungen periodisch den Rückstrom des Blutes zum Herzen und damit die Vorlast pro Herzaktion (Berkenstadt et al., 2001, Reuter et al., 2002c, Reuter et al., 2003b). Die durch die endogenen Volumenschwankungen hervorgerufenen Änderungen in der kardialen Pumpleistung geben Auskunft über die Position auf der individuellen Frank-Starling-Kurve, so dass eine adäquate Steuerung des Volumenbedarfs durch Einschätzung der Volumenreagibilität erfolgen kann (Reuter et al., 2003b).

Ziel dieser Studie war insofern die erstmalige Erprobung eines durch einen dynamischen Vorlastparameter kontrollierten Algorithmus zur frühen zielgerichteten Volumentherapie in der Therapie der SAP. Auf diese Weise sollten dynamische Vorlastparameter, als Instrument zur Einschätzung der Volumenreagibilität, auf ihre Vorteile gegenüber statischen Vorlastparametern in der frühen, zielgerichteten Volumentherapie der SAP untersucht werden. Als Zielwert des Algorithmus der Therapiegruppe (Gruppe 1) diente der dynamische Vorlastparameter SVV. Die Wirksamkeit dieses Algorithmus wurde anhand der Kontrollgruppe (Gruppe 2), die entlang der Empfehlungen der SSC den ZVD als Zielwert hatte, überprüft.

Das verwendete Tiermodell spiegelt realitätsnah den klinischen Verlauf einer SAP wider, so dass sich der Einfluss der unterschiedlichen Behandlungsalgorithmen auf die definierten Zielparameter Krankheitsprogredienz und Überleben, Makro- und Mikrozirkulation

sowie den histopathologischen Gewebeschaden valide untersucht werden konnten. Wie die vorliegenden Ergebnisse belegen, konnten die anfangs aufgestellten Hypothesen bestätigt werden: Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte Gruppe 1 ein signifikant längeres Überleben mit einer besseren Gewebepfusion und höherer Sauerstoffkonzentration im Pankreas. Mit den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung konnte zwar bei beiden Gruppen anhand von Gewebnekrosen und Inflammation das Vorliegen einer schweren akuten Pankreatitis nachgewiesen werden, doch zeigten die Gewebeproben der Gruppe 1 eine geringere Ausprägung der Gewebeschädigung. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Steuerung der Volumentherapie durch dynamische Vorlastparameter der bisher etablierten an statischen Druckparametern orientierenden Therapie in der Behandlung der schweren akuten Pankreatitis im Tiermodell überlegen ist.

Das im Rahmen dieser Untersuchung nachgewiesene, signifikant bessere Überleben der Gruppe 1 (Abbildung 3.1), kann am wahrscheinlichsten auf die günstigere Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung des Pankreas dieser Gruppe und damit – analog zum eingangs beschriebenen Penumbra-Konzept (vgl. 1.3) – auf die bessere Erhaltung von minderperfundierte Pankreasgewebe zurückgeführt werden, hervorgerufen durch die frühzeitige Optimierung der Makrozirkulation mithilfe einer entsprechenden Volumentherapie.

Die Bedeutung der Volumenoptimierung für das Überleben bei SAP wird auch von den Forschungsergebnissen einer Studie von Freitag et al. (2006) unterstützt, in der ein Überlebensvorteil nach frühzeitiger isovolämischer Hämodilution zur Stabilisierung der Makrozirkulation bei akuter Pankreatitis nachgewiesen werden konnte. Auch ältere, tierexperimentelle Studien weisen auf eine reduzierte Mortalität und Morbidität durch ein frühes optimiertes Volumenmanagement hin (Knol et al., 1987, Niederau et al., 1988).

Allerdings spielt nicht nur der Anfangszeitpunkt einer Volumentherapie eine Rolle, auch die Formulierung von hämodynamischen Zielvorgaben, mit denen ein optimaler Zustand der Makrozirkulation erreicht werden soll, hat maßgebenden Einfluss auf den Behandlungserfolg: Mit Hilfe eines zielgerichteten Algorithmus zur optimierten Volumentherapie konnten Rivers et al. (2001) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie der Sepsis und des septischen Schocks erreichen.

Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Göpfert (2007) und Benes et al. (2010) in ihren Studien zur frühen zielgerichteten Volumentherapie: Göpfert et al. bewiesen die Eignung des GEDI als Zielparameter zum Nachweis einer HZV-Optimierung im Vergleich zur Behandlung der Kontrollgruppe, die sich an Empfehlungen der SSC sowie der Erfahrung des behandelnden Arztes orientierte. Mit Hilfe der zielgerichteten Volumentherapie konnten die durchschnittliche Katecholamin-Gabe sowie die Liege- und Beatmungsdauer auf der Intensivstation signifikant verkürzt werden. Benes et al. untersuchten einen SVV-kontrollierten Algorithmus zur zielgerichteten Volumentherapie bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe konnte in der Therapiegruppe die Verringerung von Morbidität und postoperativen Organkomplikationen erreicht werden. Die frühe und zielgerichtete Optimierung der Makrozirkulation erweist sich daher als bisher wirksamste Option in der Therapie der schweren akuten Pankreatitis (Benes et al., 2010, Raghavan & Marik, 2006, Rivers et al., 2001).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen nicht nur den von Rivers et al. (2001) aufgezeigten Vorteil eines Therapiealgorithmus mit festgelegten Zielparametern. Sie zeigten ferner die Überlegenheit dynamischer Vorlastparameter gegenüber den statischen Vorlastparametern als Zielwerte von Algorithmen zur Volumentherapie, insbesondere gegenüber der durch die Surviving Sepsis Campaign empfohlenen Nutzung des ZVD (Dellinger et al., 2013).

Mit Hilfe der frühen, an der SVV ausgerichteten Volumensubstitution wurde die Makrozirkulation der Gruppe 1 so optimiert, dass sowohl die Mikrozirkulation des Pankreas als auch die Blutsauerstoffsättigung im Vergleich zur Gruppe 2 verbessert werden konnten. Die Vorlast der Therapiegruppe befand sich in der Regel also auf einem vorteilhafteren Punkt der individuellen Frank-Starling-Kurve. Dadurch wurde ein positiverer Krankheitsverlauf erreicht, der sich in einer signifikant niedrigeren Mortalität und einem geringeren histopathologischen Schaden widerspiegelt hat. Die Tatsache, dass die Krankheitschwere innerhalb beider Gruppen individuell variierte – in beiden Gruppen starben Versuchstiere oder überlebten den Beobachtungszeitraum – ermöglichte eine realistische Evaluation der Mortalität beider Therapieansätze.

All dieses zeigt sich nicht nur im Überleben sondern auch im erhobenen PWB-Score, in den die gemessenen Vitalparameter und Beobachtung der Untersucher einfließen, so

dass von einem besseren Wohlbefinden der Tiere der Gruppe 1 während der postoperativen Beobachtung ausgegangen werden kann. Mit Hilfe der SVV-kontrollierten Volumentherapie der SAP kann also ein besserer Gesundheitszustand im Beobachtungszeitraum erreicht werden, der am wahrscheinlichsten auf die Effekte der optimierten Mikrozirkulation im Pankreas und der so gelinderten Progression der SAP zurückzuführen ist. Es muss jedoch erwähnt werden, dass es sich beim PWB-Score um einen wenig validierten Score handelt, der den Untersuchern lediglich helfen sollte, einen Überblick über das Befinden der Versuchstiere zu erhalten. Zusätzlich ist eine Vergleichbarkeit der erhaltenen Werte aufgrund der Wahl der Bewertungsskala nur begrenzt zulässig (Bleymüller et al., 2008).

Eine stabile, optimierte Hämodynamik allein garantiert nicht automatisch die suffiziente Mikrozirkulation des Pankreas, da auch im Organ, aufgrund der inflammatorischen Prozesse, starke Veränderungen stattfinden. So zeigten die Übersichtsstudien von Klar und Werner (2000) und von Zhang et al. (2009) unabhängig voneinander, dass die pankreatische Minderperfusion in der SAP im Gegensatz zum hyperämischen Zustand der ödematösen AP durch verschiedene Mechanismen der Entzündungsreaktion im Gewebe entsteht. Durch die paradoxe, gleichzeitige Ausschüttung von Endothelin, dem stärksten bekannten Vasopressor, der zudem die Gefäßpermeabilität zur Unterstützung der Leukozytenmigration erhöht, und seinem Hauptantagonisten Stickstoffmonoxid (NO), einem lokalen, hochpotenten Vasodilatator, entstehen diffus im Gewebe verteilte Areale weitgestellter oder maximal kontrahierter Gefäß. Somit kann eine effiziente und bedarfsgerechte Durchblutung des Organs nicht mehr gewährleistet werden, wodurch die Mikrozirkulation sinkt. Zur weiteren Fehlperfusion trägt die Gefäßlumen-verengende Leukozyten-Adhäsion bei, die durch die überschießende Antwort des Immunsystems entsteht. Zusätzlich wurde von der Aktivierung der lokalen intravasalen Gerinnung, arterio-venösen Shunts sowie einer Tonuserhöhung der Arteriolen berichtet. (Jha et al., 2009, Klar & Werner, 2000, Zhang et al., 2009)

Wie die Messungen der Mikrozirkulation im Pankreas mit Hilfe des Laser-Doppler-Imagers belegen, war die Perfusion des Organs in Gruppe 1 im gesamten Messzeitraum signifikant höher. Dies lässt den Schluss zu, dass die SVV-kontrollierte Flüssigkeitssubstitution der ZVD-kontrollierten im Sinne einer verbesserten Mikrozirkulation im Pankreas überlegen ist.

Nicht nur die im Pankreas gemessene Mikrozirkulation zeigte in Gruppe 1 höhere Werte als in Gruppe 2. Auch die Messung der Gewebesauerstoffsättigung durch lokale Erfassung des Sauerstoffpartialdruckes mit Hilfe einer Messsonde zeigte, dass die Werte von Gruppe 1 kontinuierlich signifikant über denen der Gruppe 2 lagen. Dieses Ergebnis lässt sich erklären, wenn die schlechtere Oxygenierung des Organs mit dem vorbeschriebenen Lungenödem und der eingeschränkten Mikrozirkulation in Verbindung gebracht wird. Zum einen wurde das globale Sauerstoffangebot aufgrund der durch das Lungenödem ausgelösten respiratorischen Partialinsuffizienz vermindert, was anhand der Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und dem Anstieg des ELWI in Gruppe 2 nachgewiesen wurde. Zum anderen konnte mittels des Laser-Doppler-Imagers die eingeschränkte Mikrozirkulation im Pankreas gezeigt werden, die auf den oben genannten Pathomechanismen beruht, so dass auch der Gasaustausch auf zellulärer Ebene eingeschränkt wurde. Daraus folgt, dass insgesamt weniger oxygeniertes Blut die zuführenden Gefäße des Pankreas erreichte, dessen Menge durch Konstriktion der Arteriolen weiter abnahm. Das zur Verfügung stehende Restvolumen wurde aufgrund der unterschiedlichen Öffnungszustände der Kapillare so ungleichmäßig im Pankreas verteilt, dass messbare hypo- und nichtperfundierte Areale entstanden.

Die physiologische Durchblutung und Sauerstoffversorgung der Organe hängen im Wesentlichen von einem stabilen Kreislaufzustand und einem suffizienten Gasaustausch in Lunge und Gewebe ab. Sie reagieren daher sowohl auf Veränderungen in der Hämodynamik als auch des pulmonalen Gasaustauschs äußerst sensibel, so dass sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der pankreatischen Mikrozirkulation und Gewebesauerstoffsättigung am ehesten durch die Auswirkungen der beiden Therapieregimes auf die Makrozirkulation und die vermehrte pulmonale Ödembildung erklären lassen. Die Anwendung des überprüften SVV-Algorithmus zur Volumensteuerung erscheint in diesem Zusammenhang als probates Mittel, um die Gefahr der Entstehung von Nekroseherden im Pankreasparenchym und einer Progression der SAP zu reduzieren.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der nach dem Tod der Tiere entnommenen Gewebeproben zeigten in beiden Gruppen das Vorliegen eines ausgeprägten inflammatorischen Geschehens. Trotzdem konnten mittels des angewandten histologischen Scoringsystems Gruppenunterschiede in Bezug auf die Ausprägung der untersuchten Merkmale (Azinusnekrosen, Fettgewebsnekrosen, Inflammation, Ödeme) gezeigt werden.

Das geringere Auftreten von Nekrose sowie der Nachweis einer weniger ausgeprägten Entzündungsreaktion, dem am wahrscheinlichsten die bessere pankreatische Gewebee-oxygenierung und Mikro-zirkulation zugrunde liegt, zeigen die Überlegenheit einer durch dynamische Vorlastparameter gesteuerten Therapie.

Es besteht die Möglichkeit, das Ergebnis der histologischen Untersuchung im Rahmen eines Rosenthal-Effektes als Resultat eines unterschiedlichen Schweregrades aufgrund der Pankreatitis-Induktion beider Gruppen zu interpretieren. Jedoch wurde einerseits für beide Gruppen dasselbe etablierte Pankreatitis-Modell eingesetzt (Freitag et al., 2006). Andererseits wurden die Gewebeproben von zwei Pathologen verblindet untersucht, so dass ein solcher Effekt zusätzlich ausgeschlossen werden kann.

Die Tiere der Gruppe 2 entwickelten zügig nach Induktion der Pankreatitis eine Tachykardie und eine konsekutive HZV-Erhö-hung bei gleichzeitigem Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes. Dies sind typische Zeichen der hyperdynamen Hämodynamik in der frühen Phase einer SIRS (Hartemink & Groeneveld, 2010). Untypischerweise entstand ein arterieller Hypertonus (Normo- bzw. Hypotonie sind der Regelfall), der sich jedoch auf die hohen Mengen an infundierter Flüssigkeit durch den ZVD-Algorithmus und dem damit verbundenen Complianceverlust des vaskulären Systems zurückführen ließ. Im gleichen Zeitraum zeigte Gruppe 1 bei unverändertem HZV einen weitestgehend gleichbleibenden systemischen Gefäßwiderstand mit leicht sinkender Tendenz zum Ende des Messzeitraums, wobei in keiner der beiden Gruppen die Gabe von Katecholaminen notwendig wurde. Ein wesentlich flacher verlaufender Anstieg der Herzfrequenz mit entsprechendem Abfall des MAD bei kontinuierlich gleichbleibendem HZV bewies die suffiziente kardiale Kompensation der durch die initiale SIRS hervorgerufenen hämodynamischen Belastung, sodass von einer verzögerten und mildereren inflammatorischen Reaktion in der Gruppe 1 ausgegangen werden kann, am ehesten verursacht durch das geringere Infusionsvolumen im SVV-Algorithmus.

Im Verlauf einer septischen Erkrankung verändert sich die individuelle Frank-Starling-Kurve des kritisch kranken Patienten und die Kontraktilität des Herzens nimmt ab, so dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung das Risiko einer Volumenüberladung steigt (Ebelt & Werdan, 2012, Vieillard-Baron, 2011). Die niedrigeren Werte der SVV in Gruppe 2 gegenüber der Gruppe 1 deuten darauf hin, dass sich die Tiere der Gruppe 2 im flachen,

nicht mehr volumenreagiblen Teil der individuellen Frank-Starling-Kurve befanden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die übermäßige Volumensubstitution bei den Tieren der Gruppe 2 eine Volumenüberladung herbeiführte. Diese ist in der Behandlung der Sepsis mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, wie die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen zeigen (Bellamy, 2006, Boyd et al., 2011, Mao et al., 2009).

Ein weiterer Hinweis auf die oben beschriebene Volumenüberladung ist der signifikante, von Therapiebeginn bis -ende gleichbleibend stark erhöhte Extravaskuläre Lungenwasserindex bei den Tieren der Gruppe 2. Der ELWI ist ein validierter Parameter zum Nachweis eines Lungenödems und zur Einschätzung seines Schweregrades. Mit Hilfe dieses Wertes kann eine Volumenüberladung frühzeitig erkannt und eine Verlaufsprognose gestellt werden (Fernandez-Mondejar et al., 2007, Kuzkov et al., 2006, Sakka et al., 2002).

Als Erklärungsansatz dieser Beobachtungen dient ein durch zwei Faktoren hervorgerufener, massiver Flüssigkeitsübertritt in das gesamte Interstitium: Zum einen führt die große Menge an Flüssigkeit, die zum Erhalt des ZVD größer als 12 mmHg infundiert wurde, zu einer Verdünnung der Plasmaproteine, insbesondere des Albumins. Durch den relativen Proteinmangel wird der kolloidosmotische Druck gemindert und dadurch die Auswärtsfiltration gesteigert. Der Flüssigkeitsübertritt wird durch den mit der Infusionsmenge steigenden intravasalen hydrostatischen Druck bei gleichbleibendem interstitiellem Druck verstärkt, was in einer weiteren Erhöhung des Filtrationsdruckes resultiert. Zum anderen sorgt die generalisierte Ausschüttung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren im Rahmen des SIRS für eine gesteigerte Permeabilität aller Kapillaren, so dass durch das so entstandene kapillare Leck ein weiterer ausgeprägter Flüssigkeitsverlust aus dem Gefäßsystem entsteht. Da die Lunge zur Maximierung der am Gasaustausch beteiligten Fläche besonders stark kapillarisiert ist, findet gerade hier eine besonders auffällige Flüssigkeitsverlagerung in das Interstitium statt. Das daraus entstandene Lungenödem erklärt das in der Gruppe 2 registrierte, signifikant erhöhte ELWI. Diese Theorie wird durch die Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes aufgrund der Verlängerung der Diffusionsstrecke für den alveolären Gasaustausch bestärkt. Die Werte beider Gruppen lagen zwar erwartungsgemäß oberhalb des für Menschen geltenden Grenzwertes (7,0 ml/kg), was auf bekannten Unterschieden zwischen den Spezies wie u.a. einem unterschiedlichen Verhältnis von Körpergröße zu Blutvolumina beruht (Kirov et al., 2006, Kirov et al., 2004, Rossi et al., 2006), und wurden daher nicht in den untersuchten Algorithmus einbezogen.

Trotzdem lassen die errechneten Indexwerte einen Vergleich der pulmonalen Volumenbelastung beider Gruppen zu, was den möglichen Einsatz des ELWI in Algorithmen zur Volumentherapie prinzipiell möglich und sinnvoll erscheinen lässt (Göpfert et al., 2007).

Obwohl kein direkter Bestandteil der Untersuchung, erwies sich der ELWI als ein weiterer möglicher Parameter in der Optimierung der Volumentherapie: Trotz der gezeigten Vorteile durch Verbesserung der Hämodynamik, darf dies nicht auf Kosten des pulmonalen Gasaustausches geschehen. Die Früherkennung einer Volumenüberladung als wichtiger Prognosefaktor im Hinblick auf die Entwicklung eines Lungenödems und der daraus in Verbindung mit der septischen Kardiomyopathie folgenden Begünstigung einer Herzinsuffizienz stellt eine weitere wichtige Säule in der Volumentherapie der SAP dar, so dass die Einbindung geeigneter Parameter in zukünftige Algorithmen zur Volumentherapie potentiell äußerst sinnvoll erscheint.

Bei Betrachtung dieser Studie sollten einige Limitationen berücksichtigt werden. Grundsätzlich ist anzumerken, dass es sich bei der hier vorgestellten Untersuchung um ein Tiermodell handelt. Die Ergebnisse können daher nicht undifferenziert auf den Menschen und die klinische Anwendung übertragen werden. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei diesem etablierten Modell um eine realistische Simulation einer Cholelithiasis-induzierten biliären Pankreatitis, so dass mit Rücksicht der Limitationen Rückschlüsse auf die Erkrankung des Menschen gezogen werden können (Freitag et al., 2006). Zusätzlich handelte es sich bei den für die vorliegende Studie verwendeten Tieren um junge, gesunde Exemplare, die bis zur Induktion der SAP keine ursprünglichen, SIRS-auslösenden Grunderkrankungen hatten, daher kann zwar angemahnt werden, dass die Ergebnisse nur begrenzt auf die Situation kritisch kranker Patienten und deren kardiale Verhältnisse transferiert werden können. Doch zeigt gerade die beschriebene Entstehung einer hyperdynamen Kreislaufsituation und das schlechtere Outcome die besondere Belastung selbst für ein initial gesundes Herz-Kreislaufsystem (wie dem von jungen, gesunden Schweinen) aufgrund des großen Volumenaufkommens durch die ZVD-kontrollierte Therapie, so dass ein Rückschluss auf kritisch kranke Menschen und auf die Anwendbarkeit beider Therapiemodelle durchaus zulässig erscheint.

Alle Versuchstiere wurden aus verfahrenstechnischen Gründen künstlich beatmet. Dies ist im klinischen Alltag insbesondere in der frühen Phase der SAP bei den meisten Patienten

nicht der Fall. Da der hier untersuchte dynamische Vorlastparameter SVV für seine Berechnung ein kontinuierlich gleichbleibendes Tidalvolumen benötigt, ist seine klinische Anwendbarkeit auf künstlich beatmete Patienten beschränkt. Trotzdem trifft der Ansatz, die Vorlast mithilfe eines funktionellen hämodynamischen Parameters zu optimieren, auch auf den wachen, spontan atmenden Patienten zu. Es sollte daher bei weiteren Untersuchungen dieses Therapieansatzes eine Möglichkeit gefunden werden, die Volumenreagibilität des Herzens beim wachen Patienten vorhersagen zu können. Einen vielversprechenden Ansatz, um die individuelle Position des Patienten auf der Frank-Starling-Kurve einzuschätzen, stellt der bettseitig relativ einfach durchzuführende *Passive Leg Raising-Test* dar (Teboul & Monnet, 2008): Hierbei werden die Beine des Patienten angehoben, was zu einem Rückstrom von venösem Blut zum Herzen führt, um dann auf Veränderungen des SV und HZV zu achten. Wenn die Erhöhung der kardialen Vorlast in einem Anstieg des HZV oder anderen hämodynamischen Parametern des Patienten resultiert, kann von einer Position im steil ansteigenden Bereich der Frank-Starling-Kurve und damit von einem positiven Effekt auf die Hämodynamik des Patienten ausgegangen werden (Jabot et al., 2009, Monnet & Teboul, 2008, Preau et al., 2010, Teboul & Monnet, 2008).

Die therapeutische Manipulation setzt sehr früh nach Induktion der Pankreatitis ein und ist auf eine sehr kurze Zeitspanne von sechs Stunden begrenzt, die den Beobachtungszeitraum nicht einschließt. Für diesen vergleichsweise kurzen Zeitraum in der Therapie eines ausgeprägten SIRS spricht die Tatsache, dass gerade die in den ersten Stunden eines beginnenden SIRS durchgeführten Handlungen maßgeblich über die Prognose des Patienten entscheiden (sogenannte *Golden Hours of Sepsis*“ (Rivers et al., 2001)): Bei frühzeitiger Vermeidung einer Hypovolämie durch eine zielgerichtete Stabilisierung der Hämodynamik und der konsekutiven Optimierung der Gewebeoxygenierung kann die Progression zu einer schweren Sepsis mit Multiorganversagen verhindert werden (Dellinger et al., 2013, Rivers et al., 2001). Daher wurde auch bewusst von einer Therapie während des Beobachtungszeitraumes abgesehen, da das Ziel dieser Studie die Untersuchung des Effektes einer initialen, zielgerichteten Volumentherapie während der *Golden Hours of Sepsis* auf das Outcome bei SAP beinhaltete und nicht die Erprobung einer Langzeittherapie der SAP. Zusätzlich sollte so die Vergleichbarkeit der Daten mit denen von Rivers et al. (2001) gewährleistet werden. Die nachgewiesenen Effekte und Gruppenunterschiede unterstrei-

chen zudem die Wichtigkeit einer frühen und zielgerichteten Volumentherapie und des Konzeptes der Volumenreagibilität.

Zusammenfassend konnten in dieser Studie alle zu Anfang aufgestellten Hypothesen bestätigt werden: Die Anwendung eines durch funktionelle hämodynamische Parameter gesteuerten Algorithmus zur Volumentherapie ist der herkömmlichen, ZVD-kontrollierten Therapie der SAP in Bezug auf das Überleben, die pankreatische Mikrozirkulation, die Gewebeoxygenierung, den Krankheitsverlauf und die mikroskopische Gewebeschädigung überlegen. Daher sollte in weiteren Untersuchungen die Eignung dieser Parameter für die Therapie des Menschen festgestellt werden.

5 Literatur

- AKCA, O., MELISCHEK, M., SCHECK, T., HELLWAGNER, K., ARKILIC, C. F., KURZ, A., KAPRAL, S., HEINZ, T., LACKNER, F. X. & SESSLER, D. I. 1999. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet*, 354, 41-2.
- BANKS, P. A. & FREEMAN, M. L. 2006. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 101, 2379-400.
- BEGER, H. G. & RAU, B. M. 2007. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*, 13, 5043-51.
- BELLAMY, M. C. 2006. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*, 97, 755-7.
- BENDJELID, K. & ROMAND, J. A. 2003. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med*, 29, 352-60.
- BENES, J., CHYTRA, I., ALTMANN, P., HLUCHY, M., KASAL, E., SVITAK, R., PRADL, R. & STEPAN, M. 2010. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*, 14, R118.
- BERKENSTADT, H., MARGALIT, N., HADANI, M., FRIEDMAN, Z., SEGAL, E., VILLA, Y. & PEREL, A. 2001. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg*, 92, 984-9.
- BERNARDINIS, M. D., VIOLI, V. & RANCORONI, L. 1999. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*, 27, 2272.
- BESSELINK, M. G., VAN SANTVOORT, H. C., WITTEMAN, B. J. & GOOSZEN, H. G. 2007. Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing. *Curr Opin Crit Care*, 13, 200-6.
- BLEYMÜLLER, J., GEHLERT, G. & GÜLICHER, H. 2008. *Statistik für Wirtschaftswissenschaftler*, München, Vahlen.
- BLOECHLE, C., EMMERMANN, A., STRATE, T., SCHEURLEN, U. J., SCHNEIDER, C., ACHILLES, E., WOLF, M., MACK, D., ZORNIG, C. & BROELSCH, C. E. 1998. Laparoscopic vs open repair of gastric perforation and abdominal lavage of associated peritonitis in pigs. *Surg Endosc*, 12, 212-8.
- BLOECHLE, C., EMMERMANN, A. & ZORNIG, C. 1997a. Laparoscopic and conventional closure of perforated peptic ulcer. *Surg Endosc*, 11, 1226-7.
- BLOECHLE, C., SCHEURLEN, U., STRATE, T., EMMERMANN, A., DIMIGEN, J. & ZORNIG, C. 1997b. Validation of a novel score assessing porcine wellbeing under stress in experimental peritonitis. (submitted). *Cont Topics Lab Anim Sci*.
- BOYD, J. H., FORBES, J., NAKADA, T. A., WALLEY, K. R. & RUSSELL, J. A. 2011. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 39, 259-65.
- BRADLEY, E. L., 3RD 1993. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 128, 586-90.
- BROWN, A., ORAV, J. & BANKS, P. A. 2000. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 20, 367-372.
- BUHRE, W., WEYLAND, A., KAZMAIER, S., HANEKOP, G. G., BARYALEI, M. M., SYDOW, M. & SONNTAG, H. 1999. Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 13, 437-40.
- CANNESSON, M., MUSARD, H., DESEBBE, O., BOUCAU, C., SIMON, R., HENAINE, R. & LEHOT, J. J. 2009. The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg*, 108, 513-7.

- DELLINGER, E. P., TELLADO, J. M., SOTO, N. E., ASHLEY, S. W., BARIE, P. S., DUGERNIER, T., IMRIE, C. W., JOHNSON, C. D., KNAEBEL, H. P., LATERRE, P. F., MARAVI-POMA, E., KISSLER, J. J., SANCHEZ-GARCIA, M. & UTZOLINO, S. 2007. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg*, 245, 674-83.
- DELLINGER, R. P., LEVY, M. M., RHODES, A., ANNANE, D., GERLACH, H., OPAL, S. M., SEVRANSKY, J. E., SPRUNG, C. L., DOUGLAS, I. S., JAESCHKE, R., OSBORN, T. M., NUNNALLY, M. E., TOWNSEND, S. R., REINHART, K., KLEINPELL, R. M., ANGUS, D. C., DEUTSCHMAN, C. S., MACHADO, F. R., RUBENFELD, G. D., WEBB, S. A., BEALE, R. J., VINCENT, J. L. & MORENO, R. 2013. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41, 580-637.
- DELRUE, L. J., DE WAELE, J. J. & DUYCK, P. O. 2009. Acute pancreatitis: radiologic scores in predicting severity and outcome. *Abdom Imaging*.
- DITTMANN, N. 2006a. Einführung in die PiCCO-Technologie. *Hämodynamisches Monitoring*. Pulsion Medical Systems.
- DITTMANN, N. 2006b. Limitationen der PiCCO-Technologie. *Hämodynamisches Monitoring*. Pulsion Medical Systems.
- EBELT, H. & WERDAN, K. 2012. [Septic shock and septic cardiomyopathy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 107, 24-8.
- ESSEX, T. J. & BYRNE, P. O. 1991. A laser Doppler scanner for imaging blood flow in skin. *J Biomed Eng*, 13, 189-94.
- FELBINGER, T. W., REUTER, D. A., ELTZSCHIG, H. K., BAYERLEIN, J. & GOETZ, A. E. 2005. Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *J Clin Anesth*, 17, 241-8.
- FERNANDEZ-MONDEJAR, E., GUERRERO-LOPEZ, F. & COLMENERO, M. 2007. How important is the measurement of extravascular lung water? *Curr Opin Crit Care*, 13, 79-83.
- FISHER, M. & BASTAN, B. 2012. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology*, 79, S79-85.
- FÖRSTER, H. 1988. Physikalisch-chemische und physiologische Bedeutung von Substitution und Molekulargewicht bei Hydroxyethylstärke. In: HEILMANN, L. & EHRLY, M. (eds.) *Hämorrheologie und operative Medizin*. München: MWP-Verlag.
- FÖRSTER, H. 1997. Speicherung von HES als mögliche Ursache von Nebenwirkungen. *J Anaesth Intensivbeh*, 24-33.
- FREITAG, M., STANDL, T. G., KLEINHANS, H., GOTTSCHALK, A., MANN, O., REMPF, C., BACHMANN, K., GOCHT, A., PETRI, S., IZBICKI, J. R. & STRATE, T. 2006. Improvement of impaired microcirculation and tissue oxygenation by hemodilution with hydroxyethyl starch plus cell-free hemoglobin in acute porcine pancreatitis. *Pancreatol*, 6, 232-9.
- FROSSARD, J. L. 2001. Trypsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from pathophysiology to clinical usefulness. *JOP*, 2, 69-77.
- GÖPFERT, M. S., REUTER, D. A., AKYOL, D., LAMM, P., KILGER, E. & GOETZ, A. E. 2007. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 33, 96-103.
- GREER, S. E. & BURCHARD, K. W. 2009. Acute pancreatitis and critical illness: a pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Chest*, 136, 1413-1419.
- HARRISON, D. A., D'AMICO, G. & SINGER, M. 2007. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*, 35, 1703-8.
- HARTEMINK, K. J. & GROENEVELD, A. B. 2010. The hemodynamics of human septic shock relate to circulating innate immunity factors. *Immunol Invest*, 39, 849-62.
- HOFER, C. K., MULLER, S. M., FURRER, L., KLAGHOFER, R., GENONI, M. & ZOLLINGER, A. 2005. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*, 128, 848-54.

- HOFER, C. K., SENN, A., WEIBEL, L. & ZOLLINGER, A. 2008. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care*, 12, R82.
- HUBER, W., NEUDECK, M. & HAUPTVOGEL, K. 2008a. Prognostic factors and outcome of 121 patients with non-surgical therapy of necrotizing pancreatitis: What is the impact of an infection of the necrosis? *Gastroenterology*, 134, A-119.
- HUBER, W. & SCHMID, R. 2007. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl*, 104, 1832-1842.
- HUBER, W. & SCHMID, R. M. 2010. Prognose und Monitoring bei akuter Pankreatitis. *Intensivmed*, 47, 243-250.
- HUBER, W., UMGELTER, A., REINDL, W., FRANZEN, M., SCHMIDT, C., VON DELIUS, S., GEISLER, F., ECKEL, F., FRITSCH, R., SIVEKE, J., HENSCHEL, B. & SCHMID, R. M. 2008b. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med*, 36, 2348-54.
- INTEGRA LIFESCIENCES 2007. The LICOX System.
- JABOT, J., TBOUL, J. L., RICHARD, C. & MONNET, X. 2009. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med*, 35, 85-90.
- JHA, R. K., MA, Q., SHA, H. & PALIKHE, M. 2009. Acute pancreatitis: a literature review. *Med Sci Monit*, 15, RA147-56.
- KIROV, M. Y., KUZKOV, V. V., FERNANDEZ-MONDEJAR, E. & BJERTNAES, L. J. 2006. Measuring extravascular lung water: animals and humans are not the same. *Crit Care*, 10, 415.
- KIROV, M. Y., KUZKOV, V. V., KUKLIN, V. N., WAERHAUG, K. & BJERTNAES, L. J. 2004. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care*, 8, R451-8.
- KLAR, E. & WERNER, J. 2000. Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis. *Chirurg*, 71, 253-64.
- KLINKE, R., PAPE, H. C. & SILBERNAGL, S. 2005. *Lehrbuch der Physiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-829.
- KNOL, J. A., INMAN, M. G., STRODEL, W. E. & ECKHAUSER, F. E. 1987. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. *J Surg Res*, 43, 387-92.
- KUMAR, A., ANEL, R., BUNNELL, E., HABET, K., ZANOTTI, S., MARSHALL, S., NEUMANN, A., ALI, A., CHEANG, M., KAVINSKY, C. & PARRILLO, J. E. 2004. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 32, 691-9.
- KUZKOV, V. V., KIROV, M. Y., SOVERSHAEV, M. A., KUKLIN, V. N., SUBOROV, E. V., WAERHAUG, K. & BJERTNAES, L. J. 2006. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*, 34, 1647-53.
- LANKISCH, P. G., ASSMUS, C., MAISONNEUVE, P. & LOWENFELS, A. B. 2002a. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology*, 2, 469-77.
- LANKISCH, P. G., BLUM, T. & BRUNS, A. 2001a. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology*, 1, 224-229.
- LANKISCH, P. G., MAHLKE, R. & BLUM, T. 2001b. Hemoconcentration: an early marker of severe pancreatitis and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*, 96, 2081-2085.
- LANKISCH, P. G., WARNECKE, B. & BRUNS, D. 2002b. APACHE II-score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas*, 24, 217-222.

- LAW, N. M. & FREEMAN, M. L. 2003. Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 32, 1169-1194.
- LICHTWARCK-ASCHOFF, M., ZERAVIK, J. & PFEIFFER, U. J. 1992. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 18, 142-7.
- LUDWIG, M. 1998. *Angiologie in Klinik und Praxis*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- MAKHIJA, R. & KINGSNORTH, A. N. 2002. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 9, 401-410.
- MAO, E. Q., TANG, Y. Q., FEI, J., QIN, S., WU, J., LI, L., MIN, D. & ZHANG, S. D. 2009. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)*, 122, 169-73.
- MARX, G., COPE, T., MCCROSSAN, L., SWARAJ, S., COWAN, C., MOSTAFA, S. M., WENSTONE, R. & LEUWER, M. 2004. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*, 21, 132-8.
- MARX, G., SCHUERHOLZ, T., SUMPELMANN, R., SIMON, T. & LEUWER, M. 2005. Comparison of cardiac output measurements by arterial trans-cardiopulmonary and pulmonary arterial thermodilution with direct Fick in septic shock. *Eur J Anaesthesiol*, 22, 129-34.
- MICHARD, F., ALAYA, S., ZARKA, V., BAHLOUL, M., RICHARD, C. & TEBOUL, J. L. 2003. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, 124, 1900-8.
- MICHARD, F. & REUTER, D. A. 2003. Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med*, 29, 1396; author reply 1397.
- MICHARD, F. & TEBOUL, J. L. 2002. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*, 121, 2000-8.
- MITCHELL, R. M., BYRNE, M. F. & BAILLIE, J. 2003. Pancreatitis. *Lancet*, 361, 1447-1455.
- MONNET, X. & TEBOUL, J. L. 2008. Passive leg raising. *Intensive Care Med*, 34, 659-63.
- MOOR INSTRUMENTS LTD. 2006. Basic Theory and Operating Principles of Laser Doppler Blood Flow Monitoring and Imaging (LDF & LDI), Issue 1. Devon.
- MOOR INSTRUMENTS LTD. 2009. Großflächige, hochauflösende Durchblutungsbildgebung mit moorLDI2.
- NAHOURLI, R. A. & ROWELL, S. E. 2010. Static measures of preload assessment. *Crit Care Clin*, 26, 295-305, table of contents.
- NATHENS, A. B., CURTIS, J. R., BEALE, R. J., COOK, D. J., MORENO, R. P., ROMAND, J. A., SKERRETT, S. J., STAPLETON, R. D., WARE, L. B. & WALDMANN, C. S. 2004. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*, 32, 2524-2536.
- NIEDERAU, C., CRASS, R. A., SILVER, G., FERRELL, L. D. & GRENDALL, J. H. 1988. Therapeutic regimens in acute experimental hemorrhagic pancreatitis. Effects of hydration, oxygenation, peritoneal lavage, and a potent protease inhibitor. *Gastroenterology*, 95, 1648-57.
- OSMAN, D., RIDEL, C., RAY, P., MONNET, X., ANGUEL, N., RICHARD, C. & TEBOUL, J. L. 2007. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*, 35, 64-8.
- PREAU, S., SAULNIER, F., DEWAVRIN, F., DUROCHER, A. & CHAGNON, J. L. 2010. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med*, 38, 819-25.
- RAGHAVAN, M. & MARIK, P. E. 2006. Management of sepsis during the early "golden hours". *J Emerg Med*, 31, 185-99.
- RANSON, J. H., RIFKIND, K. M. & ROSES, D. F. 1974. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 139, 69-81.
- RAPER, R. & SIBBALD, W. J. 1986. Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload. *Chest*, 89, 427-34.
- REUTER, D. A., BAYERLEIN, J., GOEPFERT, M. S., WEIS, F. C., KILGER, E., LAMM, P. & GOETZ, A. E. 2003a. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by

- pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, 29, 476-80.
- REUTER, D. A., FELBINGER, T. W., KILGER, E., SCHMIDT, C., LAMM, P. & GOETZ, A. E. 2002a. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth*, 88, 124-6.
- REUTER, D. A., FELBINGER, T. W., MOERSTEDT, K., WEIS, F., SCHMIDT, C., KILGER, E. & GOETZ, A. E. 2002b. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 16, 191-5.
- REUTER, D. A., FELBINGER, T. W., SCHMIDT, C., KILGER, E., GOEDJE, O., LAMM, P. & GOETZ, A. E. 2002c. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 28, 392-8.
- REUTER, D. A. & GOETZ, A. E. 2005. [Measurement of cardiac output]. *Anaesthesist*, 54, 1135-51; quiz 1152-3.
- REUTER, D. A., GOETZ, A. E. & PETER, K. 2003b. [Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients]. *Anaesthesist*, 52, 1005-7, 1010-3.
- REUTER, D. A., KIRCHNER, A., FELBINGER, T. W., WEIS, F. C., KILGER, E., LAMM, P. & GOETZ, A. E. 2003c. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*, 31, 1399-404.
- RIVERS, E., NGUYEN, B., HAVSTAD, S., RESSLER, J., MUZZIN, A., KNOBLICH, B., PETERSON, E. & TOMLANOVICH, M. 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345, 1368-77.
- ROSSI, P., WANECEK, M., RUDEHILL, A., KONRAD, D., WEITZBERG, E. & OLDNER, A. 2006. Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs. *Crit Care Med*, 34, 1437-43.
- SAKKA, S. G., KLEIN, M., REINHART, K. & MEIER-HELLMANN, A. 2002. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, 122, 2080-6.
- SAKKA, S. G. & REINHART, K. 1998. [Volume therapy in septic shock]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 33, 260-4.
- SAKKA, S. G., REINHART, K., WEGSCHEIDER, K. & MEIER-HELLMANN, A. 2000a. Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14, 119-24.
- SAKKA, S. G., RUHL, C. C., PFEIFFER, U. J., BEALE, R., MCLUCKIE, A., REINHART, K. & MEIER-HELLMANN, A. 2000b. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 26, 180-7.
- SANDER, M., SPIES, C. D., BERGER, K., GRUBITZSCH, H., FOER, A., KRAMER, M., CARL, M. & VON HEYMANN, C. 2007. Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery. *Crit Care*, 11, R121.
- SCHMIDT, J., RATTNER, D. W., LEWANDROWSKI, K., COMPTON, C. C., MANDAVILLI, U., KNOEFEL, W. T. & WARSHAW, A. L. 1992. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg*, 215, 44-56.
- SCHNEIDER, A. J., TEULE, G. J., GROENEVELD, A. B., NAUTA, J., HEIDENDAL, G. A. & THIJIS, L. G. 1988. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J*, 116, 103-12.
- SECKNUS, R. & MOSSNER, J. 2000. Incidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland. *Chirurg*, 71, 249-52.
- SINGH, V. K., WU, B. & BOLLEN, T. L. 2009. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome is Associated with Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 1247-1251.
- TAKEYAMA, T. 2005. Significance of apoptotic cell death in systemic complications with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*, 1-10.

- TEBOUL, J. L. & MONNET, X. 2008. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care*, 14, 334-9.
- TOOULI, J., BROOKE-SMITH, M., BASSI, C., CARR-LOCKE, D., TELFORD, J., FREENY, P., IMRIE, C. & TANDON, R. 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 17 Suppl, S15-39.
- VAARA, S. T., KORHONEN, A. M., KAUKONEN, K. M., NISULA, S., INKINEN, O., HOPPU, S., LAURILA, J. J., MILDH, L., REINIKAINEN, M., LUND, V., PARVIAINEN, I. & PETTILA, V. 2012. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*, 16, R197.
- VASSILIOS, K., MICHALIS, T. & VASSILIKI, K. 2006. Monocytes in systematic inflammatory response syndrome: Differences between sepsis and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 12, 6711-6714.
- VIEILLARD-BARON, A. 2011. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*, 1, 6.
- VINCENT, J. L., SAKR, Y., SPRUNG, C. L., RANIERI, V. M., REINHART, K., GERLACH, H., MORENO, R., CARLET, J., LE GALL, J. R. & PAYEN, D. 2006. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 34, 344-53.
- WAGNER, J. G. & LEATHERMAN, J. W. 1998. Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest*, 113, 1048-54.
- WEYLAND, A. & GRUNE, F. 2009. [Cardiac preload and central venous pressure]. *Anaesthesist*, 58, 506-12.
- WINDSOR, J. A. & HAMMODAT, H. 2000. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg*, 24, 664-72.
- WULLSTEIN, C. & BECHSTEIN, W. O. 2004. Akute Pankreatitis. *Chirurg*, 75, 641-651.
- YOUSAF, M., MCCALLION, K. & DIAMOND, T. 2003. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*, 90, 407-420.
- ZANDER, R. 2006. *Flüssigkeitstherapie*, Mainz, Bibliomed - Medizinische Verlagsgesellschaft mbH.
- ZHANG, X. P., LI, Z. J. & ZHANG, J. 2009. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 8, 351-7.
- ZIMMERMANN, M., FEIBICKE, T., KEYL, C., PRASSER, C., MORITZ, S., GRAF, B. M. & WIESENACK, C. 2010. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 27, 555-61.

6 Anhang

6.1 Schematischer Versuchsablauf

Arbeitsschritte	Details
Isolation und 24-stündige Nahrungskarenz	
Prämedikation	intramuskulär : <ul style="list-style-type: none">• 10 mg/kg KG Esketamin• 4 mg/kg KG Azaperon• 1,5 µg/kg KG Atropinsulfat• b. Bed. Midazolam
Narkose	<ul style="list-style-type: none">• inhalativ: 2,0 – 2,5 Vol% Sevofluran• i.v.: 0,05 mg/kg KG/h Fentanyl Monitoring: <ul style="list-style-type: none">• 5-Pol EKG• Pulsoxymetrie• Temperatur• Invasive Blutdruckmessung
Präparation	Halspräparation: <ul style="list-style-type: none">• Freilegung d. V. jugularis interna• Einlage der Katheter Laparotomie: <ul style="list-style-type: none">• Ballonkathetereinlage i. d. Blase• Mobilisierung d. Duodenums und d. Pankreas• Darstellung d. Ductus pancreaticus und Kanülierung• Einlage d. Licox-Sonde Erweitertes Monitoring: <ul style="list-style-type: none">• ZVD• Hämodynamische Parameter• Gewebeoxygenierung & -temperatur d. Pankreas
30 min Stabilisierungsphase	

Arbeitsschritte	Details
Messpunkt 0	<ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • PiCCO-Werte • BGA • Laser-Doppler • Licox-Werte
Randomisierung (n=34)	
Gruppe 1 (n ₁ = 17)	Gruppe 2 (n ₂ = 17)
SVV-gesteuertes Volumenregime	ZVD-gesteuertes Volumenregime
Induktion AP	Intraduktale Injektion von 0,4 ml/kg KG Glykocodeoxycholsäure 0,01%
Therapiebeginn	<p>Gruppe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei SVV >8% erfolgt Gabe von 250 ml Volumenbolus • 2:1-Verhältnis d. Bolusgaben (Ringer-Lactat zu 6% HAES) <p>Gruppe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei ZVD <12 mmHg erfolgt Volumengabe bis ZVD ≥ 12 mmHg • 2:1-Verhältnis d. Volumenzufuhr (Ringer-Lactat zu 6% HAES)
15 min Stabilisierungsphase	
Messpunkt 1-8	<p>Stündlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • PiCCO-Werte • BGA • Laser-Doppler • Licox-Werte
Beendigung des Eingriffs	<p>Hals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung d. 3-Lumen-ZVK • Tunnelung und Ausleitung d. 1-Lumen-ZVK

Arbeitsschritte	Details
	Abdomen: <ul style="list-style-type: none"> • Rückverlagerung v. Duodenum und Pankreas • Entfernung d. Blasenkatheters
Ausleitung und Überwachung	
Beobachtung 1. - 6. postoperativer Tag (Messpunkt 9 - 14)	6-stündlich: <ul style="list-style-type: none"> • Analgesie (7,5 mg Piritramid) Täglich: <ul style="list-style-type: none"> • Peripherer Puls • Pulsoxymetrie • Temperatur (rektal) • Fitness- & PWB-Score
Tötung und Entnahme histologischer Präparate	

Quelle: Eigene Darstellung

6.2 Porcine Wellbeing-Score

1. Körpergewicht

Zunahme	4 Punkte
Keine Veränderung	2 Punkte
Abnahme	0 Punkte

2. Rektale Körpertemperatur (in °C)

38,3° - 39,3° C	3 Punkte
37,5° – 38,2° und 39,4° - 40°	1 Punkt
< 37,5° und > 40°	0 Punkte

3. Herzfrequenz (ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)

60-120 Schläge/min	3 Punkte
40-59 und 121-140 Schläge/min	1 Punkt
<40 und >140 Schläge/min	0 Punkte

4. Atemfrequenz (ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)

15-30 Atemzüge/min	3 Punkte
10-14 und 31-40 Atemzüge/min	1 Punkt
<10 und >40 Atemzüge/min	0 Punkte

5. Schleimhäute

Physiologisch (rosig)	3 Punkte
Abnorm (gerötet, anämisch, zyanotisch, ikterisch)	0 Punkte

6. Bauchdeckenspannung

Physiologisch (weich)	4 Punkte
Peritonismus	0 Punkte

7. Umfangsvermehrung des Abdomens

Nicht vorhanden	3 Punkte
Vorhanden	0 Punkte

8. Defäkation

Ja	3 Punkte
Nein	0 Punkte

9. Miktion (Harnabsatz)

Ja	3 Punkte
Nein	0 Punkte

10. Futteraufnahme

Vollständige Aufnahme des angebotenen Futter	4 Punkte
Partielle Aufnahme des angebotenen Futter	1 Punkt

Keine Aufnahme des angebotenen Futter	0 Punkte
11. Wasseraufnahme	
Ja	3 Punkte
Nein	0 Punkte
12. Teilnahme an der Umwelt	
Normale Aktivität (gelassen, neugierig)	4 Punkte
Hypersensitiv (schreckhaft, aggressiv)	3 Punkte
Trauernd (herabgesetztes Sensorium, Teilnahmslosigkeit, Herabhängen von Kopf und Ohren)	2 Punkte
Inaktivität (Abschalten des optischen und akustischen Apparats)	0 Punkte
13. Körperhaltung	
Physiologisch	3 Punkte
Abnormal (aufgezogene Bauchdecke, gekrümmter Rücken, Seitenlage, Auftreiben sehr mühevoll, hundesitzartige Stellung)	0 Punkte
14. Gang	
Normal	3 Punkte
Gestört (steif, unkoordiniert, Lahmheit, Wegschleudern einzelner Gliedmaßen)	0 Punkte
15. Stimmliche Äußerung	
Normal	2 Punkte
Abnormal (grelles Schreien, tonloses Stöhnen, Zusammenpressen der Schnauze verbunden mit Zähneknirschen)	0 Punkte
16. Sozialverhalten	
Interesse an Artgenossen vorhanden	2 Punkte
Interesselosigkeit	0 Punkte

Quelle: Bloechle et al. (1997b)

6.3 Histologischer Score

Azinusnekrosen

Kriterium	Scorewert
Keine Nekrose	0
<10 Einzelnekrosen/Läppchen	1
>10 Einzelnekrosen/Läppchen	2
Mindestens ein Drittel der Fläche	3

Fettgewebsnekrosen

(Nekroseanteil bezogen auf die Fläche)

Kriterium	Scorewert
Keine Nekrose	0
<1/3 der Fläche	1
>1/3 der Fläche	2
>2/3 der Fläche	3

Inflammation

(Plasmazellen, Lympho- und Granulozyten außerhalb der Fettgewebs- und Parenchymnekrosen)

Kriterium	Scorewert
Keine Zellen	0
Lockere Infiltrate (< 30 Zellen/HPF)	1
Mäßige Infiltrate (> 30 ;<100 Zellen/HPF)	2
Dichte Infiltrate (>100 Zellen/HPF)	3

Ödem

Kriterium	Scorewert
Kein Ödem	0
Interlobuläres Ödem	1
Interazinäres Ödem, mind. in 2 Läppchen	2
Interzelluläres Ödem, mind. in 2 Läppchen	3

Quelle: Schmidt (1992)

7 Danksagung

Für die Möglichkeit, auf höchstem Niveau zu forschen und diese Arbeit unter seiner Aufsicht durchzuführen, danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. D. Reuter.

Zu größtem Dank bin ich meinem Betreuer Dr. med. C. Trepte verpflichtet, dessen Engagement weit über das normale Maß hinausging und der für jedes meiner Probleme stets ein offenes Ohr und den passenden Ratschlag bereithielt. Ohne seine unermüdliche Hilfsbereitschaft hätte diese Arbeit vielleicht nie ihr Ende gefunden.

Priv.-Doz. Dr. med. K. Bachmann danke ich für die Themastellung, die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die praktischen Tipps und seinen chirurgischen sowie statistischen Sachverstand

Bei den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, namentlich Herr Dr. med. J. Stork, Frau L. Heidelmann und Herrn Dr. med. W. Bergmann, bedanke ich mich für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und ihre Geduld mit mir – besonders während der frühen Morgenstunden.

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. A. Haemisch für die Bereitstellung der Versuchseinrichtung und seinen Sachverstand.

Für die Auswertung der histologischen Proben bedanke ich mich bei Frau A. Hinsch.

Dir, Lea, bin ich in so vielen Dingen dankbar, dass sie alle zu erwähnen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Kurz: ob Statistik, Korrekturlesen oder Fragen der Formatierung, Zettelchaos, Schreibblockade oder Frustration; mit deinem großen Herz, analytischen Verstand, deiner Sachkenntnis und erstaunlich großer Geduld hast du mich nicht nur durch die Untiefen dieser Promotion gelotst.

Auch meiner Familie danke ich. Es war nicht immer leicht mit mir, trotzdem habt Ihr immer zu mir gehalten und mir den Rücken gestärkt. Dafür danke ich Euch.

8 Lebenslauf

Name: **Till Julian Friedheim**
Geburtsdatum: 25. November 1984
Geburtsort: Hamburg-Barmbek
Anschrift: Bundesstraße 64
20144 Hamburg

Berufserfahrung

03|13 – heute **Assistenzarzt**
Fachgebiet Anästhesiologie und Intensivmedizin
Asklepios Klinik Harburg, Hamburg

10|12 – 02|13 **Assistenzarzt**
Fachgebiet Transfusionsmedizin
Zentralinstitut für Transfusionsmedizin GmbH, Hamburg

12|11 – 09|12 **Truppenarzt**
Fachgebiet Allgemeinmedizin
Sanitätszentrum der Bundeswehr, Hamburg

11|11 **Approbation**

10|04 – 07|05 **Grundwehrdienst**

Bildung

10|05 – 11|11 **Humanmedizinstudium**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Abschlussnote: 2,66

10|09 – 02|10 **Fachsprachenkurs (C1): Englisch für Mediziner**

04|09 – 07|09 **Experimentelle Phase der Dissertation (Vollzeit)**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

06|04 **Abitur**
Abschlussnote: 2,0

Publikationen

Trepte CJ*, Bachmann KA*, Stork JH, Friedheim TJ, Hinsch A, Goepfert MS, Mann O, Izbicki JR, Goetz AE, Reuter DA (2013) **The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis.** - Intensive Care Medicine, 39, 717-26.

*=geteilte Erstautorenschaft

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Till Julian Friedheim