

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
im Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. K. Eyrich)

**Zur Auswirkung hypertoner Kochsalzlösung auf den
konvektiven Sauerstofftransport und die Gewebeoxygenierung bei
Patienten im hyperdynamen septischen Schock**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von:
Ralf Korell
aus Berlin

Referent : Priv. Doz. Dr. Lutz Hannemann
Koreferent:

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am:

Für Carola, Katharina, Karl-Levin und Jan-Lennart

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Fragestellung.....	6
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Patienten	11
2.2 Untersuchungsablauf	12
2.2.1 Meßmethoden für die Hämodynamik.....	14
2.2.2 Bestimmungsmethoden für die laborchemischen Parameter.....	15
2.2.3 Berechnete Größen	16
2.2.4 Globalparameter des konvektiven Sauerstofftransportes	16
2.2.5 Statistik.....	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf das Sauerstoffangebot und den Sauerstoffverbrauch.....	20
3.1.1 Patienten mit septischem Schock	20
3.1.2 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz.....	23
3.1.3 Gesamtkollektiv (Patienten mit septischem Schock und Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz)	26
3.1.4 Gesamtkollektiv (Patienten mit septischem Schock und Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz) stratifiziert nach Patienten, die ihre Erkrankung überlebten und Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben.....	30
3.1.5 Zusammenfassung der Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die sauerstofftransportbezogenen Parameter DO_2 und VO_2	31
3.2 Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die Hämodynamik und den pulmonalen Gasaustausch	32
3.2.1 Patienten mit septischem Schock	32
3.2.2 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz.....	37
3.2.3 Gesamtkollektiv (Patienten mit septischem Schock und Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz)	42
3.2.4 Zusammenfassung der Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die Hämodynamik und den pulmonalen Gasaustausch	47
3.3 Änderungen des Hämoglobingehaltes, der Osmolalität und des Serum-Natriums nach Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES).....	48
3.4 Blut-Laktat Spiegel vor und nach Therapie mit 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/ HAES)	50
3.5 Bestimmung des Sauerstoffverbrauches aus den Atemgasen (MVO_2) und aus dem Produkt der arterio-gemischtvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz und dem Herzindex (CVO_2).....	52
3.6 Stratifizierung der Patientengruppen	54

4 Diskussion	55
4.1 Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die globalen sauerstofftransportbezogenen Parameter	55
4.1.1 Periphere Gewebeoxygenierung	55
4.1.2 Methodik der Messung des Sauerstoffverbrauches	57
4.1.3 Aussagekraft der Blutlaktatspiegel	59
4.1.4 Globale versus regionale Gewebeoxygenierung	60
4.2 Wirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die Hämodynamik, den pulmonalen Gasaustausch und den Elektrolythaushalt	61
4.2.1 Hämodynamik	61
4.2.2 Pulmonaler Gasaustausch	63
4.2.3 Osmolalität und Elektrolythaushalt	64
4.3 Zusammenfassung	66
5 Tabellarischer Anhang	69
6 Formelanhang	74
6.1 Bestimmung des Sauerstoffverbrauches aus den Atemgasen:	74
6.2 Sauerstoffgehalte und errechnete Partialdrücke	75
7 Literaturverzeichnis	77

1 Einleitung und Fragestellung

Mit einer Letalität von 30-40% ist der septische Schock noch immer eine der häufigsten Todesursachen bei Intensivpatienten [71,79,84,133,138]. Der Patient im septischen Schock stirbt heute typischerweise nicht mehr in der akuten Schockphase, die mit den Mitteln der modernen Intensivtherapie meist gut therapierbar ist, sondern nach einer Reihe von Tagen bis Wochen an einem therapeutisch nicht mehr beeinflussbaren sequentiellen Versagen der Organsysteme, dem "Multiorganversagen" [31,91].

Als eine der wesentlichen Ursachen dieses Multiorganversagens wird die Störung der Gewebeoxygenierung, die einen peripheren Sauerstoffmangel mit Hypoxie zur Folge hat, angenommen [27,40,112,120].

Die Gewebeoxygenierung ist beim septischen Schock folgendermaßen gestört :

Der konvektive Sauerstofftransport zum Gewebe ist durch Hypovolämie reduziert. Diese Hypovolämie ist einerseits bedingt durch eine Vasodilatation aufgrund einer durch freigesetzte Mediatoren veränderten Ansprechbarkeit der Adrenozeptoren und ihrer nachgeordneten Effektorsysteme für Katecholamine. Andererseits verursachen die aktivierten Mediatoren eine Zunahme der Gefäßpermeabilität, die zur Extravasation von Flüssigkeit ("capillary leakage") führt [52,99,102]. Die Freisetzung eines "Myocard Depressant Factor" (MDF) ist nachgewiesen. Dieser setzt die kardiale Leistung durch negativ inotrope Wirkung herab [100]. Durch die Vasodilatation kommt es ferner zur Maldistribution des Herzzeitvolumens, d.h. die regelhafte Verteilung des Herzminutenvolumens zwischen den Organsystemen ist gestört [75]. Im Bereich des mikrozirkulatorischen Blutflusses kommt es, ebenfalls durch die aktivierten Mediatoren, zu einer Zunahme örtlicher und zeitlicher Perfusionsinhomogenitäten mit Störungen des nutritiven Blutflusses und konsekutiver Hypoxie. Die Mediatorenfreisetzung führt zur Leukozytenadhäsion an das Kapillarendothel, aus der eine Vielzahl komplexer biochemischer Reaktionen resultiert, die zu Endothelzellschwellung, Mikrothrombenbildung und interstitiellem Ödem führen [28,120].

Daraus folgt, daß die adäquate Therapie der Sepsis in der Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems mit der Erzeugung eines hyperdynamen Kreislaufes mit einem über der Norm liegenden globalen Sauerstoffangebot besteht, um eine Kompensation der Störungen der Gewebeatmung zu erreichen [43,44,119,120,121]. Hinsichtlich dieses therapeutischen Ansatzes erscheint die Zufuhr hypertoner Kochsalzlösung (HTS) aufgrund ihres spezifischen Wirkungsprofils auf die verschiedenen Kreislaufabschnitte besonders geeignet.

Als Ursachen für die Wirkung hypertoner Kochsalzlösungen werden diskutiert:

- Vergrößerung des Plasmavolumens und damit der kardialen Vorlast durch die Flüssigkeitsverschiebung vom intrazellulären sowie interstitiellen Raum in den Intravasalraum [83,106,137].
- Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes und damit der kardialen Nachlast durch eine Vasodilatation, die aus Veränderungen im Wassergehalt der Gefäßmuskelzellen resultiert [48,49,62,64,80,85,87,124].
- Eine postulierte positiv inotrope Wirkung mit konsekutiver Zunahme des Herzzeitvolumens [6,69,109,126,135,136]. Dabei kann die Wiederherstellung gestörter transmembraner Myokardpotentiale durch hypertone Lösungen zu einer Verbesserung der myokardialen Kontraktilität beitragen [94].
- Redistribution des Herzzeitvolumens durch einen pulmonal-vagalen Reflex, der zu einer muskulokutanen Vasokonstriktion in Verbindung mit einer koronaren, renalen und mesenterialen Vasodilatation führen soll. Dies soll zu einer Umverteilung des Herzzeitvolumens zugunsten des Hepaticus-Splanchnicus-Gebietes führen [61,78]. Tierexperimentell gelang der Nachweis, daß diese durch die Applikation hypertoner Lösungen induzierte Zunahme des mesenterialen Blutflusses langfristig anhält [105].
- Reduktion des Endothelzell- und interstitiellen Ödems mit Abnahme des Erythrocytenvolumens, wodurch die Verformbarkeit der Erythrozyten und damit der kapilläre Flux verbessert wird [49,77,80,83,85,109,113,124].
- Reduktion der postischämischen Adhärenz polymorphkerniger Granulocyten an das postkapilläre Venolenendothel [7].
- Restitution bzw. Zunahme der spontanen, arteriolären Vasomotion [24].

– Verbesserung der Fluidität des Blutes durch Hämodilution [7].

HTS/HAES kann also auf allen drei Kreislaufebenen, die beim septischen Schock beeinträchtigt sind (Makrohämodynamik, Distribution des Herzzeitvolumens und nutritiver, mikrozirkulatorischer Blutfluß), potentiell günstige Wirkungen entfalten.

Erstmals bei Intensivpatienten eingesetzt wurde 7,5% HTS im Jahr 1980 beim therapierefraktären Schock [41]. Weitere Anwendung fand es bei der Therapie der schweren Verbrennung [90] und in der Traumatologie zur Therapie des hämorrhagischen Schocks.

Aus diesen Erfahrungen mit der hypertonen Lösung weiß man, daß sich Hämodynamik und Sauerstofftransport bei Patienten im schweren Schock durch die Applikation von HTS zügig verbessern lassen, aber man weiß auch, daß die Wirkung der hypertonen Kochsalzlösung zeitlich sehr begrenzt ist, da sowohl Natriumchlorid als auch Wasser sehr schnell renal und durch Redistribution eliminiert werden. Aus diesem Grund wurde versucht, die Wirkungszeit zu verlängern, indem man kolloidale Volumina, z.B. Hydroxyethylstärke (HAES) addiert [14,30,60,70,128].

Es konnte tierexperimentell gezeigt werden, daß durch die Kombination von HTS mit kolloidalen Substanzen nicht nur eine Wirkungsverlängerung erzielt werden kann, sondern daß die Zunahme der Perfusion von Magen, Darm und Pankreas bei der Kombination von HTS/HAES ausgeprägter ist als für HTS als Monosubstanz [72]. Um von dieser Wirkungsverlängerung zu profitieren, wurde in der vorliegenden Untersuchung eine Kombination von 7,5% NaCl (2400 mOsmol/l) in 6% HAES (HTS/HAES) benutzt.

Zum Einsatz hypertoner Kochsalzlösung bei Sepsis oder septischem Schock liegen nur wenige tierexperimentelle Untersuchungen vor. Der Einsatz von HTS in Kombination mit HAES bei tierexperimentell erzeugtem Endotoxinschock führt im Vergleich zu Kochsalzlösung oder HAES zu schnellerer hämodynamischer Stabilisierung mit stärkerer Zunahme sowohl des Sauerstoffangebotes als auch des Sauerstoffverbrauches [4,81]. Eine weitere tierexperimentelle Arbeit führt die hämodynamische Stabilisierung durch HTS beim Endotoxin-Sepsismodell auf die zugeführte Gesamt-Natrium-Menge und die damit verbundenen Flüssigkeitsverschiebungen zurück [93]. Klinische Untersuchungen zum Einsatz von HTS oder HAES beim septischen Schock liegen bisher nicht vor.

Bei der rechnerischen Bestimmung sowohl des globalen Sauerstoffangebotes (DO_2) als auch des globalen Sauerstoffverbrauches (VO_2) werden der Herzindex (HI) und der arterielle Sauerstoffgehalt (C_aO_2) verwendet:

$$\begin{aligned} DO_2 &= C_aO_2 * HI * 10 && [\text{ml/min/m}^2]. \\ VO_2 &= (C_aO_2 - C_vO_2) * HI * 10 && [\text{ml/min/m}^2] \\ \text{wobei :} & C_vO_2 = \text{gemischtvenöser Sauerstoffgehalt.} \end{aligned}$$

Bei der Veränderung des HI oder des C_aO_2 ändern sich sowohl DO_2 als auch VO_2 gleichsinnig, somit kann eine Beziehung zwischen DO_2 und VO_2 vorgetäuscht werden, die nicht existent sein muß ("coupling of data") [3,92]. Aus diesem Grund wird zunehmend gefordert, den Sauerstoffverbrauch unabhängig vom Sauerstoffangebot aus den Atemgasen zu bestimmen [130].

Die Bestimmung des VO_2 aus den Atemgasen ist jedoch ebenfalls methodisch limitiert (exakte Bestimmung der Atemminutenvolumina, Messung der arteriellen Sauerstoffpartialdrücke bei hohen inspiratorischen O_2 -Konzentrationen) [23,36].

In der vorliegenden Arbeit wurde, soweit die Voraussetzungen gegeben waren, der Sauerstoffverbrauch sowohl berechnet als auch aus den Atemgasen bestimmt.

Als Zeichen einer peripheren Sauerstoffschuld gilt die Laktatazidose. Der Plasmalaktatspiegel als Indikator für eine Sauerstoffschuld muß differenziert beurteilt werden, da bei Intensivpatienten auch eine Störung der Laktatclearance der Leber vorliegen kann [73,98,107,131]. Einige Autoren haben in klinischen Studien eine Sauerstoffschuld nur bei gleichzeitiger Hyperlaktatämie gefunden [50,58], dagegen hält Bihari ein peripheres Sauerstoffdefizit auch ohne gleichzeitige Hyperlaktatämie für möglich [13]. Ronco fand bei Patienten mit Sepsis bei Erhöhung des Sauerstoffangebotes durch Applikation von Dobutamin weder bei Patienten mit normalem Plasmalaktat noch bei Patienten mit erhöhtem Plasmalaktat eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches [108].

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob bei Patienten im septischen Schock durch die Zufuhr von HTS/HAES der globale konvektive Sauerstofftransport zum Gewebe erhöht werden kann und ob gleichzeitig der globale Sauerstoffverbrauch zunimmt. Zum Vergleich soll bei einer Gruppe von Intensivpatienten ohne Sepsis das Verhalten der sauerstofftransportbezogenen Parameter nach Zufuhr der gleichen Dosis HTS/HAES ermittelt werden.

Zusammenfassend sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist bei Patienten im septischen Schock durch die Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) eine Zunahme des Sauerstoffangebotes möglich ?
2. Ist ein relevanter Anstieg des Sauerstoffverbrauches nachweisbar ?
3. Wie verhalten sich die sauerstofftransportbezogenen Parameter nach Zufuhr von HTS/HAES bei Intensivpatienten ohne Sepsis ?
4. Welchen Einfluß hat die Methode der VO_2 -Messung auf die Ergebnisse ?
5. Welche Aussagekraft haben die Blutlaktatspiegel hinsichtlich einer bestehenden Sauerstoffschuld ?
6. Wie wirkt sich die Zufuhr von HTS/HAES auf die Hämodynamik und auf den pulmonalen Gasaustausch der untersuchten Intensivpatienten aus ?
7. Welche Auswirkungen hat die Applikation von HTS/HAES auf den Elektrolythaushalt dieser Patienten ?
8. Welche unerwünschten Nebenwirkungen treten bei der Therapie mit HTS/HAES auf ?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden 41 Patienten der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin in Berlin untersucht. Die 18 weiblichen und 23 männlichen Patienten waren im Mittel $55,8 \pm 16$ Jahre alt.

Zur Sicherung der Diagnose des septischen Schocks wurde die Kombination von mindestens fünf der acht im folgenden genannten Kriterien herangezogen, der eine ausreichende Spezifität und Sensitivität zugeschrieben wird [16,123]:

1. Anhaltende arterielle Hypotension: Systolischer Blutdruck < 90 mm Hg, Zunahme der Blutdruckamplitude.
2. Hoher Volumenbedarf mit einer Flüssigkeitsretention $> 3 - 4$ l/24h (kolloidale Lösungen).
3. Systemischer peripherer Gefäßwiderstand < 700 dyn*sec*cm⁻⁵.
4. Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $< 35^{\circ}\text{C}$.
5. Leukozytose > 12 G/l mit Linksverschiebung im Differentialblutbild oder anfängliche Leukopenie < 4 G/l bei positiver Blutkultur oder eindeutig nachgewiesener Infektionsquelle.
6. Abfall der Thrombozyten $> 30\%$ innerhalb 24 Std. ohne Vorliegen einer Blutung.
7. Tachypnoe, Hyperventilation.
8. Bewußtseinsstörungen wie Unruhe, Verwirrtheit oder Vigilanzminderung .

Es wurden 21 Patienten mit septischem Schock und in einer Vergleichsgruppe 20 Patienten ohne Sepsis untersucht. Die Patienten der Vergleichsgruppe wiesen eine postoperativ aufgetretene respiratorische Insuffizienz (ARI) auf, deren Ursache eine Infektion (Pneumonie, Peritonitis) war. Die Indikation für die Beatmung wurde aufgrund der arteriellen Blutgasanalyse ($P_aO_2 < 60$ mm Hg bei einer F_iO_2 von 0,21; $S_aO_2 < 90$ %; $P_aCO_2 < 40$ mmHg) zusammen mit den klinischen Zeichen der respiratorischen Erschöpfung (Tachypnoe mit Atemfrequenzen > 25 /min, Dyspnoe) gestellt [138].

Differentialdiagnostisch waren ein akutes kardiales Lungenödem, eine akute Hypervolämie oder eine akut exazerbierte chronische Lungenerkrankung ausgeschlossen. Als Überlebende wurden die Patienten eingestuft, die nicht mehr intensivpflegebedürftig die Station verließen und alle Patienten, die dreißig Tage nach der Intervention noch lebten. Alle verstorbenen Patienten sind innerhalb dieser dreißig Tage auf der Intensivstation gestorben.

Die Tabellen A1 und A2 im Anhang geben Auskunft über Geschlecht, Alter sowie das Überleben, die Katecholamindosierungen und die Dosierung für HTS/HAES der untersuchten Patienten. Ferner sind die Werte für den Elebute-Stoner-Score und den APACHE II-Score dokumentiert.

Die Tabellen A3 und A4 dokumentieren die operativen und klinischen Diagnosen sowie postoperative Komplikationen für beide Patientenkollektive. In der Tabelle A3 sind die jeweiligen Sepsisfoci angegeben.

2.2 Untersuchungsablauf

Alle untersuchten Patienten benötigten ein hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalarterien-Einschwemmkatheter (Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter der Größe 7 Fr, Edwards Laboratories LA, USA). Es wurde der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) sowie kontinuierlich die pulmonalarteriellen Blutdrücke gemessen. Ferner erfolgte mit Hilfe des SAT II Oximeter Cardiac-Output-Computers (Edwards Laboratories LA, USA) die intermittierende Bestimmung des Herzzeitvolumens (CO) mittels Thermodilutionsmethode [47].

Die untersuchten Patienten beider Kollektive wurden vor Beginn der Untersuchung standardisiert hämodynamisch stabilisiert: Ziel war ein globales Sauerstoffangebot von ≥ 600 ml/min/m². Alle Patienten benötigten eine positiv inotrope Substanz. Es wurde Dobutamin in einer mittleren Dosis von $8,9 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ (minimal $2,1 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, maximal $16,6 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$) verabreicht. Kolloidales Volumen wurde solange zugeführt, bis das Herzminutenvolumen nicht weiter anstieg. Dies resultierte bei den mit PEEP (im Mittel $8,1 \pm 2,6$ cm H₂O) beatmeten Patienten in einem Anstieg des pulmonalkapillären Verschußdruckes auf 14 ± 3 mmHg.

Als nächste Zielgröße wurde ein mittlerer arterieller Blutdruck von ≥ 70 mmHg angestrebt, ohne einen potentiellen Volumenmangel zu maskieren. Dazu wurde in niedrigstmöglicher Dosis zusätzlich Noradrenalin appliziert (im Mittel $0,79 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, minimal $0,13 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, maximal $2,6 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$), bis der gewünschte mittlere Blutdruck erreicht wurde.

Alle Patienten waren mit konstanter F_iO₂ kontrolliert assistiert beatmet.

Um eine Beeinflussung des globalen Sauerstoffverbrauches durch motorische Unruhe, Wachheit oder Schmerz auszuschließen, waren die Patienten durch die kontinuierliche intravenöse Infusion von Fentanyl (im Mittel $0,11 \pm 0,04$ mg/Std.) und Dehydrobenzperidol (im Mittel $1,7 \pm 0,45$ mg/Std.) analgosediert.

Fieberanstiege und Kältezittern galten als Abbruchkriterium für die Untersuchung.

Über eine Teflonkanüle in der A. radialis erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der systemischen Blutdrücke (arterieller systolischer Druck: BPS; arterieller diastolischer Druck: BPD; mittlerer arterieller Druck: MAP). Als Druckwandler wurde das Modell 5265 039 der Firma Viggo-Spectramed, Bilthoven benutzt. Die Kalibrierung der Transducer erfolgte gegen Luft. Der Null-Referenzpunkt wurde in der mittleren Axillarlinie gewählt. Zusammen mit den gemessenen Drücken erfolgte die kontinuierliche Registrierung der EKG-Ableitung II (Elektrokardioskop).

Es wurde bei allen Patienten unter der Voraussetzung einer für mindestens 30 Minuten bestehenden hämodynamischen Stabilität ein vollständiges hämodynamisches Profil mit Berechnung des globalen Sauerstoffangebotes und -verbrauches erstellt und folgende Laborparameter bestimmt : PaO₂, pH, PaCO₂, Basenüberschuß, HbO₂, Hb sowie arterielles Plasmalaktat, arterielles Plasmanatrium und die arterielle Plasmaosmolalität.

Danach wurden zum bestehenden Katecholaminregime 2 - 4 ml/Kg Körpergewicht (KG) 7,5% NaCl (2400 mOsmol/l) (HTS) in 6% Hydroxyethylstärke (HAES) innerhalb von 15 Minuten infundiert. 36 Patienten erhielten 4 ml/Kg KG HTS/HAES, nur bei Patienten, die schon zu Beginn der Untersuchung einen PCWP > 17 mmHg hatten (n = 5), wurde die Dosis auf 2 ml/Kg KG reduziert, um der Gefahr der akuten Hypervolämie zu begegnen (Tab. 1 / 2).

Direkt nach Beendigung der 15-minütigen Infusion der hypertonen Kochsalzlösung sowie 30, 60 und 90 Minuten nach Infusionsende wurde jeweils ein weiteres vollständiges hämodynamisches Profil mit Berechnung des Sauerstoffangebotes und -verbrauches erstellt.

Das arterielle Plasmalaktat, Serum-Natrium und die arterielle Plasmaosmolalität wurden vor der Infusion sowie 90 Minuten nach Infusionsende bestimmt, das Serum-Natrium ein drittes Mal 24 Stunden nach Infusionsende.

2.2.1 Meßmethoden für die Hämodynamik

Die arteriellen Drücke wurden über die Teflonkanüle in der A. radialis kontinuierlich digital registriert, und zu den Meßzeitpunkten abgelesen. Die pulmonalen Drücke sowie der zentralvenöse Druck (ZVD) wurden kontinuierlich analog registriert und nach maximaler Skalenspreizung endexpiratorisch abgelesen.

Das Herzzeitvolumen wurde über den Pulmonalarterien-Katheter mit dem Cardiac-Output-Computer des SAT II Oximeters der Firma Edwards Laboratories LA, USA mittels Thermo-dilution [47] bestimmt. Für die Bolusinjektion, die endexpiratorisch ohne Unterbrechung der Beatmung erfolgte, wurde Natriumchloridlösung 0,9 % mit einer Temperatur zwischen 6°C und 12°C benutzt. Es erfolgten drei Messungen, aus denen der Mittelwert gebildet wurde, soweit die Differenz <10% war. [97,122]. Andernfalls wurde die Messung des Herzzeitvolumens wiederholt.

2.2.2 Bestimmungsmethoden für die laborchemischen Parameter

Es wurde zu jedem Meßzeitpunkt aus den entsprechenden Gefäßkathetern eine arterielle, eine zentralvenöse sowie eine gemischtvenöse Blutprobe in einer heparinisierten Spritze zur Bestimmung der Blutgaswerte entnommen. Die Kühlung der Proben erfolgte in Eiswasser. PaO₂, pH, PaCO₂ und der Basenüberschuß wurden mit dem ABL 2 der Firma Radiometer, Kopenhagen, analysiert. Die Proben aus der Pulmonalarterie wurden langsam gewonnen, um eine Beimischung von pulmonalkapillärem Blut zu vermeiden [114]. Sämtliche Blutgaswerte wurden anhand der jeweils über den Pulmonalarterienkatheter gemessenen Patiententemperatur korrigiert bestimmt [66].

Der Anteil des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins (HbO₂) und der Hämoglobingehalt (Hb) wurden photometrisch am Osm 3 Hemoximeter der Firma Radiometer, Kopenhagen, gemessen.

Es wurden zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (Messung 1) und bei der letzten Untersuchung, 90 Minuten nach Infusionsende der hypertonen Lösung (Messung 5), zwei arterielle Blutproben ebenfalls in heparinisierten Spritzen entnommen. Aus einer in Eiswasser gekühlten Blutprobe wurden die Plasmalaktatspiegel, aus einer ungekühlten Probe das Serum-Natrium sowie die Plasmaosmolalität bestimmt. Das arterielle Serum-Natrium wurde ein drittes Mal 24 Stunden nach dem Ende der Untersuchung bestimmt.

Das Laktat wurde mittels eines enzymatischen UV-Tests, Na⁺ durch Flammenphotometrie und die Osmolalität durch Gefrierpunkt-Erniedrigung bestimmt.

2.2.3 Berechnete Größen

Der Herzindex (HI) bezeichnet das auf die Körperoberfläche (KOF) des Patienten bezogene Herzminutenvolumen (HZV) :

$$HI = \frac{HZV}{KOF} \quad [l/min/m^2]$$

Für die Berechnung des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) wurde folgende Formel verwendet:

$$SVR = 79,9 * \frac{BPM - ZVD}{HZV} \quad [dyn*sec*cm^{-5}]$$

Die pulmonale veno-arterielle Beimischung wurde aus dem arteriellen Sauerstoffgehalt (C_aO_2), dem gemischtvenösen Sauerstoffgehalt (C_vO_2) und dem pulmonal-kapillären Sauerstoffgehalt (C_cO_2) bestimmt :

$$\text{pulmonale venoarterielle Beimischung} = \frac{Q_s}{Q_t} = \frac{C_cO_2 - C_aO_2}{C_cO_2 - C_vO_2}$$

2.2.4 Globalparameter des konvektiven Sauerstofftransportes

2.2.4.1 Globaler Sauerstoffverbrauch

Der globale Sauerstoffverbrauch (VO_2) wurde in dieser Studie, soweit die Voraussetzungen gegeben waren, parallel durch zwei Methoden bestimmt :

1. Berechnung aus der arterio-gemischtvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($C_{(a-v)}O_2$) und dem Herzindex (HI): cVO_2

$$cVO_2 = C_{(a-v)}O_2 * HI * 10 \quad [ml/min/m^2].$$

2. Bestimmung aus den Atemgasen ($F_iO_2 < 0.5$): mVO_2

Die Bestimmung aus den Atemgasen erfolgte mit dem Deltatrac[®] Metabolic Monitor MBM 100 der Firma DATEX (Hoyer, Bremen) [88]. Weyland et al. haben das Gerät validiert [134].

Bei diesem Gerät wird die vom Respirator kommende Expirationsluft in eine 4l Inhalt fassende Mischkammer geleitet, die ein homogenes Gemisch der ausgeatmeten O_2 - und CO_2 -Konzentrationen (FeO_2 und $FeCO_2$) enthält. Die die Mischkammer verlassende, ausgeatmete Luft wird mit Raumluft verdünnt, so daß der gesamt Flow (Q) eine bekannte Konstante ist. Durch das ständige Messen der CO_2 -Konzentration in diesem Gemisch mit konstantem Flow ergibt sich die CO_2 -Produktion, die folgendermaßen berechnet wird :

$$VCO_2 = Q * \Delta CO_2$$

$$VCO_2 = \frac{Q}{1 - FiO_2} * (FO_2 - FiO_2 * \Delta FCO_2)$$

wobei : ΔFCO_2 : Mittelwert von ($FCO_2^* - FiCO_2$) der letzten Minute
 FCO_2^* : CO_2 -Konzentration bei konstantem Flow
 FO_2 : O_2 -Konzentration bei konstantem Flow
 FiO_2 : inspiratorische O_2 -Konzentration.

In dieser Konfiguration ist die Luftflowmenge der Unterschied zwischen dem konstanten Flow und dem momentan ausgeatmeten Flowanteil (Peak). Überschreitet der Peak-Flow den konstanten Flow, wird die Richtung des Flows im Lufteinlaßschlauch umgedreht. Die Volumenreserve in den Schläuchen verhindert einen Verlust an expiratorischem Gas während des Peaks, so daß hohe Peakflows die gemessene CO_2 -Produktion nicht verfälschen. Unter Berücksichtigung der Haldan'schen Formel kann der Respiratorische Quotient (RQ) aus den Gaskonzentrationsanteilen allein berechnet werden :

$$RQ = \frac{VCO_2}{VO_2} = \frac{1 - FiO_2}{\frac{FiO_2 - FeO_2}{FeCO_2} - FiO_2}$$

wobei : F_{iO_2} : inspiratorische O_2 -Konzentration.
 F_{eO_2} : expiratorische O_2 -Konzentration.
 F_{eCO_2} : gemischte expiratorische CO_2 -Konzentration in der
 Mischkammer

Nach der Berechnung von V_{CO_2} und RQ aus den gemessenen Gasdaten ergibt sich der Sauerstoffverbrauch (\dot{V}_{O_2}) aus der Definition des Respiratorischen Quotienten.

$$\dot{V}_{O_2} = V_{CO_2} / RQ \quad [\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2].$$

Die Atemzugvolumina waren wegen der standardisierten tiefen Analgosedierung konstant, es wurde nur im kontrollierten Beatmungsmodus bei konstanter F_{iO_2} (< 0,5) gemessen. Vor jeder neuen Messung erfolgte eine automatische Kalibration des Gerätes.

2.2.4.2 Globales Sauerstoffangebot

Das globale Sauerstoffangebot ($\dot{D}O_2$) wird bestimmt aus dem arteriellen Sauerstoffgehalt (C_{aO_2}) und dem Herzindex (HI):

$$\dot{D}O_2 = C_{aO_2} * HI * 10 \quad [\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2].$$

2.2.4.3 Globale Sauerstoffextraktionsrate

Die globale Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) wird bestimmt aus dem Quotienten aus Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und Sauerstoffangebot ($\dot{D}O_2$):

$$O_2ER = 100 * \dot{V}O_2 / \dot{D}O_2 \quad [\%].$$

2.2.5 Statistik

Die Datenverarbeitung erfolgte am Personal Computer mit Unterstützung durch die Softwarepakete dBase[®] III / IV (Fa. Ashton Tate). Die Auswertungen und statistischen Tests wurden mit der PC-Version 3.0 des "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS/PC⁺) [10,21,22,95] durchgeführt.

Es wurden für statistische Analysen nicht-parametrische Tests verwendet. Für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, für unverbundene Stichproben der U-Test nach Mann-Whitney benutzt. Um die Zahl der durchzuführenden Vergleiche auf ein Minimum zu beschränken, wurde vor der Durchführung einzelner Paarvergleiche gruppenweise eine nichtparametrische Varianzanalyse durchgeführt: Für verbundene Stichproben der Friedman-Test und für unverbundene Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis. Erst bei Vorliegen signifikanter Stichprobenunterschiede wurden die einzelnen Mittelwerte paarweise verglichen. [140]

Für den Vergleich der Scores wurde nach dem Nachweis der Normalverteilung durch den Kolmogoroff-Smirnov-Test eine Varianzanalyse auf 5%-Niveau mit einem multiplen Vergleichstest nach Student-Newman-Keuls durchgeführt [21].

3 Ergebnisse

3.1 Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf das Sauerstoffangebot und den Sauerstoffverbrauch

3.1.1 Patienten mit septischem Schock

Von den insgesamt 41 untersuchten Patienten hatten 21 Patienten einen septischen Schock. Bei diesen Patienten steigt das Sauerstoffangebot (DO_2) um 14% von 728 ± 191 ml/min/m² auf 833 ± 209 ml/min/m² signifikant an ($p < 0,001$) (Abb.1). Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) bestimmt aus dem Herzindex und der $C_{(a-v)}O_2$ steigt signifikant um 7 % von 154 ± 14 ml/min/m² auf 165 ± 24 ml/min/m² an ($p < 0,05$)(Abb.1).

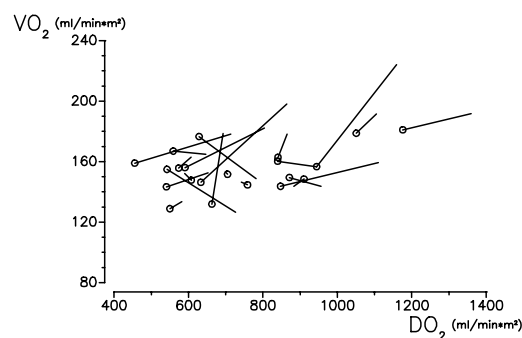


Abb. 1: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus dem Produkt aus $C_{(a-v)}O_2$ und dem Herzindex bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) bei 20 **Patienten mit septischem Schock**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (○) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Der bei 12 Patienten gleichzeitig aus den Atemgasen bestimmte VO_2 steigt um 4,1% insignifikant von 170 ± 40 auf 177 ± 45 ml/min/m² an (Abb. 2).

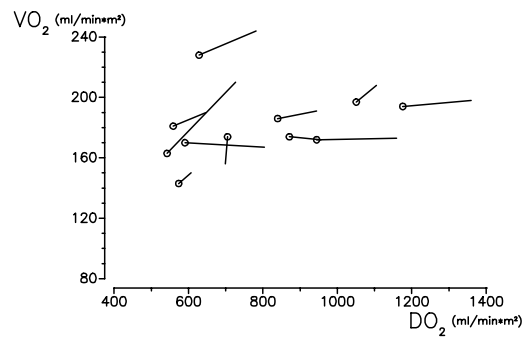


Abb. 2: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus den Atemgasen bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) bei den 12 **Patienten mit septischem Schock**, bei denen eine solche Bestimmung möglich war. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (\circ) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) sinkt insignifikant um 8,1 % von $22,4 \pm 5,4$ % auf $20,6 \pm 4,1$ % (Abb. 3).

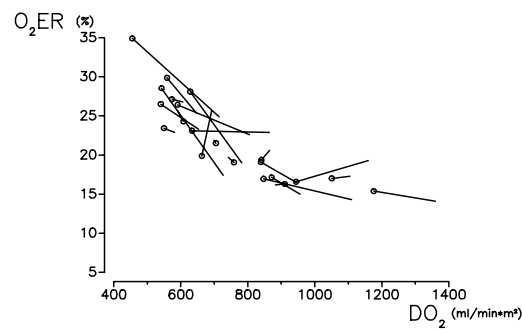


Abb. 3: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) bei 20 **Patienten mit septischem Schock**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (\circ) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Die Änderungen der globalen Parameter des konvektiven Sauerstofftransportes sind nur kurzzeitig nachweisbar. Das DO_2 ist 30 Minuten nach Applikation der Lösung gegenüber dem Ausgangswert signifikant höher ($p < 0,01$). 60 Minuten nach der Applikation ist kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert mehr nachweisbar (Abb. 4).

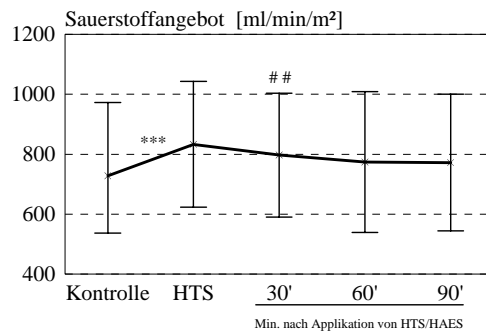


Abb. 4: Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei 21 Patienten mit septischem Schock (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ## = $p < 0,01$ vs. Kontrolle)

Der aus dem Herzindex und der $C_{(a-v)}O_2$ bestimmte Sauerstoffverbrauch ist 30 Minuten nach Applikation der Lösung gegenüber dem Ausgangswert signifikant höher ($p < 0,05$). 60 Minuten nach der Applikation ist kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert mehr nachweisbar (Abb. 5).

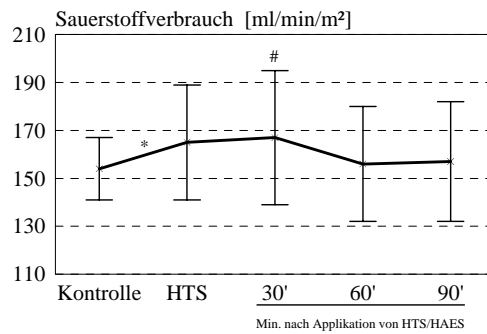


Abb. 5: Änderungen des aus dem Produkt aus $C_{(a-v)}O_2$ und dem Herzindex bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei 21 **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen, und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$, vs. Vorwert; # = $p < 0,05$ vs. Kontrolle)

Der aus den Atemgasen bestimmte Sauerstoffverbrauch ändert sich insignifikant (Abb. 6).

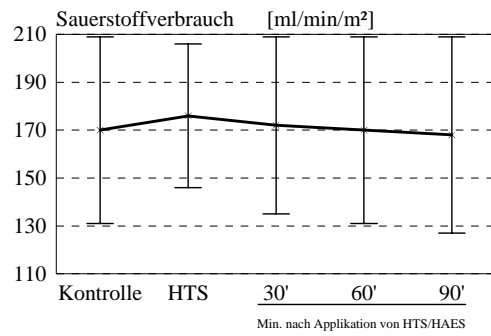


Abb. 6: Änderungen des aus den Atemgasen bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den 12 **Patienten mit septischem Schock**, bei denen eine solche Bestimmung möglich war (Mittelwerte und Standardabweichungen).

3.1.2 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz

In der Vergleichsgruppe der Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz ($n = 20$) kommt es nach Applikation von HTS/HAES zu einem signifikanten Anstieg des Sauerstoffangebotes um 20 % von 748 ± 267 ml/min/m² auf 901 ± 233 ml/min/m² ($p < 0,001$). Der aus dem Produkt von HI und $C_{(a-v)}O_2$ bestimmte VO_2 steigt signifikant um 11 % von 149 ± 28 ml/min/m² auf 166 ± 30 ml/min/m² an ($p < 0,001$) (Abb. 7).

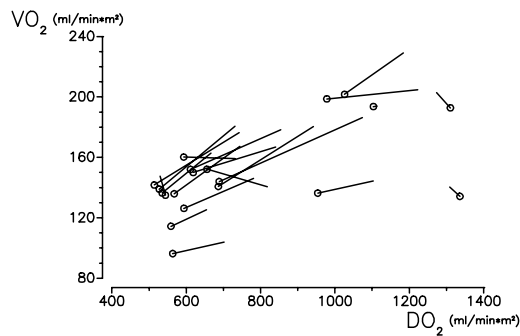


Abb. 7: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus dem Produkt aus $C_{(a-v)}O_2$ und dem Herzindex bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) bei 21 **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (○) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Das bei 14 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz aus den Atemgasen bestimmte VO_2 ändert sich insignifikant (von 157 ± 20 auf 159 ± 20 ml/min/m²) (Abb. 8).

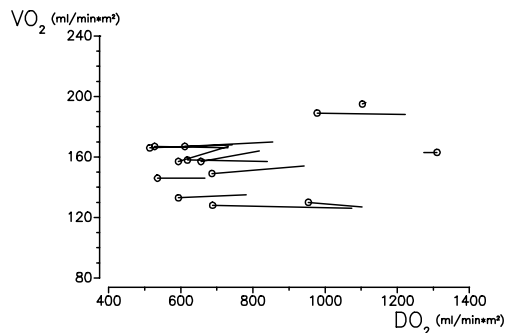


Abb. 8: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus den Atemgasen bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) bei den 14 **Patienten, mit kardiorespiratorischer Insuffizienz**, bei denen eine solche Bestimmung möglich war. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (○) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Die O_2 -Extraktionsrate sinkt signifikant um 8,9 % von $21,2 \pm 4,6$ auf $19,3 \pm 4,2$ % ab ($p < 0,01$) (Abb. 9).

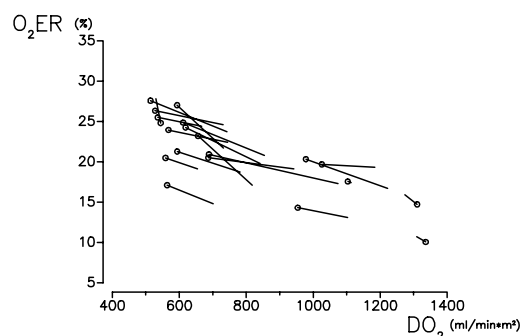


Abb. 9: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) bei 21 **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (○) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Auch in der Vergleichsgruppe ist die Auswirkung der hypertonen Lösung auf die sauerstofftransportbezogenen Größen nur kurzzeitig nachweisbar. Das DO_2 ist 30 Minuten nach der Applikation gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($p < 0,01$).

60 Minuten nach Applikation ist kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (Abb. 10).

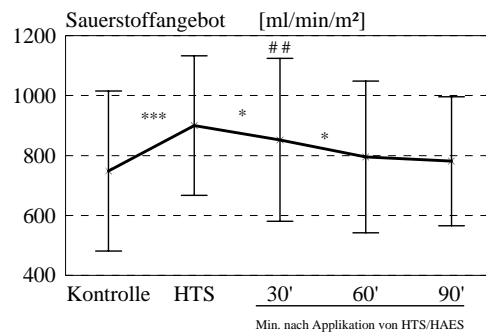


Abb. 10: Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei 20 **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ## = $p < 0,01$ vs. Kontrolle)

Für den aus dem HI und der $C_{(a-v)}O_2$ bestimmten VO_2 ist schon 30 Minuten nach der Applikation bezüglich der Kontrollmessung kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (Abb. 11).

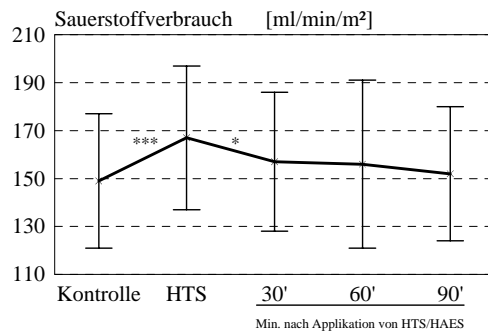


Abb. 11: Änderungen des aus dem Produkt aus $C_{(a-v)}O_2$ und dem Herzindex bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei 20 **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert)

Der aus den Atemgasen bestimmte Sauerstoffverbrauch ändert sich nicht signifikant (Abb. 12).

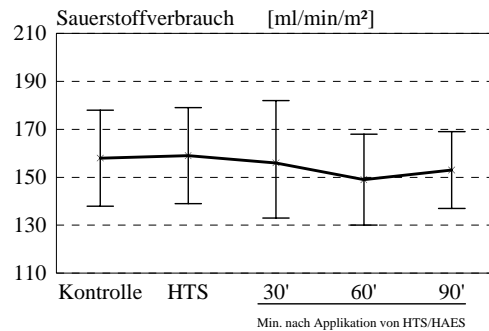


Abb. 12: Änderungen des aus den Atemgasen bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei 14 **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz**, bei denen eine solche Bestimmung möglich war (Mittelwerte und Standardabweichungen).

3.1.3 Gesamtkollektiv (Patienten mit septischem Schock und Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz)

Die Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen der Patienten mit septischem Schock und der Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz sowie den Patienten, die ihre Erkrankung überlebten und denen, die im weiteren Verlauf verstarben sind gering und erreichen kein Signifikanzniveau. Im Gesamtkollektiv der 41 Intensivpatienten steigt das initiale Sauerstoffangebot von 738 ± 228 ml/min/m² nach Addition von HTS / HAES signifikant um 17 % auf 866 ± 222 ml/min/m² an ($p < 0,001$)(Abb. 13). Gleichzeitig steigt der aus dem Herzzeitvolumen und der $C_{(a-v)}O_2$ bestimmte Sauerstoffverbrauch signifikant um 10% von 151 ± 22 ml/min/m² auf 166 ± 27 ml/min/m² an ($p < 0,001$) (Abb. 13).

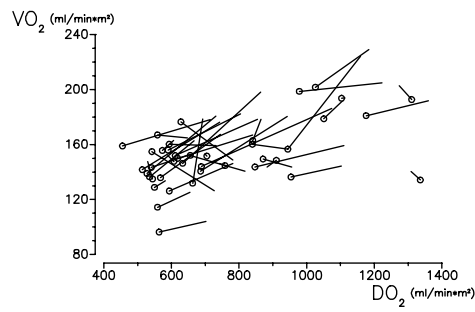


Abb. 13: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus dem Produkt aus $C_{(a-v)}O_2$ und dem Herzindex bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) im **Gesamtkollektiv**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (\circ) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Der bei insgesamt 26 Patienten simultan aus den Atemgasen bestimmte VO_2 steigt im Gesamtmittel signifikant um 2,5% von 163 ± 31 auf 167 ± 35 ml/min/m² an ($p < 0,05$) (Abb. 14).

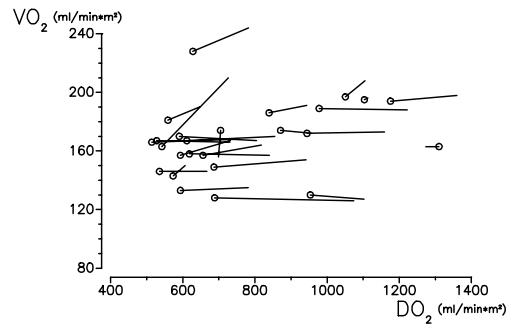


Abb. 14: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus den Atemgasen bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) bei den 26 **Patienten, bei denen eine solche Bestimmung möglich war**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (\circ) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Die globale Sauerstoffextraktionsrate sinkt um 8,6 % von $21,8 \pm 5,0$ % auf $19,9 \pm 4,1$ % signifikant ab ($p < 0,05$)(Abb. 15).

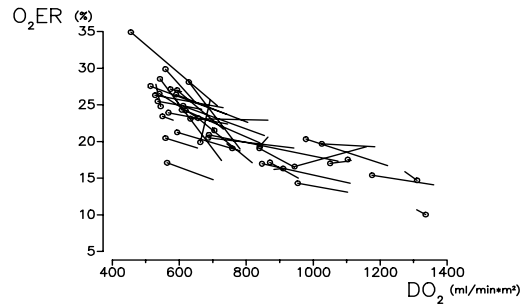


Abb. 15: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und der Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) im **Gesamtkollektiv**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (\circ) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Das DO_2 ist im Gesamtmittel 90 Minuten nach Applikation der hypertonen Lösung gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($p < 0,05$)(Abb. 16).

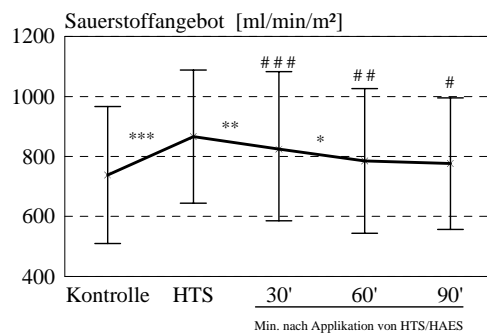


Abb. 16: Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** von 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle)

Der aus dem Herzindex und der $C_{(a-v)}O_2$ bestimmte Sauerstoffverbrauch ist 30 Minuten nach Infusion von HTS/HAES signifikant gegenüber der Kontrollmessung erhöht ($p < 0,01$), 60 Minuten nach der Infusion ist kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (Abb. 17).

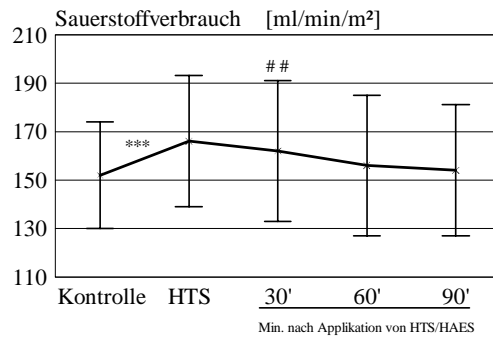


Abb. 17: Änderungen des aus dem Produkt aus $C_{(a-v)}O_2$ und dem Herzindex bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** von 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = p < 0,001 vs. Vorwert; ## = p < 0,01; vs. Kontrolle)

Der aus den Atemgasen ermittelte VO_2 zeigt bereits 30 Minuten nach der Infusion keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Kontrollmessung (Abb. 18).

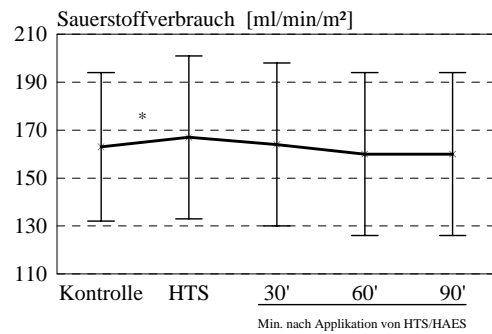


Abb. 18: Änderungen des aus den Atemgasen bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** von 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = p < 0,05 vs. Vorwert)

3.1.4 Gesamtkollektiv (Patienten mit septischem Schock und Patienten mit kardi-respiratorischer Insuffizienz) stratifiziert nach Patienten, die ihre Erkrankung überlebten und Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben

Das globale Sauerstoffangebot ist zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung für die 17 Patienten, die überlebten, gleich hoch wie bei den 24 Patienten, die ihre Erkrankung nicht überlebten. Es besteht kein signifikanter Unterschied im Anstieg des Sauerstoffangebotes zwischen den Überlebenden und den Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben. Der Anstieg des Sauerstoffverbrauches ist bei beiden Bestimmungsmethoden gering und ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die globale Sauerstoffextraktionsrate fällt in beiden Gruppen, ohne daß zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht.

Das DO_2 steigt bei den Patienten, die ihre Erkrankung überlebten, um 20,4% von 728 ml/min/m² auf 877 ml/min/m² an ($p < 0,01$), der aus dem Produkt von HI und $C_{(a-v)}O_2$ bestimmte globale Sauerstoffverbrauch steigt um 13,3% von 150 ml/min/m² auf 170 ml/min/m² an ($p < 0,05$)(Abb. 19).

Die O_2ER fällt um 9,2% von 21,5% auf 19,7% ab ($p < 0,05$).

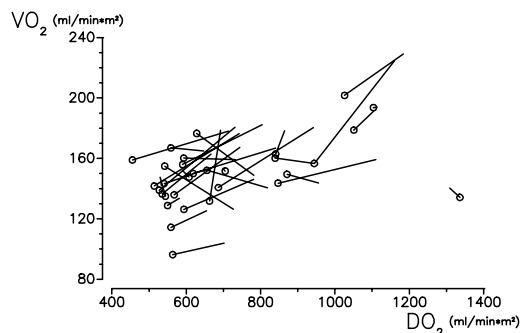


Abb. 19: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus dem Produkt von HI und $C_{(a-v)}O_2$ bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) bei den 31 **Patienten, die ihre Erkrankung überlebten**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (○) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

Das DO_2 der Patienten, die verstarben, steigt um 15,1% von 744 ml/min/m² auf 857 ml/min/m² an ($p < 0,01$), der aus dem Produkt von HI und $C_{(a-v)}O_2$ bestimmte VO_2 um 7,2% (von 152 ml/min/m² auf 163 ml/min/m²) (Abb. 20).

Die globale Sauerstoffextraktionsrate fällt um 8,3 % von 22,3 % auf 20,3 % ab ($p < 0,05$).

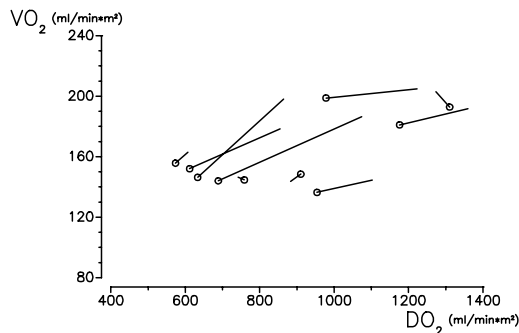


Abb. 20: Einzeldarstellung der Änderungen des Sauerstoffangebotes (DO_2) und des aus dem Produkt von HI und $C_{(a-v)}O_2$ bestimmten Sauerstoffverbrauches (VO_2) bei den 10 **Patienten, die ihre Erkrankung nicht überlebten**. Dargestellt sind die Werte zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (\circ) und die Werte direkt nach Applikation von HTS/HAES.

3.1.5 Zusammenfassung der Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die sauerstofftransportbezogenen Parameter DO_2 und VO_2

Durch die Applikation von HTS/HAES läßt sich bei den untersuchten Patienten das globale Sauerstoffangebot um 14-20 % steigern, was mit einem Anstieg des aus dem Herzzeitvolumen und der $C_{(a-v)}O_2$ bestimmten globalen Sauerstoffverbrauches von 7-11 % verbunden ist. Der aus den Atemgasen bestimmte Sauerstoffverbrauch steigt deutlich weniger um 1,3-4,1% an.

Es kommt zu einer Abnahme der globalen Sauerstoffextraktionsrate um 8,6-9,2 %. Der Unterschied in der DO_2 -Zunahme und der VO_2 -Zunahme zwischen den Gruppen der Patienten mit septischem Schock und der Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz sowie zwischen den Gruppen der Patienten, die ihre Erkrankung überlebten und den Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben, ist nicht signifikant.

Die Veränderungen der Parameter des konvektiven Sauerstofftransportes sind nur kurzfristig nachweisbar: 60 bis 90 Minuten nach Applikation von HTS/HAES sind die Parameter nahezu auf ihrem Ausgangsniveau.

3.2 Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die Hämodynamik und den pulmonalen Gasaustausch

3.2.1 Patienten mit septischem Schock

3.2.1.1 Hämodynamik

Bei den 21 Patienten mit septischem Schock steigt die Herzfrequenz signifikant von initial 114 ± 18 Schläge/Min. um 4,3% auf 119 ± 17 Schläge/Min. an ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf bleibt die Herzfrequenz stabil bei Werten zwischen 116 und 118 Schläge/Min. (Abb. 21).

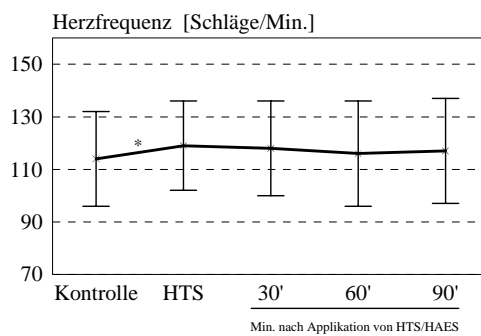


Abb. 21: Änderungen der Herzfrequenz vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$ vs. Vorwert).

Der arterielle Mitteldruck (MAP) steigt signifikant um 5,1 % von 78 ± 12 auf 82 ± 14 mmHg an ($p < 0,05$) (Abb. 22).

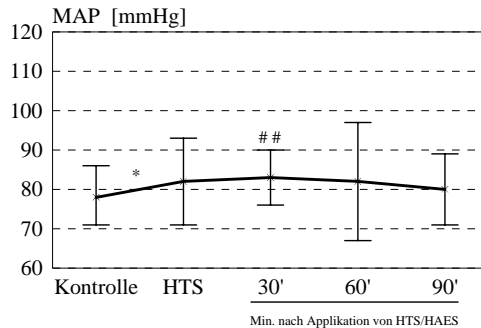


Abb. 22: Änderungen des arteriellen Mitteldruckes (MAP) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$ vs. Vorwert; ## = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der pulmonalkapilläre Verschußdruck (PCWP) steigt um 64% von 14 ± 3 auf 23 ± 3 mmHg an ($p < 0,001$). Danach fällt der PCWP signifikant auf 18 ± 4 mmHg ab ($p < 0,001$), dieser dritte Meßwert ist gegenüber der Ausgangsmessung signifikant höher ($p < 0,001$). Im weiteren Verlauf fällt der PCWP insignifikant auf 17 ± 4 nach 60 bzw. 16 ± 3 mmHg nach 90 Minuten ab. Der PCWP erreicht sein Ausgangsniveau innerhalb der Meßperiode nicht und bleibt gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($p < 0,05$)(Abb. 23).

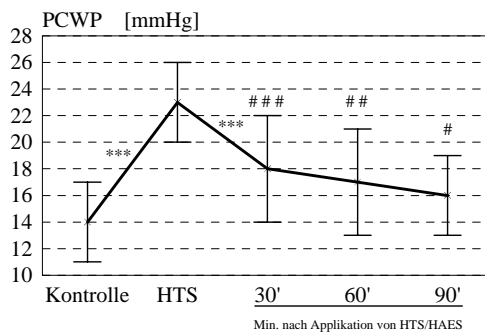


Abb. 23: Änderungen des pulmonalkapillären Verschußdruckes (PCWP) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAPM) steigt signifikant um 19,2% von $29,4 \pm 5,6$ auf $36,4 \pm 4,9$ mmHg an ($p < 0,001$). 30 Minuten nach Beendigung der Infusion fällt der PAPM signifikant um 8,9% auf $33,4 \pm 5,9$ mmHg ab ($p < 0,05$), bleibt aber bezüglich des Kontrollwertes noch signifikant erhöht ($p < 0,001$). 60 Minuten nach Infusionsende fällt der PAPM signifikant um 8,1% auf $30,9 \pm 6,1$ mmHg ab ($p < 0,01$) und erreicht damit fast sein Ausgangsniveau (Abb. 24).

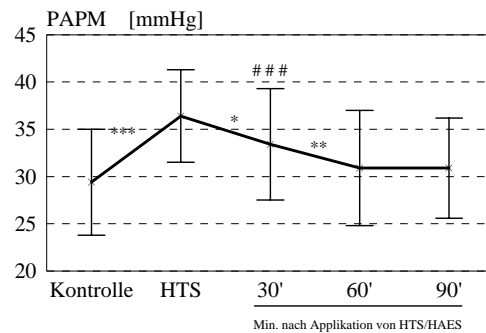


Abb. 24: Änderungen des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAPM) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der Herzindex (HI) steigt um 28,5% von $4,9 \pm 1,2$ l/min/m² auf $6,3 \pm 1,3$ l/min/m² signifikant an ($p < 0,001$). Nach Ablauf von 30 Minuten sinkt er um 7 % signifikant auf $5,6 \pm 1,2$ l/min/m² ($p < 0,01$), danach treten keine bezüglich des vorausgehenden Meßwertes signifikanten Änderungen auf, die Meßwerte bleiben gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($p < 0,01$) (Abb. 25).

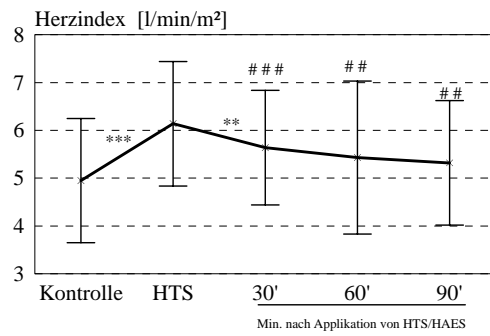


Abb. 25 : Änderungen des Herzindex vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der periphere systemische Gefäßwiderstand (SVR) fällt signifikant um 22% von 625 ± 178 auf 486 ± 156 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ($p < 0,001$). Nach 30 Minuten steigt er bezüglich des vorausgehenden Meßwertes signifikant um 15% auf 562 ± 169 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ an ($p < 0,01$). Während der nächsten beiden Messungen steigt der SVR bezüglich des jeweils vorausgehenden Meßwertes insignifikant weiter auf 591 ± 190 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ an und erreicht damit wieder sein Ausgangsniveau. Die Werte 30 und 60 Minuten nach Applikation von HTS/HAES sind gegenüber dem Ausgangswert signifikant niedriger, der Wert 90 Minuten nach Applikation ist von dem Kontrollwert nicht mehr signifikant verschieden (Abb. 26).

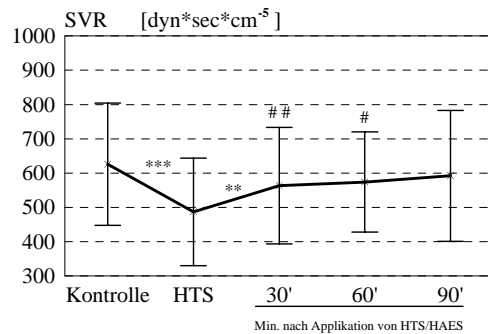


Abb. 26 : Änderungen des peripheren systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) vor und nach Zufuhr von HTS/HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$ vs. Kontrolle).

3.2.1.2 Pulmonaler Gasaustausch

Die pulmonale veno-arterielle Beimischung ist bei den Patienten mit septischem Schock schon zu Beginn der Messung mit einem Wert von $14,0 \pm 8,1$ leicht erhöht und steigt signifikant um 15% auf $16,1 \pm 9,6$ % an ($p < 0,01$). Die Werte 30 und 60 Minuten nach Applikation von HTS/HAES sind gegenüber dem Kontrollwert signifikant erhöht ($p < 0,05$), der Wert 90 Minuten nach Applikation ist nahezu auf dem Ausgangsniveau (Abb. 27).

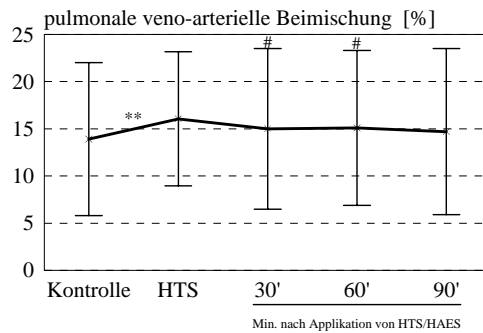


Abb. 27 : Änderungen der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: ** = $p < 0,01$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, vs. Kontrolle).

Der P_aO_2 nimmt 30 Minuten nach Applikation von HTS/HAES gegenüber dem Kontrollwert insignifikant ab (2,8 %) (Abb. 28).

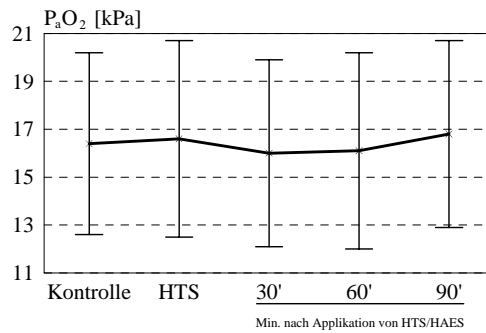


Abb. 28 : Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (P_aO_2) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit septischem Schock** (Mittelwerte und Standardabweichungen).

3.2.2 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz

3.2.2.1 Hämodynamik

Die Herzfrequenz ändert sich bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz insignifikant gering (Abb. 29).

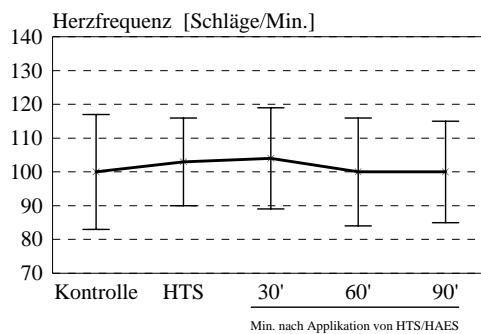


Abb. 29: Änderungen der Herzfrequenz vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte und Standardabweichungen).

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) fällt bei diesen Patienten insignifikant um 2,2% von 91 auf 89 mmHg (Abb. 30), im weiteren Verlauf ändert sich der MAP nur geringfügig.

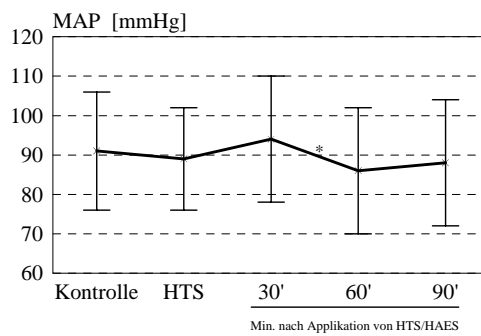


Abb. 30: Änderungen des arteriellen Mitteldruckes (MAP) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$ vs. Vorwert).

Der PCWP steigt bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz um 54% von 13 ± 3 auf 20 ± 5 mmHg signifikant an ($p < 0,001$). 30 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von HTS/HAES fällt der PCWP signifikant gegenüber dem vorigen Meßwert um 25% auf 16 ± 4 mmHg ab ($p < 0,001$). 60 Minuten nach der Infusion fällt der PCWP um weitere 12,5% gegenüber dem Vorwert insignifikant ab. Gegenüber dem Ausgangswert ist der PCWP in dieser Gruppe nur 30 Minuten nach erfolgter Infusion der hypertonen Lösung signifikant erhöht ($p < 0,001$). 60 Minuten nach der Infusion ist keine in Bezug auf den Kontrollwert signifikante Erhöhung mehr nachweisbar (Abb. 31).

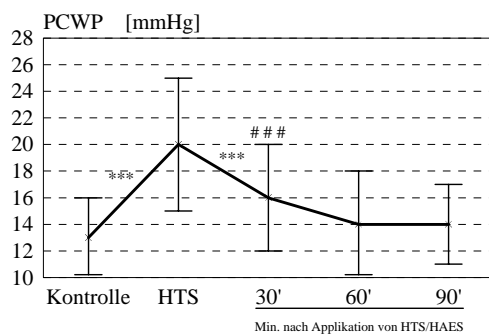


Abb. 31: Änderungen des pulmonalkapillären Verschußdruckes (PCWP) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAPM) steigt signifikant um 20,9% von $23,8 \pm 4,9$ auf $30,1 \pm 5,8$ mmHg an ($p < 0,001$). 30 Minuten nach Beendigung der Infusion fällt der PAPM signifikant um 14,4% auf $26,3 \pm 6,2$ mmHg ab ($p < 0,01$), bleibt aber bezüglich des Kontrollwertes noch signifikant erhöht ($p < 0,05$). 60 Minuten nach Infusionsende fällt der PAPM insignifikant um 4,4% auf 25,2 mmHg (Abb. 32).

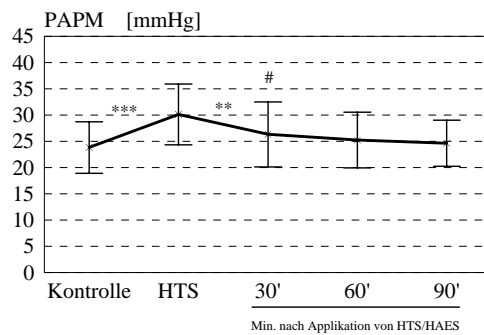


Abb. 32: Änderungen des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAPM) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei den **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$ vs. Kontrolle).

Der Herzindex (HI) steigt von initial $4,9 \pm 1,6$ l/min/m² um 30 % signifikant auf $6,4 \pm 1,6$ l/min/m² an ($p < 0,001$). 30 Minuten nach der Infusion von HTS / HAES sinkt der HI signifikant gegenüber dem vorigen Meßwert auf $5,8 \pm 1,7$ l/min/m² ab ($p < 0,001$), 60 und 90 Minuten nach der Applikation sinkt der Herzindex signifikant gegenüber dem jeweils vorigen Meßwert auf Werte von $5,5 \pm 1,7$ bzw. $5,2 \pm 1,3$ l/min/m² ab ($p < 0,05$). Der Herzindex erreicht sein Ausgangsniveau innerhalb der Meßperiode nicht und bleibt gegenüber dem Ausgangswert bis 90 Minuten nach Infusion der Lösung signifikant erhöht ($p < 0,01$) (Abb. 33).

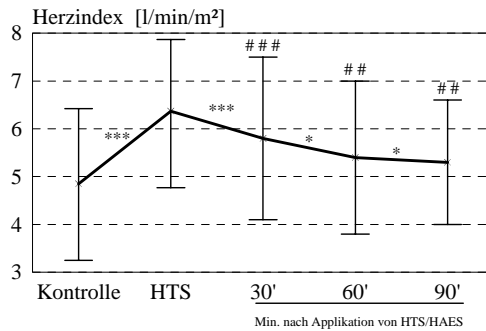


Abb. 33: Änderungen des Herzindex vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,01$, # # # = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der periphere systemische Gefäßwiderstand (SVR) fällt nach Applikation von HTS/HAES signifikant um 31% von 737 ± 220 auf 503 ± 137 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ab ($p < 0,001$). Nach 30 Minuten steigt der SVR signifikant gegenüber dem Vorwert um 23% auf 623 ± 194 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ an ($p < 0,001$). Während der nächsten beiden Messungen steigt der SVR gegenüber dem Vorwert insignifikant weiter auf 645 ± 186 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ an und bleibt 90 Minuten nach der Infusion der hypertonen Lösung gegenüber dem Ausgangswert signifikant niedriger ($p < 0,01$) (Abb. 34).

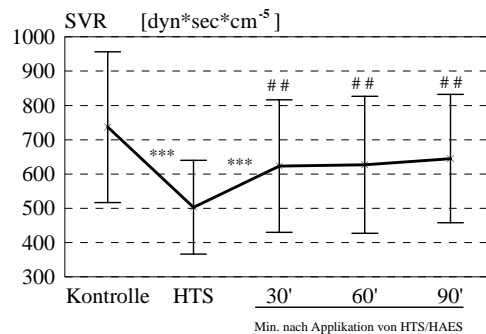


Abb. 34 : Änderungen des peripheren systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) vor und nach Zufuhr von HTS/HAES bei **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ## = $p < 0,01$ vs. Kontrolle).

3.2.2.2 Pulmonaler Gasaustausch

Die pulmonale veno-arterielle Beimischung steigt bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz signifikant um 21,5% von $8,8 \pm 4,3\%$ auf $10,7 \pm 4,9\%$ an ($p < 0,001$). Der weitere Anstieg nach 30 Minuten auf $1,7 \pm 4,8\%$ ist gegenüber dem Vorwert insignifikant, was auch für das Abfallen nach 60 und 90 Minuten auf $10,6 \pm 3,7\%$ bzw. $10,3 \pm 4,3\%$ gilt. Gegenüber dem Ausgangswert bleibt die pulmonale veno-arterielle Beimischung während der gesamten Meßperiode signifikant erhöht. Auch 90 Minuten nach der Infusion von HTS / HAES ist der Unterschied zur Kontrollmessung signifikant ($p < 0,05$)(Abb. 35).

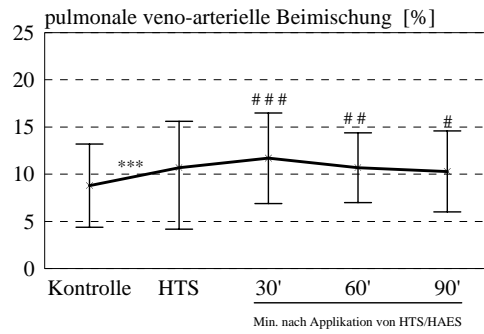


Abb. 35: Änderungen der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle)

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) bleibt bis 30 Minuten nach Applikation von HTS/HAES konstant und fällt dann signifikant um 12,5% von $16,9 \pm 3$ auf $14,4 \pm 2$ kPa ab ($p < 0,001$). 60 und 90 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von HTS/HAES steigt der P_{aO_2} insignifikant bezüglich des Vorwertes auf $15,1 \pm 2,4$ bzw. $15,8 \pm 2,4$ kPa an. Bezüglich des Ausgangswertes ist der P_{aO_2} 60 Minuten nach der Infusion der hypertonen Lösung noch erniedrigt ($p < 0,05$), 90 Minuten nach der Infusion ist kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (Abb. 36).

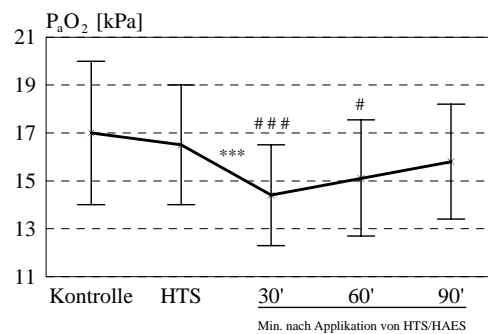


Abb. 36: Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (P_{aO_2}) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES bei **Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

3.2.3 Gesamtkollektiv (Patienten mit septischem Schock und Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz)

3.2.3.1 Hämodynamik

Die Herzfrequenz steigt im Gesamtmittel nach Addition von HTS / HAES signifikant um 3,7 % von 107 ± 19 auf 111 ± 17 Schläge/Min. an ($p < 0,01$), bleibt nach 30 Minuten um diese 3,7% gegenüber dem Kontrollwert erhöht und fällt 60 Minuten nach Applikation der hypertonen Lösung dem Vorwert gegenüber signifikant auf den Ausgangswert ab ($p < 0,05$). 30 Minuten nach der Applikation der hypertonen Lösung ist die Herzfrequenz gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($p < 0,01$). 60 Minuten nach der Applikation ist der Unterschied bezüglich der Kontrollmessung nicht mehr signifikant (Abb. 37).

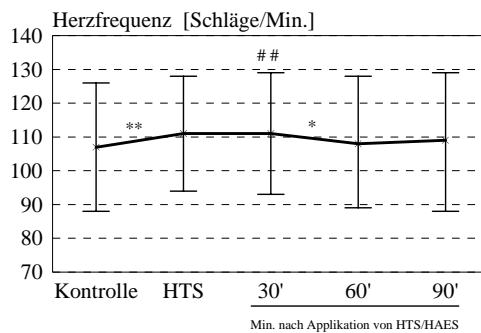


Abb. 37: Änderungen der Herzfrequenz nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** der 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, vs. Vorwert; ## = $p < 0,01$ vs. Kontrolle).

Der arterielle Mitteldruck (MAP) steigt insignifikant um 2,4% von 84 auf 86 mmHg an und verändert sich im Laufe der nächsten Messungen nur gering (Abb. 38).

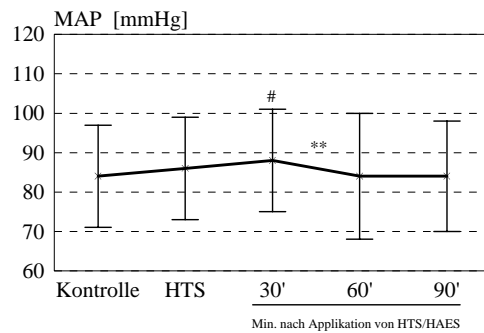


Abb. 38: Änderungen des arteriellen Mitteldruckes (MAP) nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** der 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: * = $p < 0,05$ vs. Vorwert; ** = $p < 0,01$ vs. Kontrolle).

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruckes (PCWP) steigt nach Applikation von HTS/HAES um 59 % signifikant von 14 ± 3 auf 22 ± 4 mmHg an ($p < 0,001$). 30 Minuten nach Applikation der Lösung sinkt der PCWP signifikant bezüglich des Vorwertes um 23 % auf 17 ± 4 mmHg ab ($p < 0,001$). 60 Minuten nach Beendigung der Infusion fällt der PCWP signifikant bezüglich des Vorwertes auf 15 ± 4 mmHg ab ($p < 0,01$) und hält sich bis zum Ende der Messung auf diesem Niveau. Bezüglich der Kontrollmessung bleibt der PCWP 90 Minuten nach der Infusion von HTS/HAES signifikant erhöht ($p < 0,01$)(Abb. 39).

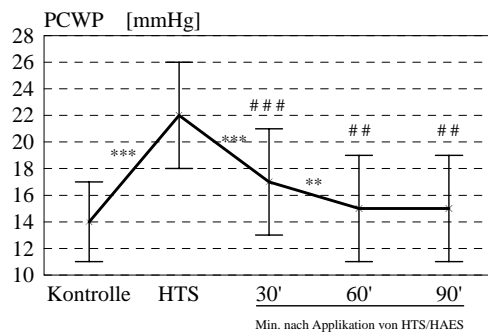


Abb. 39: Änderungen des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP) nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** der 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAPM) steigt signifikant um 20,1% von $26,6 \pm 5,9$ auf $33,3 \pm 6,2$ mmHg an ($p < 0,001$). 30 Minuten nach Beendigung der Infusion fällt der PAPM signifikant um 11,4 % auf $29,9 \pm 7,0$ mmHg ab ($p < 0,001$), bleibt aber bezüglich des Kontrollwertes noch signifikant erhöht ($p < 0,001$). 60 Minuten nach Infusionsende fällt der PAPM signifikant um 6,4% auf $28,1 \pm 6,4$ mmHg ab ($p < 0,001$) und erreicht damit fast sein Ausgangsniveau (Abb. 40).

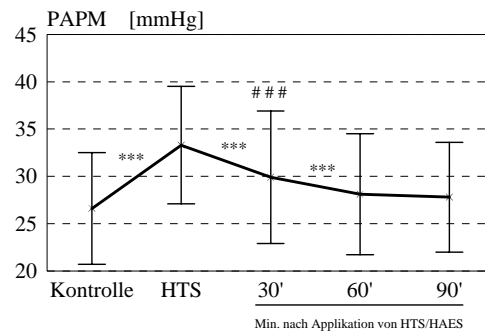


Abb. 40: Änderungen des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAPM) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES im Gesamtkollektiv der 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der Herzindex steigt nach Zufuhr von HTS / HAES signifikant um 28 % an (von $4,9 \pm 1,4$ auf $6,3 \pm 1,4$ l/min/m²) ($p < 0,001$) und fällt 30 Minuten nach Applikation gegenüber dem Vorwert signifikant um 9.5% auf $5,7 \pm 1,5$ l/min/m² ab ($p < 0,001$). Das weitere Abfallen auf $5,4 \pm 1,5$ und $5,2 \pm 1,3$ ist ebenfalls gegenüber dem jeweiligen Vorwert signifikant ($p < 0,01$). Gegenüber dem Ausgangswert bleibt der HI bis 90 Minuten nach Infusion der hypertonen Lösung signifikant erhöht ($p < 0,001$) (Abb. 41).

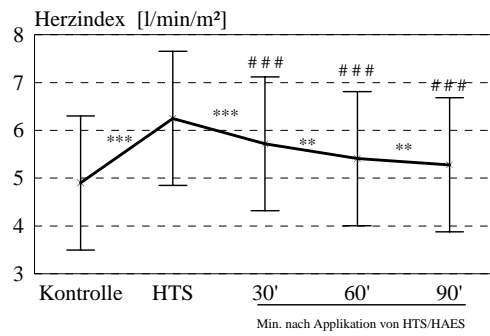


Abb. 41: Änderungen des Herzindex vor und nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** der 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der periphere systemische Gefäßwiderstand (SVR) fällt signifikant um 27% von 680 ± 205 auf 494 ± 145 dyn*sec*cm⁻⁵ ab ($p < 0,001$). Nach 30 Minuten steigt er gegenüber dem Vorwert signifikant um 23% auf 592 ± 181 dyn*sec*cm⁻⁵ an ($p < 0,001$). Während der nächsten beiden Messungen steigt der SVR dem Vorwert gegenüber insignifikant auf 617 ± 188 dyn*sec*cm⁻⁵ an ($p > 0,05$). Gegenüber der Kontrollmessung bleibt der SVR bis 90 Minuten nach Infusion der hypertonen Lösung signifikant erhöht ($p < 0,05$)(Abb. 42)

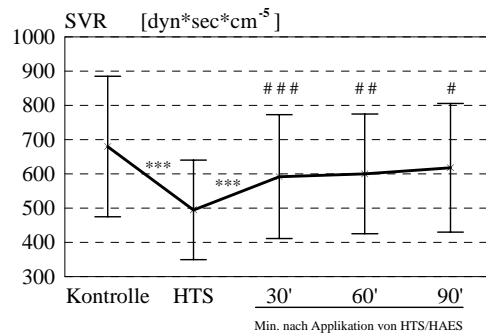


Abb. 42: Änderungen des peripheren systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) vor und nach Zufuhr von HTS/HAES im **Gesamtkollektiv** der 41 Intensivpatienten (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

3.2.3.2 Pulmonaler Gasaustausch

Die pulmonale veno-arterielle Beimischung steigt im Gesamtkollektiv signifikant um 17,5% von $11,4 \pm 7\%$ auf $13,4 \pm 7\%$ an ($p < 0,001$), bleibt nach 30 Minuten konstant und fällt 60 und 90 Minuten nach Applikation von HTS / HAES insignifikant bezüglich des Vorwertes um jeweils 3 % auf $12,9 \pm 7\%$ bzw. $12,5 \pm 8\%$ ab. Bezüglich des Ausgangswertes bleibt die pulmonale veno-arterielle Beimischung bis 90 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von HTS/HAES signifikant erhöht ($p < 0,01$) (Abb. 43).

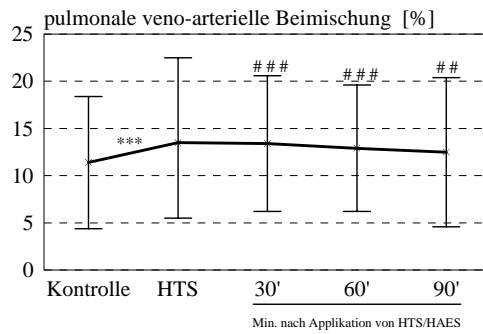


Abb. 43: Änderungen der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung vor und nach Zufuhr von HTS / HAES im Gesamtkollektiv (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; ## = $p < 0,01$, ### = $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2) bleibt nach Zufuhr der Lösung konstant und nimmt 30 Minuten nach Zufuhr von HTS/HAES signifikant um 8,8% von $16,7 \pm 3$ auf $15,2 \pm 3$ kPa gegenüber dem Vorwert ab ($p < 0,001$). 60 und 90 Minuten nach der Infusion steigt der P_aO_2 insignifikant bezüglich des Vorwertes auf 15,6 kPa und 16,3 kPa an. Bezüglich der Kontrollmessung bleibt der P_aO_2 bis 60 Minuten nach der Applikation von HTS/HAES signifikant erniedrigt ($p < 0,05$). 90 Minuten nach der Applikation ist kein signifikanter Unterschied bezüglich der Ausgangsmessung mehr nachweisbar (Abb. 44).

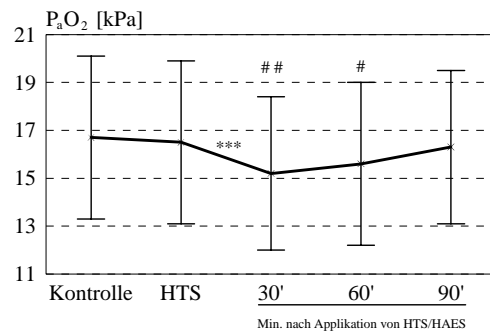


Abb. 44: Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (P_{aO_2}) vor und nach Zufuhr von HTS / HAES im **Gesamtkollektiv** (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzniveaus: *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert; # = $p < 0,05$, ## = $p < 0,01$ vs. Kontrolle).

3.2.4 Zusammenfassung der Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die Hämodynamik und den pulmonalen Gasaustausch

Der PCWP steigt bei den Patienten mit septischem Schock um 64%, bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz um 54% an. Im Gesamtmittel ergibt sich eine Steigerung um 59%. Der PCWP fällt schon 30 Minuten nach der Beendigung der Zufuhr von HTS / HAES im Gesamtmittel um 23% und 60 Minuten nach der Applikation um weitere 15% ab, wobei der geringe Unterschied zwischen den Patienten mit septischem Schock und denen mit kardiorespiratorischer Insuffizienz insignifikant ist. Der PCWP bleibt bei den Patienten mit septischem Schock gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht. Bei den Patienten der Vergleichsgruppe mit kardiorespiratorischer Insuffizienz ist 60 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von HTS/HAES bezüglich des Ausgangswertes kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar.

Die Herzfrequenz steigt zwischen 3 und 7 % an. Der Herzindex steigt hingegen um 23-27 % an, fällt aber ebenso wie der PCWP schnell wieder ab. Das Ausgangsniveau wird innerhalb der Meßperiode nicht wieder erreicht: 90 Minuten nach Beendigung der Infusion besteht in beiden Gruppen und damit im Gesamtmittel ein signifikanter Unterschied bezüglich des Ausgangswertes.

Die pulmonale veno-arterielle Beimischung steigt zwischen 13% (Patienten mit septischem Schock) und 21 % (Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz) an.

Erst 30 Minuten nach der Applikation der hypertonen Lösung verändert sich der P_aO_2 : Bei Patienten mit septischem Schock fällt der P_aO_2 insignifikant um 2,8%, bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz fällt er signifikant um 15% ab.

Die Wirkungen der Applikation 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke auf die Hämodynamik und den pulmonalen Gasaustausch sind zwischen den untersuchten Gruppen der Patienten mit septischem Schock und der Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz nicht signifikant verschieden. Die beobachteten hämodynamischen Veränderungen dauern nur eine begrenzte Zeit an: 90 Minuten nach Beendigung der Infusion von HTS/HAES sind die Änderungen nicht mehr oder nur noch in geringem Maße nachweisbar.

3.3 Änderungen des Hämoglobingehaltes, der Osmolalität und des Serum-Natriums nach Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES).

In der vorliegenden Studie wurden die Plasma-Osmolalität und der Serum-Natrium-Spiegel zum Zeitpunkt der Kontrollmessung vor Applikation von HTS/HAES (Messung 1) und nach Abschluß der Untersuchung, d.h. 90 Minuten nach Ende der Infusion der hypertonen Kochsalzlösung, bestimmt (Messung 5). Ferner wurde der Serum-Natrium-Spiegel 24 Stunden nach Applikation von HTS/HAES bestimmt.

Die Osmolalität nimmt bei den Patienten mit septischem Schock signifikant um 16,9% von $289 \pm 9,0$ auf $338 \pm 8,0$ mMol/kg zu ($p < 0,001$). Die Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz zeigen einen signifikanten Anstieg um 26% von $257 \pm 17,0$ auf $323 \pm 9,0$ mMol/kg ($p < 0,001$). Im Gesamtmittel ergibt sich damit ein signifikanter Anstieg der Osmolalität um 20,8% von 273 ± 13 auf $330 \pm 8,5$ mMol/kg ($p < 0,001$).

Die Natriumspiegel nehmen im Mittel signifikant um 19% zu: Bei den Patienten mit septischem Schock um 18% (138 ± 25 auf 163 ± 38 mMol/l) ($p < 0,05$) und bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz um 21% (143 ± 27 auf 173 ± 31 mMol/l) ($p < 0,05$).

Im Gesamtmittel steigen die Natriumspiegel signifikant von 140 ± 26 auf $168 \pm 34,5$ mMol/l an ($p < 0,01$) (Tab. 1).

Tabelle 1: Veränderungen der Osmolalität und der Natriumkonzentration im Serum für die Patienten mit septischem Schock und die Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz sowie im Gesamtmittel. (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs. Vorwert)			
Untergruppe	Osmolalität [mMol/kg] vor und 90 Minuten nach Applikation von HTS/HAES	Na ⁺ [mMol/l]	
		vor und 90 Minuten nach Applikation von HTS / HAES	24 Std. nach Applikation von HTS/HAES
Patienten mit septischem Schock	289 ± 9 *** 338 ± 8	138 ± 25 * 163 ± 38	*** 141 ± 23
Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz	257 ± 17 *** 323 ± 9	143 ± 27 * 173 ± 31	*** 147 ± 22
Gesamt	273 ± 13 *** $330 \pm 8,5$	$140,5 \pm 26$ ** $168 \pm 34,5$	*** 144 ± 23

Die Serum-Natriumspiegel waren 24 Stunden nach Beendigung der Untersuchung sowohl bei den Patienten mit septischem Schock als auch bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz gegenüber der Kontrollmessung vor Applikation von HTS/HAES nicht mehr signifikant erhöht (Abb. 45).

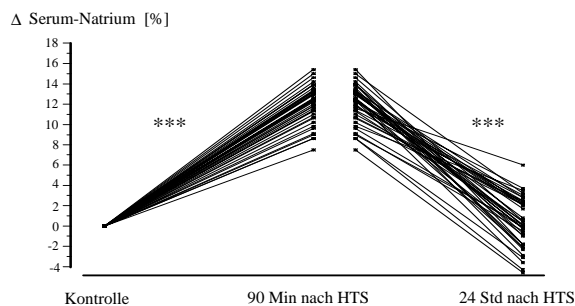


Abb. 45 : Änderung des Serum-Natriums vor und nach Zufuhr von HTS/HAES beim Gesamtkollektiv. Dargestellt sind die prozentualen Differenzen von dem Kontrollwert vor Applikation der hypertonen Lösung und dem Wert 90 Minuten nach Applikation, sowie die Differenz von diesem Wert und dem Wert 24 Stunden nach Applikation (in [%], *** $p < 0,001$ vs Vorwert).

Die Änderungen des Hämoglobingehaltes (Hb) sind sehr homogen. Die Patienten mit septischem Schock und die Patienten der Vergleichsgruppe zeigen nahezu parallele Verläufe im Absinken und im Wiederanstieg des Hb.

Der Hb fällt im Gesamtmittel signifikant von initial 11,2 % direkt nach Applikation von HTS/HAES auf 10,3% ab ($p < 0,001$), steigt im Verlauf der nächsten Messungen konstant an und ist 90 Minuten nach Applikation der hypertonen Lösung gegenüber dem Kontrollwert nicht mehr signifikant niedriger (Abb. 46).

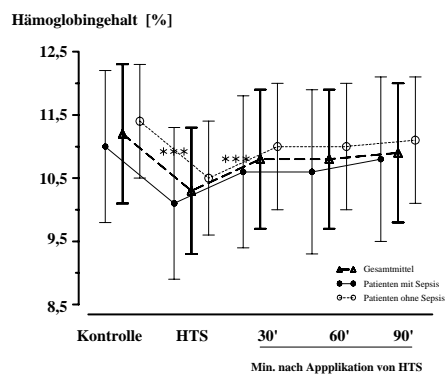


Abb. 46: Änderungen des Hämoglobingehaltes bei den Patienten mit septischem Schock und in der Vergleichsgruppe der Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz sowie im Gesamtmittel (Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Signifikanzniveaus, *** = $p < 0,001$ vs. Vorwert).

3.4 Blut-Laktatspiegel vor und nach Therapie mit 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/ HAES)

In dieser Studie wurden die Vollblutlaktatspiegel für jeden Patienten zweimal bestimmt: Zum Zeitpunkt der Kontrollmessung (Messung 1, vor Applikation von HTS/HAES) und nach Abschluß der Untersuchung (Messung 5, 90 Minuten nach Applikation der hypertonen Lösung).

Bei insgesamt 9 der Patienten des Gesamtkollektives war der Blut-Laktatspiegel mit einem Wert von $2,3 \pm 0,9$ mMol/l um $0,5$ mMol/l erhöht (oberer Normbereich der angewandten Bestimmungsmethode : $1,8$ mMol/l).

Von diesen 9 Patienten hatte nur ein Patient keinen septischen Schock. Der Patient hatte einen initialen Laktatspiegel von $2,7$ mMol/l, der nach Applikation von HTS/HAES auf $2,9$ mMol/l anstieg. Bei den übrigen Patienten mit erhöhten Ausgangswerten stieg das Laktat im Mittel auf $2,8 \pm 1,1$ mMol/l an ($p > 0,05$).

Die Patienten mit Normolaktatämie zeigten geringe, insignifikante Anstiege des Laktatspiegels um 10% von $1,1 \pm 0,8$ mMol/l auf $1,5 \pm 0,9$ mMol/l.

Die Laktatspiegel vor und 90 Minuten nach Applikation von HTS/HAES für die Patienten mit septischem Schock und die Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz sowie die Gesamtmittelwerte sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Veränderungen der Vollblutlaktatspiegel für die Patienten mit septischem Schock und die Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz sowie im Gesamtmittel (* = $p < 0,05$, n.s. = nicht-signifikant).			
Untergruppe	Vollblutlaktatspiegel [mMol/l]		
	Kontrolle		90 Min. nach HTS/HAES
Patienten mit septischem Schock	$1,56 \pm 0,8$	*	$1,82 \pm 0,7$
Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz	$1,20 \pm 0,3$	n.s.	$1,31 \pm 0,4$
Gesamt	$1,41 \pm 0,6$	*	$1,62 \pm 0,5$

Bei den 9 Patienten mit erhöhtem Laktatspiegel steigt das Sauerstoffangebot signifikant um 21% von 684 ± 209 auf 786 ± 254 ml/min/m² ($p < 0,01$) an. Der aus dem Herzindex und der $C_{(a-v)}O_2$ bestimmte Sauerstoffverbrauch steigt insignifikant um $6,3\%$ von 158 ± 34 auf 168 ± 31 ml/min/m² an. Der bei sechs Patienten aus den Atemgasen bestimmte Sauerstoffverbrauch steigt insignifikant um $3,2\%$ von 155 ± 26 auf 160 ± 34 ml/min/m² an.

Bei den Patienten mit normalem Laktat steigt das Sauerstoffangebot signifikant um 17,9% von 753 ± 244 auf 888 ± 301 ml/min/m² an ($p < 0,001$). Der aus dem Herzindex und der $C_{(a-v)O_2}$ bestimmte Sauerstoffverbrauch steigt signifikant um 11,3% von 150 ± 21 auf 176 ± 24 ml/min/m² an ($p < 0,05$). Der bei 20 Patienten aus den Atemgasen bestimmte Sauerstoffverbrauch steigt insignifikant um 1,8% von 171 ± 23 ml/min/m² auf 174 ± 31 ml/min/m² an.

3.5 Bestimmung des Sauerstoffverbrauches aus den Atemgasen (mVO_2) und aus dem Produkt der arterio-gemischtenvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz und dem Herzindex (cVO_2)

Bei 26 von 41 Patienten wurde der Sauerstoffverbrauch simultan aus den Atemgasen bestimmt. Von diesen 26 Patienten hatten 12 Patienten einen Septischen Schock und 14 Patienten eine kardiorespiratorische Insuffizienz im Rahmen postoperativer Komplikationen. Bei fünf Messungen des mVO_2 pro Patient ergeben sich 130 Meßwertpaare (Patienten mit septischem Schock: $n = 60$, Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz: $n = 70$) Der direkte Meßwertpaarvergleich des mVO_2 mit dem cVO_2 ergab keine relevante Korrelation ($R^2 = 0,39$; Abb. 47).

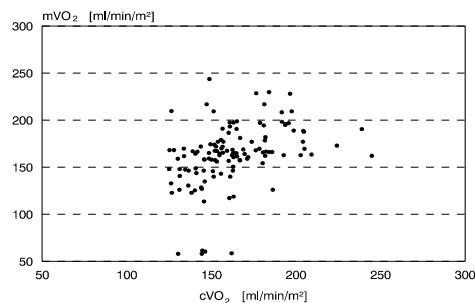


Abb. 47: Direkter Meßwertpaarvergleich der Bestimmungsmethoden des Sauerstoffverbrauches. Verglichen wird die Bestimmungsmethode aus den Atemgasen (mVO_2) und die Methode der Berechnung des Sauerstoffverbrauches aus dem Produkt aus $C_{(a-v)O_2}$ und dem Herzindex (cVO_2).

In der Darstellung nach Bland-Altman [15] wird für jedes Zahlenpaar der Mittelwert $[(mVO_2 + cVO_2) / 2]$ gegen die Differenz $[mVO_2 - cVO_2]$ in einem Koordinatensystem aufgetragen (Abb. 48).

Diese Darstellung zeigt, daß die Bestimmungen des Sauerstoffverbrauches bis zu $-60 / +60$ ml/min/m² differieren.

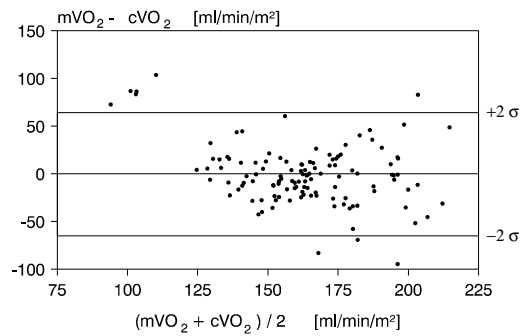


Abb. 48: Vergleich der Bestimmungsmethoden des Sauerstoffverbrauches durch eine Darstellung nach Bland-Altman. Verglichen wird die Bestimmungsmethode aus den Atemgasen (mVO_2) und die Berechnung des Sauerstoffverbrauches aus dem Produkt aus $C_{(a-v)}O_2$ und dem Herzindex (cVO_2) (σ = Standardabweichung).

3.6 Stratifizierung der Patientengruppen

Die Stratifikation der Patienten erfolgte mit dem Apache-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) [67,68] (Tabelle 3).

Tabelle 3 : APACHE II-Score für die Patienten mit septischem Schock sowie für die Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz.(Gesamt und für Patienten die überlebten, sowie für Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben)(n.s. = p > 0,05).			
Patienten mit septischem Schock (n= 21)		Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz (n = 20)	
17,7 ± 5,8		n.s.	18,8 ± 7,6
Patienten, die überlebten (n = 7)	Patienten, die verstarben (n = 14)	Patienten, die überlebten (n = 10)	Patienten, die verstarben (n = 10)
17,3 ± 5,0	n.s. 17,9 ± 5,9	19,8 ± 7,8	n.s. 17,7 ± 7,1
18,2 ± 6,7			

Die Einschätzung des Schweregrades der Sepsis erfolgte durch den Score nach Elebute und Stoner [45] (Tabelle 4).

Tabelle 4 : Elebute-Stoner-Score für die Patienten mit septischem Schock sowie für die Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz (Gesamt und für Patienten die überlebten, sowie für Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben)(n.s. = p > 0,05; ** = p < 0,01; *** = p < 0,001).			
Patienten mit septischem Schock (n= 21)		Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz (n = 20)	
15,0 ± 5,3		***	7,4 ± 5,6
Patienten, die überlebten (n = 7)	Patienten, die verstarben (n = 14)	Patienten, die überlebten (n = 10)	Patienten, die verstarben (n = 10)
13,6 ± 3,6	** 15,7 ± 5,8	6,4 ± 3,1	n.s. 8,3 ± 6,9

11,3 ± 6,6

4 Diskussion

4.1 Auswirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die globalen sauerstofftransportbezogenen Parameter

4.1.1 Periphere Gewebeoxygenierung

Durch die hämodynamische Stabilisierung betrug bei allen untersuchten Patienten das initiale globale Sauerstoffangebot (DO_2) im Mittel $738 \pm 228 \text{ ml/min/m}^2$ ($18 \pm 5,7 \text{ ml/kg KG/min}$) und liegt damit deutlich oberhalb des Normbereiches, der mit $450\text{-}600 \text{ ml/min/m}^2$ angegeben wird. Dennoch gelingt es bei den Patienten mit septischem Schock durch die Zufuhr von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung (2400 mOsmol/l) in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) eine weitere signifikante Zunahme des DO_2 um 14% zu erzielen. Dies führt jedoch zu einem signifikanten Anstieg des aus dem Herzindex und der arterio-gemischten Sauerstoffkonzentrations-Differenz $C_{(a-v)}\text{O}_2$ bestimmten Sauerstoffverbrauches ($c\text{VO}_2$) von lediglich 7% ($p < 0,05$), während der Sauerstoffverbrauch, simultan aus den Atemgasen bestimmt ($m\text{VO}_2$), nur insignifikant um 4,1% ansteigt. Cain [27] beschrieb, aus tierexperimentellen Befunden beim Endotoxinschock abgeleitet, die Abhängigkeit des globalen Sauerstoffverbrauches vom Sauerstoffangebot innerhalb eines Bereiches, in dem physiologischerweise eine Unabhängigkeit dieser beiden Parameter voneinander besteht. Die Tiere mit Endotoxinschock zeigten in Bereichen des O_2 -Angebotes eine Abhängigkeit des VO_2 vom DO_2 , innerhalb derer bei Kontrolltieren der O_2 -Verbrauch vom O_2 -Angebot völlig unabhängig war. Er führte deshalb den Begriff der "pathologischen Abhängigkeit des O_2 -Verbrauches vom O_2 -Angebot" für diesen pathophysiologischen Befund ein. Ein höheres O_2 -Angebot scheint unter diesen Bedingungen notwendig zu sein, um die Störung der Sauerstoffextraktionsfähigkeit, die durch Freisetzung von endogenen Mediatoren (TNF_α , IL1) sowie ihrer nachgeordneten Effektorsysteme bedingt ist, zu kompensieren [1,25].

Diese pathophysiologische Hypothese wurde in einer Reihe von klinischen Untersuchungen bei Patienten mit Lungenversagen (ARDS), Sepsis und septischem Schock bestätigt. Eine der ersten klinischen Arbeiten, die eine Abhängigkeit des VO_2 bei im Normbereich liegenden DO_2 bei posttraumatischen und postoperativen Patienten mit ARDS durch Modifikation des positiv endexpiratorischen Druckes zeigte, stammt von Powers [101]. Aus weiteren klinischen Befunden, deren Interpretation sich auf die genannte Hypothese von Cain stützt, wurde die Forderung abgeleitet, bei Patienten mit septischem Schock und ARDS ein über der Norm liegendes O_2 -Angebot zu erzielen, um die gestörte O_2 -Extraktionsfähigkeit zu kompensieren. So zeigte sich in einer größeren Anzahl klinischer Studien bei Patienten mit Sepsis und anderen postoperativen Komplikationen, daß die Patienten, die ein über der Norm liegendes O_2 -Angebot aufwiesen, gegenüber denen mit einem im Normbereich liegenden O_2 -Angebot eine signifikant höhere Überlebensrate hatten [44,54,117,118,119,127]. In der Literatur finden sich zahlreiche weitere Untersuchungen, die dieses Therapiekonzept bestätigt haben [2,5,38,43,50, 58,64,89,101,104].

In einer klinischen Studie [11] wiesen Patienten mit ARDS und Sepsis nach Zufuhr von Prostacyclin (PGI_2) gleiche Anstiege des DO_2 auf. Jedoch zeigte sich bei denjenigen Patienten, die ihre Erkrankung überlebten, kein Anstieg des Sauerstoffverbrauches. Im Gegensatz dazu verstarben alle Patienten, die nach Anstieg des DO_2 eine Zunahme des VO_2 aufwiesen. Diese diagnostische Intervention wurde später als "O₂-Flux-Test" bezeichnet und bei positivem Ausfall, d.h. bei einem signifikanten Anstieg des VO_2 nach DO_2 -Zunahme durch eine therapeutische Intervention, als prognostisch ungünstiges Zeichen im Sinne der Aufdeckung einer verborgenen Sauerstoffschuld gewertet.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse und klinischen Befunde kann der geringe Anstieg des $\text{cVO}_2 < 10\%$ bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit septischem Schock, deren DO_2 initial bereits deutlich über der Norm lag, als Ausdruck eines nicht mehr relevanten O_2 -Defizites interpretiert werden. Es wäre denkbar, daß durch die initiale hämodynamische Stabilisierung vor Zufuhr von HTS ein globales O_2 -Defizit verhindert worden ist. Mohsenifar [89] fand bei einem O_2 -Angebot von im Mittel 21 ml/kg KG/min bei seinen Patienten eine Unabhängigkeit des VO_2 vom DO_2 . Dieser Wert entspricht dem unserer Patienten, der 18 ml/kg KG/min betrug. Als weiteres Argument für diese Befunddeutung ist auszuführen, daß die Patienten der Kontrollgruppe mit kardiorespiratorischer Insuffizienz, die

zum Untersuchungszeitpunkt zweifelsfrei keine Sepsis hatten, bei gleichem DO_2 -Anstieg den gleich geringen Anstieg des cVO_2 aufweisen; es bestehen diesbezüglich zwischen beiden untersuchten Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede. Für die Unabhängigkeit des VO_2 vom DO_2 bei unseren Patienten spricht auch die Tatsache, daß die globale O_2 -Extraktionsrate sowohl bei den Patienten mit septischem Schock (-8,1%) als auch bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz (-8,9%) signifikant abnimmt, ohne daß ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar ist. Ein weiterer wichtiger Befund, der diese Deutung stützt ist die Tatsache, daß zwischen den Überlebenden und den im weiteren Verlauf verstorbenen Patienten mit septischem Schock hinsichtlich der Anstiege des O_2 -Verbrauches nach Zunahme des DO_2 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bestehen. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden Biharis [11], dessen Patienten vor Steigerung des DO_2 mittels PGI_2 allerdings ein im Mittel deutlich geringeres O_2 -Angebot aufwiesen. Auch wird in der Consensus Conference of the European Society of Intensive Care Medicine ein O_2 -Flux-Test, der zu einem Anstieg des $VO_2 > 10\%$ führt, als Ausdruck eines relevanten Gewebesauerstoff-Defizites angesehen [42]. Unter diesem Aspekt können der Untersuchungsansatz und die Ergebnisse bei den hier untersuchten Patienten mit septischem Schock als negativer O_2 -Flux-Test gewertet werden.

4.1.2 Methodik der Messung des Sauerstoffverbrauches

Bei 12 Patienten mit septischem Schock wurde der O_2 -Verbrauch simultan aus den Atemgasen bestimmt (MVO_2), der im Mittel insignifikant um 4,1% ansteigt.

Das Konzept der pathologischen Abhängigkeit des VO_2 vom DO_2 bei Patienten mit ARDS und Sepsis wurde frühzeitig hinsichtlich der Methodik der VO_2 -Messung kritisch diskutiert. Da in beiden Algorithmen zur DO_2 - und VO_2 -Bestimmung mit dem Herzminutenvolumen sowie der arteriellen O_2 -Konzentration identische Faktoren vorliegen, muß es vom mathematischen Standpunkt bei Änderung einer dieser Faktoren immer zu einer Änderung sowohl des DO_2 als auch des VO_2 kommen und somit eine Beziehung zwischen beiden Größen vorgetäuscht werden. Diese Tatsache wurde in der Literatur als "coupling of data" beschrieben [3,92]. Als weiterer Kritikpunkt gilt die Ermittlung von Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen aus "gepoolten Daten", d.h. die individuelle

Beziehung zwischen DO_2 und VO_2 für jeden Patienten bleibt unberücksichtigt [12,32]. Außerdem ist zu bedenken, daß der Korrelationskoeffizient nur ein Maß für die Stärke eines linearen Zusammenhanges zweier Größen und nicht ein Maß für ihre Übereinstimmung ist. Gute Korrelationen werden somit gefunden, sobald die Wertepaare auf einer Geraden liegen, unabhängig davon, wo diese Gerade liegt. Übereinstimmung der Werte liegt aber nur dann vor, wenn die Gerade auf der Winkelhalbierenden im symmetrischen Koordinatensystem ("line of equality") liegt, worüber der Korrelationskoeffizient keine Auskunft gibt [15]. Im Gegensatz zu den publizierten Ergebnissen in einigen Studien [12,32] ist beim "Pooling" unserer Daten die Korrelation sehr schlecht ($R^2 = 0,39$). Die Darstellung der Methodenvergleiche nach Bland und Altman [15], die eine Einschätzung der Übereinstimmung eines Parameters ermöglicht, der mit verschiedenen Meßmethoden bestimmt wird (Abb. 48, Seite 53), zeigt erwartungsgemäß, daß die beiden angewandten Methoden der VO_2 -Messung nicht gut übereinstimmen. Es treten Ergebnisdifferenzen bis zu -60 und $+60$ ml/min/m^2 auf. Es wurde deshalb in der Literatur immer wieder gefordert, den O_2 -Verbrauch unabhängig vom DO_2 zu messen und die individuelle Korrelation für jeden Patienten zu berücksichtigen [130]. In einer neueren umfassenden Metaanalyse von Russell und Phang [111] wurde dann klar herausgearbeitet, daß die pathologische Beziehung zwischen DO_2 und VO_2 in allen publizierten, randomisierten und kontrollierten Studien von Relevanz bei Patienten mit ARDS und septischem Schock offensichtlich immer nur methodenabhängig nachweisbar war. Wann immer der VO_2 unabhängig vom DO_2 gemessen wurde, unter Vermeidung eines "coupling of data", ließ sich das pathophysiologische Konzept der Abhängigkeit des VO_2 vom DO_2 nicht mehr bestätigen.

Kommentar: literatur russel phang

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung stimmen mit dieser kritischen Einschätzung weitgehend überein. Der Anstieg des mVO_2 ist nicht nur insignifikant, er liegt letztlich innerhalb der Streubreite der Meßmethode [88], so daß sich der O_2 -Verbrauch, mit dieser Methodik bestimmt, gar nicht verändert. Im Gegensatz dazu steigt der cVO_2 signifikant an. Allerdings liegen die mit beiden Methoden gemessenen VO_2 -Anstiege in einem Bereich $< 10\%$ und sind damit nach klinischem Konsens beide irrelevant [42]. Es existiert jedoch keine einheitliche Meinung zur Frage der anzuwendenden Meßmethode für den VO_2 . Bei Betrachtung des Gesamtkollektives ist die methodenbedingte Differenz des VO_2 -Anstieges (cVO_2 : 10% ;

$m\text{VO}_2$: 2,5%) deutlicher, auch kommt es mit beiden Meßmethoden zu einem signifikanten Anstieg des VO_2 . Hier wird ein "coupling of data" evident, was die Notwendigkeit unterstreicht, VO_2 unabhängig vom DO_2 zu messen. Trotz der potentiellen Fehler bei der Bestimmung des $m\text{VO}_2$ mittels eines metabolischen Meßplatzes, wie in der vorliegenden Untersuchung durchgeführt, (korrekte Ermittlung der Atemzugvolumina, Gewährleistung einer konstanten FiO_2 , Meßgenauigkeit der O_2 -Konzentration bei einer $\text{FiO}_2 > 0,5$, Mittelwertbildung über eine längere Meßwertreihe [37]), wird die Schlußfolgerung gezogen, daß man bei klinischen Studien zum Zusammenhang zwischen globalem DO_2 und VO_2 beide Bestimmungsmethoden für den O_2 -Verbrauch anwenden soll, um ein "coupling of data" auszuschließen.

Der fehlende Anstieg des unabhängig vom DO_2 gemessenen O_2 -Verbrauches bestätigt als ein weiteres Argument nachdrücklich die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse, daß eine relevante globale O_2 -Schuld bei den untersuchten Patienten nicht vorgelegen zu haben scheint.

4.1.3 Aussagekraft der Blutlaktatspiegel

Erhöhte Blutlaktatspiegel werden als obligat für das Vorliegen einer peripheren Sauerstoffschuld mit pathologischer Abhängigkeit des VO_2 vom DO_2 angesehen. Bei Patienten im septischen Schock wurde in einer Reihe klinischer Studien gefunden, daß nur Patienten mit einem erhöhten Blutlaktatspiegel auf eine Steigerung des Sauerstoffangebotes mittels Volumentherapie oder Katecholaminen mit einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches reagierten, während bei Patienten mit im Normbereich liegenden Blutlaktatspiegeln der Sauerstoffverbrauch trotz signifikantem Anstieg des Sauerstoffangebotes konstant blieb [50,58,65]. Allerdings ist bei diesen Studien der VO_2 nicht unabhängig vom DO_2 gemessen worden, und das initiale O_2 -Angebot lag mit 313-522 ml/min/m² eher im unteren Normbereich. Somit kann einerseits ein "coupling of data" nicht sicher ausgeschlossen werden, andererseits können die pathologisch erhöhten Blutlaktatspiegel in den genannten Studien als Ausdruck einer peripheren O_2 -Schuld bei unzureichender Volumensubstitution interpretiert werden.

Die Patienten in der vorliegenden Studie haben im Mittel normale Blutlaktatspiegel. Acht Patienten weisen pathologische Laktatspiegel von im Mittel 2,3 mMol/l auf. In den zitierten Studien [50,58,65] liegen die Blutlaktatspiegel mit 4,8-8,4 mMol/l wesentlich höher. Eine entscheidende Ursache für diese Diskrepanz kann in dem erheblich höheren initialen DO_2 bei

den hier untersuchten Patienten liegen. Dieser an die Pathophysiologie adaptierte, hyperdynamische Kreislauf kann eine wesentliche globale O_2 -Schuld mit Anstieg der Blutlaktatspiegel verhindert haben. Mit dieser Interpretation stimmt der insignifikante Anstieg des mVO_2 bei diesen 8 Patienten von nur 3,2% überein, d.h. der VO_2 , unabhängig vom DO_2 bestimmt, ändert sich nicht. Die mäßig erhöhten Blutlaktatspiegel bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit septischem Schock können auf Störungen des Laktat-Metabolismus (Reduktion der hepatischen Clearance) ebenso wie auf Beeinträchtigungen der Funktion der Laktat-Dehydrogenase im Plasma (verursacht durch freigesetzte Mediatoren), oder durch die Katecholamintherapie induziert worden sein [9,34,74,139].

Kommentar: literatur kruse, woll curtis, bessey

4.1.4 Globale versus regionale Gewebeoxygenierung

Neuere tierexperimentelle und klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Gewebehypoxie in relevanten Teilkreisläufen durch Beurteilung der globalen Sauerstoffaufnahme nicht sicher ausgeschlossen werden kann [56]. So konnte bei Patienten mit Sepsis gezeigt werden, daß der Sauerstoffverbrauch der Leber gegenüber einem Kontrollkollektiv ohne Sepsis um 30% erhöht ist [35]. Im Tiermodell wurde ermittelt, daß bei Induktion einer Endotoxinämie die Sauerstoffaufnahme des Darmes trotz Gewährleistung eines adäquaten Sauerstoffangebotes an das Organ herabgesetzt zu sein scheint [29]. Ferner sistierte der Laktatmetabolismus des Darmes und seine Laktatproduktion nahm zu. Eine Abnahme des mucosalen pH-Wertes der sehr hypoxieempfindlichen Magenmukosa war tierexperimentell und in klinischen Studien mit einer signifikanten Zunahme der Letalität verbunden [46,53,55]. Der Darm spielt nach heutigem Kenntnisstand eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Sepsis und dem sequentiellen Organversagen. Durch die pathophysiologischen Veränderungen bei intensivmedizinischen Krankheitsbildern und durch spezielle therapeutische Maßnahmen (Streßulkusprophylaxe mit Antacida) kann der obere Abschnitt des Gastro-Intestinums zu einem Reservoir nosokomialer Keime werden, aus dem es durch funktionelle Störungen der Barriere-Funktion der Darm-Mucosa, die durch Gewebehypoxie bei verschiedenen Schockzuständen begünstigt zu werden scheint, zur Translokation von Darmkeimen über das lymphatische Gewebe in den Portal- und Systemkreislauf kommen kann. Die translokierten Mikroorganismen, ihre Toxine und die durch sie aktivierten

endogenen Mediatorsysteme können die Sepsis und das Organversagen auslösen. Diese Hypothese ist vor allem tierexperimentell belegt [17,86].

Die Wirkung von HTS auf die regionale Gewebeoxygenierung wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Tierexperimentelle Arbeiten haben gezeigt, daß es nach hämorrhagischem Schock unter der Zufuhr von HTS/HAES zu einer lang anhaltenden Zunahme des mesenterialen Blutflusses kommt, die um 50% über dem Ausgangswert liegt [78,129]. Eine wesentliche Rolle scheint dabei einem postulierten pulmonal-vagalem Reflex zuzukommen, der durch eine kutane und muskuläre präkapilläre Vasokonstriktion zu einer Redistribution des Herzminutenvolumens zugunsten der Splanchnicus-, Nieren- und Koronargefäße führt [61,78,105,129]. Andererseits wird die Existenz eines solchen pulmonal-vagalen Reflexes bezweifelt [33]. So wurde tierexperimentell beim hämorrhagischen Schock gezeigt, daß 7,5% NaCl/Dextran weder zu einer Redistribution des Herzminutenvolumens zugunsten des Darmes noch zu einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme durch die Darmmukosa oder zu einer Veränderung des Laktatfluxes der Darmschleimhaut im Vergleich zu Vollblut oder Dextran 70 führte. Nach NaCl/Dextran 70 zeigte sich lediglich eine kurzfristige Umverteilung des Herzminutenvolumens zugunsten der Muskulatur. Diese unterschiedlichen experimentellen Ergebnisse unterstreichen ebenso wie klinische Studien [55] die Wichtigkeit weiterführender Untersuchungen, die die Auswirkung therapeutischer Interventionen auf regionaler Ebene in relevanten Teilkreisläufen ermitteln.

Da in der hier vorgelegten Untersuchung ausschließlich die globalen O₂-transportbezogenen Parameter untersucht wurden, kann über die Auswirkung von HTS auf regionaler Ebene keine Aussage gemacht werden.

4.2 Wirkungen der Applikation von 7,5% hypertoner Kochsalzlösung in 6% Hydroxyethylstärke (HTS/HAES) auf die Hämodynamik, den pulmonalen Gasaustausch und den Elektrolythaushalt

4.2.1 Hämodynamik

Durch die Applikation von HTS/HAES kommt es kurzfristig zu einem deutlichen Anstieg des pulmonalkapillären Verschußdruckes (PCWP), der den linksventrikulären enddiastolischen

Füllungsdruck reflektiert. Bei den Patienten mit Sepsis steigt er um 65% und bei den Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz um 54% an. Gleichzeitig nimmt der Herzindex in der Gesamtgruppe um 28% zu bei unverändertem arteriellen Blutdruck und gleichbleibender Herzfrequenz.

Der erhebliche Anstieg des PCWP kann durch die signifikante Zunahme der Vorlast bedingt sein. Die Vergrößerung des intravasalen Volumens, bedingt durch den Einstrom extravasaler Flüssigkeit in den intravasalen Raum nach der HTS-Infusion, reflektiert sich in der Abnahme des arteriellen Hämoglobingehaltes um im Mittel 8%. Außerdem kann die Zunahme des PCWP durch eine Reduktion der Ventrikelcompliance nach Zufuhr von HTS bedingt sein, die durch eine Erhöhung der myokardzellulären Viskosität verursacht werden kann [126].

Durch die Kombination von HTS mit verschiedenen kolloidalen Lösungen konnte die Wirkdauer von HTS im Tierexperiment verlängert werden [4,14,30,60,70,128]. Außerdem führte die Kombination von 7,5% HTS/ 6% HAES als Volumenssubstitut beim hypovolämen septischen Schock im Tiermodell zu einem signifikant höheren Anstieg des intravasalen Volumens, der Füllungsdrücke und der Schlagvolumina als die alleinige HTS-Zufuhr [4]. Holcroft [60] konnte in klinischen Untersuchungen durch die Kombination von 7,5% NaCl/Dextran 70 polytraumatisierte Patienten am Unfallort ausreichend hämodynamisch stabilisieren und sie auf diese Weise innerhalb eines Zeitraumes von 30 Minuten mit stabiler Hämodynamik in die Klinik bringen. Bei den hier untersuchten Patienten mit Sepsis dauern die hämodynamischen Veränderungen durch HTS/HAES 90 Minuten an, danach entsprechen die relevanten hämodynamischen Parameter wieder denen der Ausgangsmessung. Somit ist eine gewisse Verlängerung der Wirkung von HTS/HAES bei diesen Patienten gegenüber der Kombination HTS/Dextran 70 bei traumatisierten Patienten im hypovolämischen Schock festzustellen. Die in der vorliegenden Studie ermittelte Wirkdauer von 7,5% HTS in Kombination mit Hydroxyethylstärke stimmt annähernd mit tierexperimentellen Befunden im hypotonen Endotoxinschock überein. Dabei wurden signifikante Zunahmen des intravasalen Volumens sowie des Herzminutenvolumens über einen Zeitraum von zwei Stunden nachgewiesen [4,81].

Als Ursachen für den Anstieg des Herzminutenvolumens sind neben der Zunahme der Vorlast eine positiv inotrope Wirkung des HTS auf das kontraktile Myokard zu diskutieren [69,109, 136]. Diese wird durch einen Anstieg der Osmolalität erklärt und ist nach Zufuhr hyperosmo-

larer Glucose/Insulin/Kalium-Infusionen beschrieben worden [20,135]. Auf zellulärer Ebene wird als mögliche Erklärung ein Anstieg des für den Kontraktionsvorganges nötigen intrazellulären Calciums angenommen [51].

Die Konstanz des arteriellen Blutdruckes bei intravasaler Volumenzunahme sowie der Anstieg des Herzminutenvolumens können zusätzlich auf einer Senkung der Nachlast durch präkapilläre Vasodilatation beruhen [48,49,64,80,124]. Hierzu paßt die signifikante Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes um 27% in der vorliegenden Untersuchung.

4.2.2 Pulmonaler Gasaustausch

Bei den Veränderungen des pulmonalen Gasaustausches durch Applikation vonn HTS/HAES fällt die Zunahme der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung um 17,5% unmittelbar nach Infusion auf. Dieser Anstieg läßt sich durch die Erhöhung des Herzminutenvolumens erklären, wodurch es zu einer vermehrten Perfusion schlecht ventilierter Lungenareale kommen kann [77,82]. Die Beziehung zwischen der Zunahme des Herzminutenvolumens und dem Anstieg der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung ist sowohl mit den klassischen Meßmethoden der veno-arteriellen Beimischung, die, wie in dieser Untersuchung, auf Bestimmungen der arteriellen und gemischt-venösen O₂-Konzentration beruhen [18,132], als auch durch O₂-unabhängige Methoden wie der "multiple inert gas elimination technique" [18,132] beschrieben worden. Außerdem wird dieses Phänomen unabhängig davon beobachtet, ob das Herzminutenvolumen durch pharmakologische Interventionen wie die Zufuhr von HTS, oder mechanisch, beispielsweise bedingt durch arteriovenöse Fisteln, erhöht wird [132]. Die ursächliche Pathophysiologie hierfür ist ungeklärt.

Trotz der Zunahme der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung bleibt der arterielle O₂-Partialdruck (PaO₂) unmittelbar nach Infusionsende unverändert und fällt erst 30 Minuten später um 8,8% (Gesamtkollektiv) ab. Es ist denkbar, daß durch die Zufuhr von HTS der Blutfluß in den Lungenkapillaren verbessert wurde. Diese Hypothese wird durch klinische Befunde beim hämorrhagischen Schock gestützt, die zeigen, daß es durch die Therapie mit HTS zu einer Verbesserung der pulmonalen Mikrozirkulation kommt [105]. Diese Verbesserung könnte die Auswirkung der Zunahme der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung auf den PaO₂

Kommentar: literatur breen, wagner

Kommentar: literatur breen wagner

Kommentar: literatur wagner

überboten haben, was zunächst zu einem nahezu unveränderten O_2 -Partialdruck geführt haben könnte. Andere mögliche Ursachen, wie eine Zunahme der Homogenität der Distribution von Ventilations-Perfusions-Verhältnissen, oder Änderungen der alveolo-endkapillären Diffusionseigenschaften für Sauerstoff sind möglich, können aber aus der vorliegenden Untersuchung nicht ermittelt werden.

Der Abfall des PaO_2 30 Minuten nach Infusionsende von HTS könnte durch eine Extravasation von Flüssigkeit in das interstitielle Lungengewebe durch Zunahme der pulmonalarteriellen Drücke und der kurzfristig angestiegenen pulmonalkapillären Verschlussdrücke bedingt sein. Dies könnte zu einer Zunahme des Durchmessers der Blut-Gas-Austauschbarriere geführt und sowohl mit der O_2 -Diffusion als auch mit der Distribution der Ventilations-Perfusionsverhältnisse interferiert haben. Die Abnahme des PaO_2 gegenüber dem Ausgangswert ist in der Gesamtgruppe bis 60 Minuten nach Beendigung der HTS-Infusion signifikant, am letzten Meßpunkt jedoch, 90 Minuten nach Infusionsende, hat der arterielle O_2 -Partialdruck seinen Ausgangswert wieder erreicht. Eine signifikante Abnahme des PaO_2 läßt sich in der Gruppe der Patienten mit septischem Schock zu keinem Meßzeitpunkt nachweisen.

4.2.3 Osmolalität und Elektrolythaushalt

Mullins [93] verglich nach Induktion eines Endotoxinschocks beim Hund die Wirkung von Ringerlaktat mit HTS auf das intravasale Volumen. Er ermittelte, daß es nach Zufuhr von HTS zu einer zweifachen Expansion des Plasmavolumens im Vergleich zur kalkulierten Netto-Flüssigkeitsbilanz gegenüber Ringerlaktat kam. Das bedeutet, daß die Hälfte der Flüssigkeit, die die Expansion des Plasmavolumens verursacht, als Folge des Anstieges der extrazellulären Osmolalität aus dem intrazellulären Kompartiment stammt. Somit kommt es zu einer Verarmung an intrazellulärer Flüssigkeit, was unterstreicht, daß die Zufuhr hypertoner Kochsalzlösungen bei jeder hypovolämen Schockform eher zur Überbrückung eines akuten Defizites an intravasalem Stromvolumen geeignet erscheint und daß eine entsprechende Flüssigkeitssubstitution sämtlicher Kompartimente des Organismus nach der überstandenen Akutphase notwendig ist.

Die in beiden Patientengruppen gleich starken Anstiege der Osmolalität und des Serum-Natriums wurden ohne klinisch erkennbare Nebenwirkungen toleriert. Beschrieben sind hämorrhagische Diathesen [8,59], Phlebitiden [57] sowie neurologische Störungen wie die pontine Myelinolyse [76,96,125]. Die erhöhten Werte des Serum-Natriums lagen innerhalb von 24 Stunden wieder im Normbereich. Eine Verschlechterung der qualitativen und quantitativen Nierenfunktion war weder akut noch im weiteren Verlauf diagnostizierbar. Dennoch bleibt festzustellen, daß die Anstiege der Osmolalität und des Serum-Natriums eine frequente Anwendung von hypertoner Kochsalzlösung aufgrund des potentiellen Nebenwirkungsspektrums limitiert.

4.3 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild des septischen Schocks mit konsekutivem, sequentiellen Organversagen ist die häufigste Todesursache beim Intensivpatienten. Als eine der wesentlichen Ursachen für die hohe Letalität wird die durch aktivierte endogene Mediatoren verursachte Störung der Gewebeoxygenierung mit nachfolgender Gewebehypoxie angesehen. Die Zufuhr kleiner Volumina von 7,2-7,5% hypertoner Kochsalzlösung (HTS) ("small volume resuscitation") in der Kombination mit hyperonkotischen Lösungen hat sich zur zügigen Stabilisierung von Hämodynamik und Sauerstofftransport beim hämorrhagischen Schock bewährt. Die spezifischen Wirkungen von HTS führen zu einer Verbesserung der Gewebeoxygenierung durch Zunahme des intravasalen Volumens mit nachfolgender Erhöhung der Vorlast, Senkung der kardialen Nachlast durch Vasodilatation sowie Reduktion des Endothelzell- und interstitiellen Ödems im Bereich der Mikrozirkulation. Deshalb wurde prospektiv untersucht, ob bei Patienten mit septischem Schock durch die Zufuhr von 2-4 ml/kg KG 7,5% hypertoner Kochsalzlösung (2400 mOsmol/l) in 6% Hydroxyethylstärke eine Verbesserung der Gewebeoxygenierung anhand einer Zunahme des globalen O₂-Verbrauches (VO₂) nach Steigerung des O₂-Angebotes (DO₂) nachweisbar ist. Es wurden 21 Patienten mit postoperativ aufgetretenem septischem Schock sowie in einer Vergleichsgruppe 20 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz untersucht.

Das DO₂ steigt bei den Patienten mit septischem Schock um 14%. Dies geht jedoch nur mit einem Anstieg des aus dem Herzindex und der arterio-gemischtvenösen O₂-Gehaltsdifferenz bestimmten O₂-Verbrauches (cVO₂) von 7% (p<0,05) einher. Die Bestimmung des O₂-Verbrauches, unabhängig von dem genannten Algorithmus mittels eines metabolischen Meßplatzes ermittelt (mVO₂), zeigt dagegen keine Änderung des O₂-Verbrauches. Der gefundene Anstieg des O₂-Verbrauches bei diesen Patienten scheint nicht mehr Ausdruck einer Verbesserung der Gewebeoxygenierung zu sein. Möglicherweise hat die vor Beginn der Untersuchung durchgeführte hämodynamische Stabilisierung, die zu einem hyperdynamen Kreislauf führte, zu einer adäquaten Gewebeoxygenierung geführt. Für das Vorliegen eines suffizienten, initialen Sauerstofftransportes sprechen der Anstieg des VO₂ in der Vergleichsgruppe der Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz, der nicht signifikant

verschieden von dem Wert der Patienten mit septischem Schock ist, ebenso wie die gleichgroßen Abnahmen der O_2 -Extraktionsraten in beiden Gruppen. Diese Deutung wird weiterhin dadurch gestützt, daß zwischen dem VO_2 -Anstieg der Überlebenden und dem VO_2 -Anstieg der im weiteren Krankheitsverlauf Verstorbenen kein signifikanter Unterschied besteht. Der sich im Gegensatz zum Anstieg des cVO_2 nach der Intervention mit HTS nicht ändernde mVO_2 belegt, daß bei den untersuchten Patienten keine Abhängigkeit des VO_2 vom DO_2 bestanden hat und daß der gefundene Anstieg des cVO_2 als Ausdruck eines "coupling of data" interpretiert werden kann. Hieraus wird die Schlußfolgerung gezogen, daß bei klinischen Untersuchungen des Zusammenhanges zwischen DO_2 und VO_2 beide Bestimmungsmethoden Anwendung finden sollten.

Pathologisch erhöhte Blutlaktatspiegel gelten als Beweis für das Vorliegen einer Gewebe- O_2 -Schuld. Bei den 8 Patienten mit septischem Schock, die erhöhte Blutlaktatspiegel aufwiesen, ändert sich trotz des signifikanten Anstieges des DO_2 der mittels metabolischem Meßplatz bestimmte mVO_2 nicht. Es wird die Schlußfolgerung gezogen, daß bei diesen Patienten metabolische Störungen auf zellulärer Ebene die Hyperlaktatämie verursacht haben können.

Bei der Beurteilung der hier ermittelten Parameter des konvektiven Sauerstofftransportes ist einschränkend zu sagen, daß es sich um globale, das heißt den Gesamtorganismus betreffende Parameter handelt, die sich aus dem Verhältnis von DO_2 zu VO_2 aller Teilkreisläufe ergeben. Der Sauerstofftransport zum Gewebe ist aber nicht identisch mit der Gewebeoxygenierung. Diese hängt in großem Maße auch von der regionalen Verteilung des Herzminutenvolumens zwischen den Organen und von dem nutritiven Blutfluß auf der Ebene der Organparenchyme ab. Deshalb ist das Vorliegen einer regionalen Sauerstoffschuld in relevanten Teilkreisläufen bei ausschließlicher Betrachtung von Globalparametern nicht sicher auszuschließen. Über die Beeinflussung der regionalen Gewebeoxygenierung durch HTS kann aus der vorliegenden Untersuchung keine Aussage gemacht werden.

Auffällig ist die zeitlich begrenzte Dauer der Wirkungen von HTS, obwohl die Substanz mit einer kolloidalen Lösung kombiniert wurde. Bereits 60 Minuten nach Infusion der Lösung ist der Anstieg des Herzindex nicht mehr signifikant von der Ausgangsmessung zu unterscheiden, das gleiche gilt für die sauerstofftransportbezogenen Parameter.

Der Anstieg des Serum-Natriums hat sich 24 Stunden nach Applikation der Lösung vollständig zurückgebildet. Die Zufuhr von HTS/HAES wurde von allen Patienten ohne

erkennbare relevante Nebenwirkungen toleriert. Allerdings verbieten die Natriumbelastung und der Anstieg der Osmolalität eine frequente Anwendung. Eine weitere mögliche Nebenwirkung ist der akute Anstieg des intravasalen Volumens mit akut auftretenden Anstiegen der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke. Dies kann insbesondere bei prä-existenter Isovolumämie, zusammen mit der möglichen Abnahme der kardialen Compliance, zu einer akuten Volumenüberlastung beitragen. Der Abfall des PaO_2 30 Minuten nach Zufuhr von HTS kann in diesem Sinn gedeutet werden.

Zusammenfassend wird die Schlußfolgerung gezogen, daß bei der Therapie des septischen Schocks die Verhinderung einer peripheren Sauerstoffschuld durch die Induktion eines hyperdynamen Kreislaufes zum frühestmöglichen Zeitpunkt ein wesentlicher Aspekt der symptomatischen Behandlung ist. Durch diesen Therapieansatz scheint bei den hier untersuchten Patienten im septischen Schock eine globale Sauerstoffschuld verhindert worden zu sein. Zur möglichen Beeinflussung der regionalen Gewebeoxygenierung kann keine Aussage gemacht werden. Der Einsatz von HTS/HAES könnte aufgrund des spezifischen Wirkungsprofils zum zügigen Volumenersatz in der Frühphase des hypovolämischen septischen Schocks von Nutzen sein.

5 Tabellarischer Anhang

Tabelle A1: Klinische Daten der 21 Patienten mit septischem Schock									
(Verlauf: V= verstorben; Ü = überlebt; NOR = Noradrenalinindosis; DOPA = Dopaminindosis; DOBU = Dobutamindosis)									
Patient	Geschlecht	Alter	Verlauf	NOR [$\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$]	DOPA [$\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$]	DOBU [$\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$]	HTS/HAES [ml/kg KG]	Elebute- Score	Apache II- Score
1	W	74	Ü	1,40	4,2	9,8	4	10	11
2	M	48	Ü	---	---	7,1	4	9	12
3	M	81	V	---	---	8,9	4	3	28
4	W	66	V	0,30	3,7	11,0	4	15	10
5	W	66	V	0,80	4,7	16,6	2	24	18
6	W	22	Ü	0,10	---	15,2	4	18	14
7	M	80	Ü	0,70	2,5	14,5	4	19	25
8	M	34	V	0,20	2,9	7,9	4	20	15
9	W	49	Ü	2,60	2,6	13,0	4	12	19
10	W	74	V	---	---	12,0	4	20	10
11	W	72	Ü	---	---	10,0	2	13	23
12	M	72	V	---	---	9,0	2	12	18
13	W	72	V	---	3,1	8,7	4	8	16
14	W	55	V	---	3,0	9,3	4	12	24
15	M	50	V	0,30	2,9	13,7	4	17	13
16	M	81	V	0,60	---	13,0	4	18	28
17	W	62	V	---	2,7	8,8	4	20	15
18	M	50	V	0,60	---	14,5	4	15	25
19	W	62	Ü	---	3,0	7,6	4	14	17
20	M	68	V	0,50	3,9	11,8	4	12	18
21	W	65	V	1,0	---	8,0	4	24	12
Summe bzw. MW	M / W = 12 / 9	62	Ü / V = 7 / 14	0,75	3,3	11	---	15	17,6

Tabelle A2: Klinische Daten der 20 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz									
(Verlauf: V= verstorben; Ü = überlebt; NOR = Noradrenalinidosis; DOPA = Dopamindosis; DOBU = Dobutamindosis)									
Patient	Geschlecht	Alter	Verlauf	NOR [µg/kg*min]	DOPA [µg/kg*min]	DOBU [µg/kg*min]	HTS/HAES [ml/kg KG]	Elebute- Score	Apache II- Score
22	M	37	Ü	---	---	2,1	4	7	13
23	M	23	Ü	---	12,5	8,3	4	1	12
24	W	30	V	---	---	5,2	4	27	12
25	W	65	V	---	7,1	4,9	4	7	18
26	M	51	V	---	---	6,3	4	3	17
27	M	52	V	---	---	6,3	4	2	5
28	W	74	Ü	0,80	---	5,1	4	11	22
29	M	27	Ü	---	---	7,3	4	5	16
30	W	34	Ü	---	---	8,3	4	6	11
31	M	39	V	---	3,0	7,3	4	10	32
32	M	32	Ü	---	3,0	5,9	4	8	36
33	M	54	V	---	---	7,1	4	5	25
34	W	65	Ü	---	---	9,7	4	5	26
35	W	57	Ü	---	---	10,4	2	12	21
36	M	59	Ü	---	---	5,0	2	5	27
37	M	50	V	---	---	10,4	4	4	19
38	M	53	Ü	---	---	7,0	4	4	14
39	M	79	V	---	2,3	8,3	4	6	12
40	M	67	V	---	3,1	4,0	4	12	18
41	M	40	V	---	---	5,8	4	7	19
Summe bzw. MW	M / W = 14 / 6	49,4	Ü / V = 10 / 10	0,80	5,16	6,7	---	7,35	18,8

Tabelle A3 : Klinische Diagnose sowie interkurrente klinische Diagnose und postoperative Komplikationen sowie Sepsisfocus der 21 Patienten mit septischem Schock.

(ARDS = Adult Respiratory Distress Syndrome, MOFS = Multiorganversagen).

Pat.	operative Diagnose	klinische Diagnose, postoperative Komplikation	Sepsisfocus
1	Magenperforation	Kreislaufinsuffizienz, diffuse Peritonitis	Peritonitis
2	Ösophagus-Karzinom	Kreislaufinsuffizienz, Pneumonie	Pneumonie
3	Rupturiertes Aortenaneurysma	Kreislaufinsuffizienz, ARDS, Niereninsuffizienz, Pneumonie	Pneumonie
4	Keilbeinmeningeom	Herzinsuffizienz, Pneumonie, ARDS,	Pneumonie
5	infrarenales Aortenaneurysma	Herzinsuffizienz, Pneumonie	Pneumonie
6	Oligodendrogliom	Kreislaufversagen, rezidivierende Pneumonien, Meningitis, ARDS	Pneumonie
7	Parasagittales Meningeom	Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Aspirationspneumonie, MOFS	Pneumonie
8	toxisches Megakolon	kardiopulmonale Dekompensation, schwere diffuse Peritonitis	Peritonitis
9	Subgaleales Empyem	dekompensierte Herzinsuffizienz, Pneumonie mit Pleuraerguß	Pneumonie
10	Aortenaneurysma ante perforationem	Kardiale Dekompensation, Myocardinfarkt, Nierenversagen, Pneumonie	Pneumonie
11	Sigmaperforation bei Adenokarzinom	Linksherzinsuffizienz, kotige Peritonitis, Pneumonie,	Peritonitis
12	Ischämiesyndrom der Beine bei Rhabdomyolyse und bakterieller Superinfektion	hämorrhagischer Schock, Leberinsuffizienz, Nierenversagen, ARDS	Weichteilinfekt
13	Ösophagusvarizenblutung	dekompensierte Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Pneumonie, ARDS	Pneumonie
14	Ösophagus-Karzinom	Kreislaufinsuffizienz, Pneumonie, Nierenversagen, urämischer Pericarderguß	Pneumonie
15	chronisches Schmerzsyndrom nach Plexus-Brachialis-Läsion	Weichteilinfekt, ARDS, Meningitis, Pneumonie	Weichteilinfekt
16	Magennekrose mit intrathorakaler Perforation	absolute Arrhythmie, Milznekrose, Peritonitis, Nierenversagen	Peritonitis
17	Ovarialkarzinom	chronische Appendizitis, kotige Peritonitis, Nierenversagen, ARDS	Peritonitis

18	Schädel-Hirn-Trauma	malignes Hirnödem, kardiozirkulatorische Insuffizienz, Nierenversagen, ARDS,	Pneumonie
19	Dünndarmperforation	Herzinsuffizienz, kotige Peritonitis	Peritonitis
20	Schädel-Hirn-Trauma	paralytischer Ileus, Pneumonie	Pneumonie
21	arterielle Verschlusskrankheit	Pneumonie	Pneumonie

Tabelle A4 : operative Diagnose sowie interkurrente klinische Diagnosen und postoperative Komplikationen der 20 Patienten mit kardiorespiratorischer Insuffizienz.

(ARDS = Adult Respiratory Distress Syndrome, MOFS = Multiorganversagen).

Pat.	operative Diagnose	klinische Diagnose, postoperative Komplikation
22	Polytrauma	Tracheobronchitis, Pneumonie
23	Polytrauma	Niereninsuffizienz, Pneumonie
24	Dünndarmperforation	Pneumonie, Pleuraerguß
25	Subarachnoidalblutung	Tracheobronchitis, Pneumonie
26	offenes Schädel-Hirn-Trauma	Hirnödem, Pneumonie
27	Schädel-Hirn-Trauma	Aspirationspneumonie
28	Arterielle Verschlusskrankheit	Pneumonie
29	Polytrauma	Tracheobronchitis, Pneumonie
30	Verätzung des oberen Intestinaltraktes	diffuse Peritonitis
31	Polytrauma	ARDS, MOFS
32	offene Femurschaftfraktur	Spannungspneumothorax, ARDS
33	Schädel-Hirn-Trauma	Pneumonie
34	Kalottenfraktur, epidurales Hämatom	Alkoholkrankheit, Leberzirrhose, Hirnödem
35	Polytrauma	Weichteilinfektion, Bakteriämien
36	Subarachnoidalblutung	Tracheobronchitis, Pneumonie
37	Schädel-Hirn-Trauma	ARDS, kardiale Insuffizienz
38	Ösophagusvarizenblutung	kardiale Insuffizienz, Alkoholkrankheit

39	Rupturiertes infrarenales Aortenaneurysma	Herzinsuffizienz, Pneumonie, MOFS
40	Schädel-Hirn-Trauma	paralytischer Ileus, Pneumonie
41	Schädel-Hirn-Trauma	Kreislaufinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Pneumonie

6 Formelanhang

6.1 Bestimmung des Sauerstoffverbrauches aus den Atemgasen:

Der Algorithmus des Deltatrac Metabolic Monitors der Fa. DATEX bestimmt den Sauerstoffverbrauch aus der Kohlendioxidproduktion und dem respiratorischen Quotienten:

Unter der Voraussetzung eines konstanten Gas-Gesamtflows (Q) läßt sich die Kohlendioxidproduktion (VCO_2) berechnen aus :

$$VCO_2 = Q * FCO_2^*$$

Wobei:

$$FCO_2^* = CO_2\text{- Konzentration des konstanten Flows}$$

Für den Respiratorischen Quotienten (RQ), der sich nach der Haldaneschen Formel allein aus den Gaskonzentrationsanteilen berechnen läßt, gilt:

$$RQ = \frac{1 - F_i O_2}{\frac{F_i O_2 - F_e O_2}{F_e CO_2} - F_i O_2}$$

wobei :

$$F_i O_2 = \text{Sauerstoffkonzentration der Inspirationsluft}$$

$$F_e O_2 = \text{Sauerstoffkonzentration der Expirationsluft}$$

$$F_e CO_2 = \text{Kohlendioxidkonzentration der Expirationsluft (Mischkammer)}$$

6.2 Sauerstoffgehalte und errechnete Partialdrücke

Der arterielle (C_aO_2) und der gemischtvenöse (C_vO_2) Sauerstoffgehalt berechnen sich :

$$C_aO_2 = (1,36 * Hb * S_aO_2) + (P_aO_2 * 0,0031) \quad [ml/dl]$$

$$C_vO_2 = (1,36 * Hb * S_vO_2) + (P_vO_2 * 0,0031) \quad [ml/dl]$$

Wobei:

1,36 = Sauerstoffträgerkapazität des Hämoglobin (Hüfner-Faktor)

S_aO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung

P_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck

S_vO_2 = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

P_vO_2 = gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck

Der pulmonal-kapilläre Sauerstoffgehalt (C_cO_2) zur Bestimmung der pulmonalen veno-arteriellen Beimischung berechnet sich nach der folgenden Formel:

$$C_cO_2 = (1,36 * Hb * S_aO_2) + (P_AO_2 * 0,0031) \quad [ml/dl]$$

Wobei:

P_AO_2 = Alveolärer Sauerstoffpartialdruck

1,36 = Hüfner-Faktor

Alle Patienten hatten eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) kleiner als 1.

Daher kann man den P_{AO_2} wie folgt errechnen:

$$P_{AO_2} = (PB - P_{H_2O}) * F_iO_2 - [P_a CO_2 * [F_iO_2 + (1 - F_iO_2) / RQ]]$$

wobei :

PB = Barometerdruck

P_{H_2O} = Wasserdampfdruck (Hier als konstant 47 mmHg angenommen)

P_aCO_2 = arterieller Kohlendioxidpartialdruck

RQ = respiratorischer Quotient = V_{CO_2} / V_{O_2}

Um bestimmte Parameter besser vergleichbar zu machen, werden auf die Körperoberfläche bezogene Indices errechnet (z.B. Herzindex), wobei die Körperoberfläche aus dem Körpergewicht (KG) und der Körpergröße (GR) berechnet wird :

$$KOF = 71,84 * KG^{0,425} * GR^{0,725} * 10^{-4}$$

7 Literaturverzeichnis

- [1] **ADAMS, R.,** L. DIELEMAN, S. CAIN (1982): A critical value for oxygen transport in the rat. *J Appl Physiol* 53: 660 - 664.
- [2] **ANNAT, G.,** J.P. VIALE, G. PERCIVAL, M. FROMENT, J. MOTIN (1986) Oxygen delivery and uptake in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 133: 999 - 1001
- [3] **ARCHIE, J.P.** (1981) : Mathematic coupling of data. A common source of error. *Ann surg* 193: 296-303.
- [4] **ARMISTEAD, C.W.,** J.L. VINCENT, J.C. PREISER, D. DE BACKER, T. LE MINH (1990) : Hypertonic saline solution- hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock. *Anesth Analg* 69: 714 - 720
- [5] **ASTIZ, M.E.,** E.C. RACKOW, J.L. FALK, B.S. KAUFMANN (1987) : Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 15, 1: 26 - 28
- [6] **ATKINS, J.M.,** K. WILDENTHAL, AND L.D. HORWITZ (1973) : Cardiovascular responses to hypertonic mannitol in anesthetized and conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 225: 132-137.
- [7] **BAYER, M.,** D. NOLTE, H.A. LEHR, U. KREIMEIER, K. MEBMER (1991) : Hyperton-hyperonkotische Dextran-Lösung vermindert die postischämische Leukozytenadhärenz in postkapillären Venolen. *Langenbecks Arch Chir(Suppl 1)* : 375-378
- [8] **BERLINER, A.D.,** H. LACKNER (1972) : Hemorrhagic diathesis after prolonged infusion of low molecular weight dextran. *Am J Med Sci* 263(5) : 397-403
- [9] **BESSEY, P.Q.,** J.M. WATTERS, T.T. AOKI (1984) : Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg* 200: 264-280
- [10] **BEUTEL, P.,** W. SCHUBO (1983) : *Statistik-Programm für die Sozialwissenschaften: SPSS 9, 4. Aufl.* Fischer, Stuttgart New York
- [11] **BIHARI, D.,** M. SMITHIES, A. GIMSON, J. TINKER (1987) : The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 317: 397 - 403.
- [12] **BIHARI, D.,** M. SMITHIES, A. POZNIAK, A. GIMSON (1987a) : A comparison of direct and indirect measurements of oxygen delivery and consumption in human volunteers and critically ill patients: the effects of prostacyclin. *Scand J Clin Lab Invest* 47 (Suppl 188): 37 - 45.
- [13] **BIHARI, D.** (1988) : Oxygen delivery and consumption in the critically ill: Their relation to the development of multiple organ failure. In: W. Kox, D. Bihari (Hrsg) : *Shock and the adult respiratory distress syndrome.* Springer, Berlin Heidelberg New York, S 96 - 121
- [14] **BITTERMAN, H.,** J. TRIOLO, AND A.M. LEFER (1987) : Use of hypertonic saline in the treatment of hemorrhagic shock. *Circulatory Shock* 21: 271-283.
- [15] **BLAND, J. MARTIN,** DOUGLAS G. ALTMANN (1986) : Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* I,1: 307-310.

- [16] **BONE, R.C.,** C.J. FISHER, T.P. CLEMMER, G.J. SLOTMAN, C.A. METZ, R.A. BALK, J.N. SHEAGREN (as part of the Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group) (1987): A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317 : 653 - 658.
- [17] **BORDER, J.R.,** J. HASSELT, J. LA DUCE ET AL. (1987) : The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. *Ann Surg* 206: 427-437.
- [18] **BREEN, P.T.,** G. SCHUMACKER, G. HEDENSTIERNA, J. ALI, P.D. WAGNER, L.D.H. WOOD (1982): How does increased cardiac output increase shunt in pulmonary edema ? *J Appl Physiol* 53: 1273 - 1280
- [19] **BRENT, B.,** R. MATTHAY, D. MAHLER, H. BERGER, B. ZARET, G. LISTER (1984) : Relationship between oxygen uptake and oxygen transport in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 129: 682 - 686
- [20] **BRONSVELD W.,** C. VAN DEN BOS, L.G. THUIS (1985) : Use of glucose- insulin potassium (GIK) in human septic shock. *Crit Care Med* 13, 7: 566 - 570
- [21] **BROSIUS, G. :** *SPSS/PC+ Basics und Graphics. Einführung und praktische Beispiele,* Mc Graw Hill, Hamburg, New York u.a., 1988.
- [22] **BROSIUS, G. :** *SPSS/PC+ Advanced Statistics und Tables,* Mc Graw Hill, Hamburg, New York u.a. 1989.
- [23] **BROWNING, J.A.,** S.E. LINDBERG, S.F. TURNEY ET AL. (1982) : The effects of fluctuating F_iO_2 on metabolic measurements in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 10: 82.
- [24] **BRUTTIG, S.P.,** D. DISCHER, T.J. DOHERTY, P. BORGSTROEM, K.E. ARFORS (1991) : Hypertonic Saline dextran (HSD) improves peripheral microvascular performance following massive uncontrolled hemorrhage. *Cir Shock* 34: 36.
- [25] **CAIN, S** (1977) : Oxygen delivery and uptake in dogs during anaemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 42: 228 - 234.
- [26] **CAIN, S.** (1983) : Peripheral oxygen uptake and delivery in health and disease. *Clin Chest Med* 4: 139
- [27] **CAIN, S.** (1984) : Supply dependency of oxygen uptake in ARDS: myth or reality ? *Am J Med Sci* 288: 119 - 124
- [28] **CAIN, S.** (1989) : Mechanismen des eingeschränkten Sauerstoffangebots bei Sepsis und ARDS. In: Reinhart, K., Eyrich, K. (Hrsg) *Sepsis - eine interdisziplinäre Herausforderung.* Springer, Berlin Heidelberg New York , S. 153 - 161, .
- [29] **CAIN, S. ,** S.E. CURTIS (1991) : Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with dopexamine. *Crit Care Med* 19 : 1552-1560
- [30] **CARVAJAL, H.F.** D.H. PARKS (1988) : Optimal composition of burn resuscitation fluids. *Crit Care Med* 16: 695 - 700.
- [31] **CERRA, F.B.** (1989): Multiple organ failure syndrome. In: D.J. Bihari, F.B. Cerra (Hrsg) : *Multiple organ failure.* The Society of Critical Care Medicine, Fullerton, California , S. 1-24
- [32] **CHAPPELL, T.,** L. RUBIN, R. MARKHAM, B. FIRTH (1983) : Independence of oxygen consumption and systemic oxygen transport in patients with either stable pulmonary hypertension or refractory left ventricular failure. *Am Rev Respir Dis* 128: 30 - 33.
- [33] **CURTIS, S.E.,** S.M. CAIN (1992): Systemic and regional O_2 delivery and uptake in bled dogs given hypertonic saline, whole blood, or dextran. *Am J Physiol* 262 : H778-786.

- [34] **CURTIS, S.E., S.M. CAIN** (1992a): Regional and systemic lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 145 : 1-14.
- [35] **DAHAN, M.S., P. LANGE, R.F. WILSON, L.A. JACOBS, R.A. MITCHELL** (1987): Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery* 101 : 69-80.
- [36] **DAMASK, M.C., J. ASKANAZI, C. WEISSMAN ET AL.** (1983) : Artifacts in measurement of resting energy expenditure. *Crit Care Med* 11: 750.
- [37] **DAMASK, M.C., R.A. FORSE, J.M. KINNEY** (1983a) : Clinical application of gas exchange measurements. *Clin Anaesth* 1: 599
- [38] **DANEK, S., J. LYNCH, J. WEG, D. DANTZKER** (1980): The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 122: 387 - 395.
- [39] **DANIEL, A., J. COHEN, M. LICHTMAN, M. MURPHY, B. SCHREINER, P. SHAH** (1978) : The relationships among arterial oxygen flow rate, oxygen binding by hemoglobin and oxygen utilisation in chronic cardiac decompensation. *J Lab Clin Med* 91: 635 - 649
- [40] **DAWSON, K.L., E.R. GELLER, J.R. KIRKPATRICK** (1988) : Enhancement of mitochondrial function in sepsis. *Arch Surg* 123: 241 - 244
- [41] **DE FELIPPE J. JR., J. TIMONER, I.T. VELASCO, O.U. LOPEZ** (1980) : Treatment of refractory hypovolemic shock by 7,5% sodium chloride injections. *Lancet* II: 1002-1004
- [42] **DHAINAUT, J.F., J.D. EDWARDS, A.F. GROOTENDORST, P. NIGHTINGALE, M.R. PINSKY, K. REINHART, W.C. VINCENT, J.L. VINCENT** (1990) : Practical aspects of oxygen transport: conclusions and recommendations of the Roundtable Conference. *IntCareMed* (Supp 2): 179-180
- [43] **DORINSKY, P.M., J.L. COSTELLO, J.E. GADEK ET AL.** (1988) : Relationships of oxygen uptake and oxygen delivery in respiratory failure not due to the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 93: 1013 - 1030
- [44] **EDWARDS, J.D., G.C. BROWN, P. NIGHTINGALE, R.M. SLATER, E.B. FARAGHER** (1989): Use of survivors' cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. *Crit Care Med* 17: 1098 - 1103
- [45] **ELEBUTE, E.A., H.B. STONER** (1983) : The grading of sepsis. *Br J Surg* 70: 29 - 31, .
- [46] **FIDDIAN-GREEN, R.G., S. BAKER** (1987) : Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations. *Crit Care Med* 15: 153-156.
- [47] **GANZ, W.R., R. BONOSO, H.S. MARCUS, J.S. FORRESTER, H.C. SWAN** (1971) : A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27: 392.
- [48] **GAZITÚA, S., J.B. SCOTT, C.C. CHOU, AND F.J. HADDY** (1969) : Effect of osmolarity on canine renal vascular resistance. *Am. J. Physiol.* 217:1216-1223.
- [49] **GAZITÚA, S., J.B. SCOTT, B. SWINDALL, AND F.J. HADDY** (1971) : Resistance responses to local changes of in plasma osmolarity in three vascular beds. *Am. J. Physiol.* 220: 384-391.
- [50] **GILBERT, E.M., M.T. HAUPT, R.Y. MANDANAS ET AL** (1986) : The effect of fluid loading, blood transfusion, and catechoalmine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 134: 873 - 878.
- [51] **GOETHALS, M.A., S.M. ADELE, D.L. BRUTSAERT** (1975) : Contractility in mammalian heart muscle. *Circ Res* 36: 27 - 33

- [52] **GROENEVELDT, A.B.J.** AND L.G. THIJS (1987) : Systemic microvascular permeability in septic shock. In : J.L. Vincent, L.G. Thijs (Hrsg.) *Septic shock: European view (update in intensive care and emergency medicine)*, vol 4. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio: S. 43-50.
- [53] **GRUM, C.M.,** R.G. FIDDIAN-GREEN G.L. PITTENGER B.J. GRANT, E.D. ROTHMAN, D.R. DANTZKER (1984): Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. *J Appl Physiol* 56: 1065-1069.
- [54] **GUTIERREZ, G.,** R.J. POHIL (1986) : Oxygen consumption is linearly related to O₂ supply in critically ill patients. *J Crit Care* 1: 45 - 53
- [55] **GUTIERREZ, G.,** F. PALIZAS, G. DOGLIO, N. WAINZSTEIN, A. GALLESIO, J. PACIN, A. DUBIN, E. SCHIAVI, M. JORGE, J. PUSAJO, F. KLEIN, E. SAN ROMAN, B. DORFMAN J. SCHOTTLENDER, R. GININGER (1992): Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 339: 195-199.
- [56] **HAGLUND, U.,** R.G. FIDDIAN-GREEN (1989) : Assessment of adequate tissue oxygenation in shock and critical illness: oxygen transport in sepsis, Bermuda, April 1+2, 1989. *Int Care Med* 15: 475-477.
- [57] **HANDS, R.D.,** R.A. GUNTHER, P.R. PERRON ET AL. (1986) : Peripheraal injection of hypertonic saline-dextran to resuscitate from hemorrhagic shock. *Circ Shock* 18: 377-378
- [58] **HAUPT, M.T.,** E. GILBERT, R.W. CARLSON (1985) : Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis* 131: 912.
- [59] **HAYNES, B.W. JR** (1960) : Dextran therapy in severe burns: results in 246 cases. *Am J Surg* 99: 684-689.
- [60] **HOLCROFT, J.W.,** M.J. VASSAR, J.E. TURNER, R.W. DERLET ET AL. (1987) : 3 % NaCl and 7,5 % NaCl/Dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 206, No 3, 279 - 287
- [61] **INGLESBY, T.V.,** A.E. RAIZNER, H.G. HANDLEY, I.V. SKINNER (1972) : Cardiovascular reflexes induced by selectively altering pulmonary arterial osmolarity. *Am J Physiol* 222: 302 - 307.
- [62] **JOHANSSON, B.** AND O. JONSSON (1968) : Cell volume as a factor influencing electrical and mechanical activity of vascular smooth muscle. *Acta Physiol. Scand.* 72: 456-468.
- [63] **JONSSON, O.** (1970) : Extracellular osmolarity and vascular smooth muscle activity. *Acta Physiol Scand* 359 : 14 - 15.
- [64] **KARIMAN, K.,** S. BURNS (1985): Regulation of tissue oxygen extraction is disturbed in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132: 109 - 114, 1985.
- [65] **KAUFMAN, B.S.,** E.C. RACKOW, J.L. FALK (1984) : The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest* 85(3) : 336 - 340.
- [66] **KELMANN, G.R.,** J.F. NUNN (1966) : Normograms for correction of blood PO₂, PCO₂, pH and base excess for time and temperature. *J Appl Physiol* 21: 1484.
- [67] **KNAUS, W.A.,** J.E. ZIMMERMANN, D.P. WAGNER, E.A. DRAPER, D.E. LAWRENCE (1981) : APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9: 591 - 597.
- [68] **KNAUS, W.A.,** E.A. DRAPER, D.P. WAGNER, J.E. ZIMMERMAN (1985) : APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818 - 829.

- [69] **KOCH-WESER, J.** (1963) : Influence of osmolarity of perfusate on contractility of mammalian myocardium. *Am J Physiol* 204 : 975 - 962
- [70] **KRAMER, G.C., P.R. PERRON, C. LINDSEY, S.Y. HUNG ET AL.** (1986) : Small volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surg* 100, 2, 239 - 247
- [71] **KREGER, B.E., D.E. CRAVEN, W.R. MCCABE** (1980) : Gram negative bacteremia. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 68 : 344.
- [72] **KREIMEIER U., L. FREY, J. DENTZ, T. HERBEL, K. MESSMER** (1991): Hypertonic saline dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit Care Med* 19 801-809.
- [73] **KREISBERG, R.A.** (1980) : Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Int Med* 92,1: 227-237
- [74] **KRUSE, J.A., S.A.J. ZAIDI, R.W. CARLSON** (1979) : Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 83: 77-82
- [75] **LANGER, C.H., Y.J. BAGBY, I.L. FERGUSON, I.I. SPITZER** (1984) : Cardiac output and redistribution of oxygen blood flow in hypermetabolic sepsis. *Am J Physiol* 246: R 331.
- [76] **LAURENO, R.** (1983): Central pontine myelinosis following rapid correction of hyponatraemia. *Ann Neurol* 13,3: 232-242.
- [77] **LAYON, J., D. DUNCAN, J.T. GALLAGHER, M. BANNER** (1987) : Hypertonic saline as a resuscitation solution in hemorrhagic shock: Effects on extravascular lung water and cardiopulmonary function. *Anesth Analg* 66: 154 - 158
- [78] **LOPES, O.U., V. PONTIERI, M. ROCHA ET SILVA, AND J.T. VELASCO** (1981) : Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: Role of the innervated lung. *Am J Physiol* 241: H883-H890.
- [79] **LUCE, J.M.** (1987) : Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 91: 883 - 888
- [80] **LUNDVALL, J., S. MELLANDER, AND T. WHITE** (1969) : Hyperosmolarity and vasodilation in human skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 77: 224, .
- [81] **LUYPAERT, P., J.L. VINCENT, M. DOMB, P. VAN DER LINDEN, S. BLECIC, G. AZINI, A. BERNARD** (1986) : Fluid resuscitation with hypertonic saline in endotoxic shock. *Circ Shock* 20: 311 - 320
- [82] **LYNCH, J.P., J.G. MHYRE, D.R. DANTZKER** (1979) : Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol* 46: 315 - 321.
- [83] **MANINGAS, P.A.,** (1987) Resuscitation with 7,5% NaCl in 6% Dextran-70 during hemorrhagic shock in swine : effects on organ blood flow. *Crit Care Med* 15 : 1121 - 1126.
- [84] **MANSHIP, L., R.D. MCMILLIN, J.J. BROWN** (1984) : The influence of sepsis and multi-system organ failure on mortality in the surgical intensive care unit. *Ann Surg* 50: 94
- [85] **MAZZONI, M.C., P. BORGSTRÖM, K.E. ARFORS, M. INTAGLIETTA** (1988) : Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 255: H629 - H637.
- [86] **MEAKINS, J.L., J.C. MARSHALL** (1989) : The gut as a 'motor' of multiple system organ failure. In: A. Marston, Y.B. Bulkley, R.G. Fiddian-Green U.H. Haglund (eds.) *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. Edward Arnold Publishers, London. Chap 31 : 339-348.

- [87] **MELLANDER, S.**, B. JOHANSSON, S. GRAY, O. JONNISON, J. LUNDVALL, AND B. JUNG (1967) : The effects of hyperosmolarity on intact and isolated vascular smooth muscle. Possible role in exercise hyperemia. *Angiologica* 4: 310-322.
- [88] **MERILÄINEN, P.** (1990): Datex Deltatrac™ metabolic monitor. *Description of the working principle and technical solutions Manual No. 874309*. Datex/Instrumentarium Corp, Helsinki/Finland .
- [89] **MOHSENFAR, Z.**, P. GOLDBACH, D. TASHKIN, D. CAMPISI (1983) : Relationship between oxygen delivery and consumption in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 84: 267 - 271.
- [90] **MONAFO, W.W.**, J.D. HELVERSON, K. SCHECHTMAN (1984) : The role of concentrated sodium solutions in the resuscitation of patients with severe burns. *Surgery* 95: 129 - 134
- [91] **MONTGOMERY, B.R.**, M.A. STAGER, C.J. CARRICO ET AL. (1985) : Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132: 484
- [92] **MORENO, L.F.**, H.H. STRATTON, J.C. NEWELL, P.J. FEUSTEL (1986) Mathematical coupling of data: correction of a common error for linear calculations. *J Appl Physiol* 60: 335 - 343:
- [93] **MULLINS, R.J.**, R.W. HUDGENS (1987) : Hypertonic saline resuscitates dogs in endotoxin shock. *J Surg Res* 43, 37 - 44
- [94] **NAKAYAMA, S.I.**, G.C. KRAMER, R.C. CARLSEN, J.W. HOLCROFT (1985) : Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts. *J Surg Res* 38: 180 - 186.
- [95] **NIE, N.H.**, C.H. HULL, J.S. JENKINS, K. STEINBRENNER, D.J. BENT (1975) : *SPSS: Statistic package for social sciences*, 2. Auflage McGraw-Hill, New York
- [96] **NORENBERG M.D.**, K.O. LESLIE, A.S. ROBERTSON (1982) : Association between rise in serum sodium and central pontine myelinosis. *Ann Neurol* 11(2): 128-135
- [97] **OKAMOTO, K.**, T. KOMATSU, V. KUMAR ET AL. (1985) : Effects of intermediate positive pressure ventilation on cardiac output measurements by thermodilution. *Abstr Crit Care Med* 13: 320.
- [98] **OLIVA, P.B.** (1970) : Lactic Acidosis. *Rev Am J Med*, 48: 209 - 225.
- [99] **PARKER, M.M.**, J.H. SHELHAMER, S.L. BACARACH (1984) : Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100: 483 - 490
- [100] **PARILLO, J.E.** (1989): Septic shock in humans: Clinical evaluation, pathogenesis, and therapeutic approach. In: W.C. Shoemaker, S. Ayres; A. Grenvik, P. Holbrook, W.L. Thompson (Hrsg) : *Textbook of Critical Care*. 2nd Edition W.B. Saunders Company, Philadelphia London : S. 1006 - 1024
- [101] **POWERS, S.**, R. MANNAL, M. NECLERIO ET AL. (1973) : Physiological consequences of PEEP. *Ann Surg* 178: 265 - 272
- [102] **RAPER, R.F.**, W.J. SIBBALD, A.A. DRIEDGER (1988) : Relative myocardial depression in normotensive sepsis. *J Crit Care* 4 (1): 9 - 18
- [103] **REINHART, K.** (1988) : Zum Monitoring des Sauerstofftransportsystems. *Anaesthesist* 37: 1
- [104] **RHODES, R.**, J. NEWELL, D. SHAH, W. SCOVILL, J. TAUBER, R. DUTTON, S. POWERS (1978) : Increased oxygen consumption accompanying increases oxygen delivery with hypertonic mannitol in adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 84: 490 - 497

- [105] **ROCHA-E-SILVA, M.**, G.A. NEGRAES, A.M. SOARES, V. PONTIERI, L. LOPPNOW (1986) : Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: Patterns of regional circulation. *Circ Shock* 19: 165 - 175.
- [106] **ROCHA-E-SILVA, M.**, J.T. VALESKO, R.J.N. SILVA ET AL. (1987) : Hyperosmotic sodium salts reverse hemorrhagic shock: Other solutes do not. *Am J Physiol* 253: H 751.
- [107] **RONCO J.J.**, P.T. PHANG, K.R. WALLEY, B.R. WIGGS, J.C. FENWICK, J.A. RUSSELL (1991) : Oxygen consumption is independent of oxygen delivery in severe adult respiratory syndrome. *Am Rev RespirDis* 143: 1267-1273.
- [108] **RONCO J.J.**, JOHN C. FENWICK, BARRY R. WIGGS, P. TERRY PHANG, JAMES A. RUSSELL AND MARTIN G. TWEEDALE (1993) : Oxygen consumption is independent of oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev RespirDis* 147: 25-31
- [109] **ROWE, G.G.**, D.H MCKENNA, R.J. CORLISS, AND S. SIALER (1972) : Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride. *J Appl Physiol* 32: 182-184.
- [110] **RUBIN, S.**, D. SIEMIENCZUK, M. NATHAN, J. PRAUSE, H. SWAN (1982) : Accuracy of cardiac output, oxygen uptake and arterio-venous oxygen difference at rest, during exercise and after vasodilator therapy in patients with severe, chronic heart failure. *Am J Cardiol* 50: 973 - 978
- [111] **RUSSELL, JAMES A.**, P. TERRY PHANG, (1994) : The Oxygen Delivery / Consumption Controversy - Approaches to Management of the critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 533 - 537.
- [112] **SCHUMACKER, P.**, L. WOOD (1984) : Limitations of aerobic metabolism in critical illness. *Chest* 85: 453 - 454
- [113] **SHAH, D.**, J. NEWELL, T. SABA (1981) : Defects in peripheral oxygen utilisation following trauma and shock. *Arch Surg* 171: 1277 - 1281
- [114] **SHAPIRO, H.M.**, G. SMITH, A.H. PRIBBLE, J.A. MURRAY, F.N. CHENEY (1974) : Errors in sampling pulmonary arterial blood with a Swan-Ganz catheter. *Anesthesiology* 32: 410.
- [115] **SHEPHERD, A.P.**, H.J. GRANGER, E.E. SMITH (1973) : Local control of tissue oxygen delivery and its contribution to the regulation of cardiac output. *Am J Physiol* 225 : 747 - 755
- [116] **SHIBUTANI, K.**, T. KOMATSU, K. KUBAL, V. SANCHALA, K. KUMAR, D. BIZZARRI (1983) : Critical level of oxygen delivery in anaesthetized man. *Crit Care Med* 11: 640 - 643
- [117] **SHOEMAKER, W.C.**, P. APPEL , R. BLAND (1983) : Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *Am J Surg* 146: 43 - 50
- [118] **SHOEMAKER, W.C.**, P. APPEL, H.B. KRAM , T.S. LEE (1985) : Comparison of two monitoring methods (central venous pressure versus pulmonary artery catheter) and two protocols as therapeutic goals (normal values versus values of survivors) in a prospective randomised clinical trial of critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 17, 4 : 304
- [119] **SHOEMAKER, W.C.**, H.B. KRAM, P.L. APPEL (1990) : Therapy of shock based on pathophysiology, monitoring, and outcome prediction. *Crit Care Med* 18: 19 - 25.
- [120] **SIBBALD, W.J.**, F. RAPER , D. BERSTEN (1989): Kreislaufveränderungen beim septischen Syndrom. In: K. Reinhart, K. Eyrich (Hrsg.) *Sepsis. Eine interdisziplinäre Herausforderung*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 108 - 123 .

- [121] **SIBBALD, W.J.**, A. BERSTEN, F.S. RUTLEDGE (1989a) : The role of tissue hypoxia in multiple organ failure. In: K. Reinhart, K. Eyrich (Hrsg) : *Clinical aspects of O₂ transport and tissue oxygenation*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 102 - 114
- [122] **SNYDER, J.V.**, D.J. POWNER (1982) : Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution. *Crit Care Med* 10: 677.
- [123] **SPRUNG, C.L.**, P.V. CARALIS, E.H. MARCIAL ET AL. (1984) : The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock : a prospective, controlled study. *N Engl J Med* 311: 1137-1143
- [124] **STAINSBY, W.N.**, AND J.K. BARCLAY (1971) : Effect of infusions of osmotically active substances on muscle blood flow and systemic blood pressure. *Circ Res* 28, *Suppl.* 1: 33-38, .
- [125] **STERNS, R.H.**, J.E. RIGGS, S.S. SCHOCHET JR (1986) : Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314(2) 1535-1541
- [126] **TEMPLETON, G.H.**, J.H. MITCHELL, AND K. WILDENTHAL (1972): Influence of hyperosmolarity on left ventricular stiffness. *Am J Physiol* 222: 1406-1411 .
- [127] **TUCHSCHMIDT, J.**, J. FRIED, R. SWINNEY, O.M.P. SHARMA (1989) : Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 17: 719 - 723
- [128] **VELASCO, V.T.**, M. ROCHA-E-SILVA, M.A. OLIVEIRA (1989) : Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs : A comparative study. *Crit Care Med* 17: 261 - 264.
- [129] **VELASCO, J.T.**, V. PONTIERI, M. ROCHA-E-SILVA, O.U. LOPES (1980) : Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 239 : H 664 - H 673.
- [130] **VERMEIJ, C.G.**, W. BOUKE, A. FEENSTRA, H.A. BRUINING (1990) : Oxygen delivery and oxygen uptake in postoperative and septic patients. *Chest* 98: 415-420.
- [131] **VINCENT, J.L.** (1990) : The value of blood lactate monitoring in clinical practice (in press)
- [132] **WAGNER, P.D.**, W. SCHAFFARTZIK, R. PREDILLETTO, D.R. KNIGHT (1991) : Relationship among cardiac output, shunt and inspired O₂ concentration. *J Appl Physiol* 71: 2191-2197
- [133] **WEIL, M.H.** (1977) : Current understanding of the mechanisms and treatment of circulatory shock caused by bacterial infections. *Ann Clin Res* 9: 181
- [134] **WEYLAND, W.**, M. REITER, A. WEYLAND, C.F. HEIDELMEYER, U. HILLMER-VOGEL, U. BRAUN (1989) : Experimentelle und klinische Validierung des Datex Deltatrac Metabolic Monitors. *Anaesthesist* 38, *Suppl* 1: 117
- [135] **WILDENTHAL, K.**, C.L. SKELTON, AND H.N. COLEMAN III (1969) : Cardiac muscle mechanics in hyperosmotic solutions. *Am J Physiol* 217: 302-306.
- [136] **WILDENTHAL, K.**, D.S. MIERZWIACK, AND J.H MITCHELL (1969a) : Acute effects of increased serum osmolarity on left ventricular performance. *Am. J. Physiol.* 216: 898-904.
- [137] **WOLF, M.B.** (1971) : Plasma volume dynamics after hypertonic fluid infusions in nephrectomized dogs. *Am J Physiol* 221 : 1392 - 1395
- [138] **WOLFF, G.**, M.DITTMANN, K. LEHMANN, U. STENBLOCK, F. HARDER, P. DALQUEN (1980) : Die akute respiratorische Insuffizienz (ARI) und das Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in: Wollf, G., Keller, R. Suter, P.M. (Hrsg.) *ARDS* Seite 79

- [139] **WOLL, P.J.,** C.O. RECORD (1979) : Lactate elimination in man: effect of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest* 9: 397-404
- [140] **ZÖFEL, P.** (1985): *Statistik in der Praxis*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

Lebenslauf

Persönliche Angaben :

Geboren : als Ralf Reuter am 31.12.63 in Berlin

Familienstand : verheiratet seit 27.03.85 mit Carola Korell.

Kinder : 1985 Katharina Korell
1987 Karl-Levin Korell
1993 Jan-Lennart Korell

Schulbesuch :

1970 - 1974 Grundschule in Berlin Charlottenburg
1974 - 1976 Gymnasium in 40699 Erkrath-Hochdahl
1976 - 1984 Theodor-Heuss-Oberschule in Berlin Wedding.
7/84 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife.

Studium :

seit 4/85 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, Abschluß : 11/93 : drittes Staatsexamen

Tätigkeiten neben dem Studium :

3/89 bis 4/92 Beschäftigung als studentische Hilfskraft in der Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin im FU-Klinikum Steglitz. Aufgaben im Bereich der Hardware- und Software-Pflege und Einführungen in die Benutzung von Software-Paketen. Lehrtätigkeit im Bereich Statistik und Biomathematik, sowie Erstellung von Grafiken und statistischen Analysen im Auftrag der Klinik.

3/89 bis 4/92 Beschäftigung als studentische Hilfskraft mit Lehrtätigkeit im Institut für Hygiene der FU Berlin.

Danksagung

Mein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. K. Reinhart, der diese Arbeit ermöglichte. Besonderen Dank verdient Herr Dr. L. Hannemann, dessen Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche von unschätzbarem Wert war. Sein freundliches Entgegenkommen und seine kompetenten Ratschläge verdienen hier besondere Erwähnung. Ihm auch vielen Dank für die Übernahme der Betreuung der Arbeit, da Herr Prof. Reinhart die Klinik inzwischen verlassen hat.

Daß die Blutgasbestimmungen reibungslos vonstatten gingen und die Geräte tadellos funktionierten ist das Verdienst von Frau I. Köster.

Allen anderen ärztlichen und pflegerischen Kräften, die während der zeitlich aufwendigen Untersuchungen den Stationsbetrieb aufrechterhielten, gebührt ebenfalls Dank.

Für das Korrekturlesen und für viele nützliche Ratschläge danke ich Frau Cordula Naumann.

Meiner Frau Carola und meinen drei Kindern Katharina, Karl-Levin und Jan-Lennart danke ich für ihre Geduld.

