

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von 6% Hydroxyethylstärke 130kDa/0.4 vs. 4% Gelatine auf
die Plasmahomöostase unter Azidämie und Hämofiltrations-
gestützter Therapie mit THAM-Puffer**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Ruß
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Boemke
2. Prof. Dr. med. R. Rossaint
3. Prof. Dr. med. M. Ketteler

Datum der Promotion: 05.06.2011

INHALTSVERZEICHNIS

1. Publikationen eingereicht zur Dissertation	2
2. Zusammenfassung der Publikationsdissertation	
2.1. Abstract	3
2.2. Einleitung und Zielstellung	4
2.3. Methodik	5
2.4. Ergebnisse	8
2.5. Diskussion	11
2.6. Zusammenfassung	15
2.7. Abkürzungsverzeichnis	16
2.8. Literaturverzeichnis	17
3. Erklärung über den Anteil des Promovenden	20
4. Lebenslauf	22
5. Vollständige Publikationsliste	23
6. Erklärung über Selbstständigkeit	25
7. Danksagung	26

1. PUBLIKATIONEN EINGEREICHT ZUR DISSERTATION

Diese Publikationsdissertation basiert auf den hier aufgeführten Veröffentlichungen, die im Folgenden als P1-3 zitiert werden. Der jeweils angegebene Impact Factor bezieht sich auf den Journal Citation Report 2009 laut ISI (Institute for Scientific Information; <http://isiknowledge.com/jcr>).

P1: Russ M, Koch V, Ott S, Bedarf J, Unger JK. Stable mixed acidemia in anaesthetized pigs - a model for research on biocompatibility of hemofilters under a deteriorated acid-base balance. *Artif Organs*. 2010 Oct 14 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01053.x

(Impact factor 2009: 1,827)

P2: Russ M, Koch V, Keckel T, Boemke W, Hiebl B, Unger JK. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 impacts differently on blood glucose than 4% gelatine in a swine model of mixed acidaemia. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(12):1026-31

(Impact factor 2009: 1,859)

P3: Esche V, Ruß M, Melzer S, Großmann B, Boemke W, Unger JK. Buffer capacity of 4% succinylated gelatin does not provide any advantages over acidic 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 for acid-base balance during experimental mixed acidaemia in a porcine model. *Eur J Anaesthesiol*. 2008; 25(11):905-16

(Impact factor 2009: 1,859)

2. ZUSAMMENFASSUNG DER DISSERTATION

2.1. Abstract

Hintergrund: Auf Grund unterschiedlicher Zusammensetzung sollte sechszehnpromzentige Hydroxyethylstärke (6% HES 130 kDa/0,4; abgekürzt HES130; Chloridgehalt 154 mmol·L⁻¹) den pH-Wert stärker senken als 4% Gelatinelösung (GEL; besitzt Aminogruppen die hypothetisch puffernde Eigenschaften besitzen, Chloridgehalt 120 mmol·L⁻¹). Zudem werden Stärkelösungen (anders als GEL) zu einfachkomplexen Zuckern abgebaut. Der Einfluss kolloidaler Volumenersatzmittel auf den Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, die Blutzuckerhomöostase und Biokompatibilitätsreaktionen (Hämodynamik, Lungenfunktion, Diurese) auf zum Einsatz kommende extrakorporale Organunterstützungssysteme ist nicht hinreichend erforscht.

Methodik: Anästhesierten Schweinen wurde kontinuierlich HES130 oder GEL infundiert (1200 mL in 8,5 Stunden) und eine Azidämie (pH 7,19-7,24) durch Infusion einer Säurelösung (0,4 M Milchsäure/Salzsäurelösung) in Kombination mit reduzierter Beatmung induziert. Die Therapie erfolgte durch kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) mit prädilutorischer Infusion von 8 mmol·kg⁻¹·h⁻¹ THAM (vor dem Filter) oder durch zentralvenöse Infusion von 2 mmol·kg⁻¹·h⁻¹ THAM. Der pH-Wert und der Blutzucker wurden halbstündlich bestimmt. Bei einem Abfall des Blutzuckers unter 4 mmol·L⁻¹ wurden 100 mL einer 5-prozentigen Glucoselösung infundiert.

Ergebnisse: Durch CVVH mit prädilutorischer THAM-Infusion konnte die Azidämie innerhalb einer Stunde korrigiert werden, jedoch nicht durch THAM-Infusion ohne CVVH. Alle Tiere waren unter diesem Manöver hämodynamisch stabil und die CVVH konnte mit klinisch üblichen Blutfluss- und Filtrationsraten betrieben werden. Die Infusion von HES130 hatte keinen Einfluss auf den Verlauf des Säure-Basen-Haushaltes im Vergleich zu GEL. Der Blutzucker fiel während des Experimentes in allen HES130 und GEL-Gruppen kontinuierlich. HES130-Tiere benötigten jedoch signifikant weniger Glucose und zu späteren Zeitpunkten als GEL-Tiere.

Diskussion: Eine Kombination aus prädilutorischer THAM-Infusion und CVVH könnte dazu genutzt werden, eine Azidämie unter Beibehaltung einer lungenprotektiven Ventilation zügig zu korrigieren. Das Volumenmanagement mit HES130 vs. GEL machte in den vorgestellten Experimenten keinen Unterschied hinsichtlich des Säure-Basen Haushaltes. Die kontinuierliche Infusion von HES130 verlangsamte den Abfall des Blutzuckerspiegels.

2.2. Einleitung und Zielsetzung

Beeinträchtigungen der Homöostase mit Abweichungen des Säure-Basen-Haushaltes, des Blutzuckers oder des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind häufige Begleiterscheinungen intensivmedizinischer Krankheitsbilder und Therapien [1].

Bekannt ist, dass Parameter des Säure-Basen-Haushaltes (Base Excess, arterieller Laktatwert) wichtige prognostische Marker hinsichtlich der Mortalität sind [2, 3].

Die Studien von van den Berghe et al. und Folgestudien zeigten, dass eine engmaschige Einstellung der Blutglucosewerte die Mortalitätsrate kritisch kranker Patienten senken, andererseits die Rate akzidenteller Hypoglykämien erhöhen kann [4, 5].

Bis heute wird die Frage der ‚richtigen‘ Volumentherapie des kritisch kranken Patienten kontrovers diskutiert. Der Einfluss und die Interaktion verschiedener Therapieverfahren (Sedierung, Flüssigkeitstherapie, Beatmung etc.) auf die Homöostase der Körperflüssigkeiten sind nicht ausreichend erforscht. Dies gilt besonders, wenn der Patient mit einem extrakorporalen Verfahren wie einer kontinuierlichen venovenösen Hämo- und Plasmafiltration (CVVH) behandelt werden muss [6-9].

In vorangegangenen Studien der Arbeitsgruppe zeigten Unger et al. *in vitro* sowie in anästhesierten ‚gesunden‘ Schweinen, dass die Wahl des Volumenersatzmittels maßgeblich die Biokompatibilität der CVVH beeinflussen kann [10, 11]. Niedrigmolekulare Hydroxyethylstärke (HES130) erwies sich als vorteilhaft hinsichtlich der Hämo- und Plasmafilterfunktionalität (Filterclogging in Sinne von Verstopfung des Filters, Blutfluss- und Filtrationsraten) und Biokompatibilität der CVVH (gemessen an Hämodynamik, Lungen- und Nierenfunktion) im Vergleich mit 4% Gelatine (GEL) [10, 11]. Die Arbeitsgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt feststellen (Daten nicht veröffentlicht) [10, 11], obwohl sich die Volumenersatzmittel im pH-Wert, Chloridgehalt und den Puffereigenschaften deutlich unterschieden (P3). Interessanterweise wurden nach 8-stündiger Infusion von HES130 höhere Blutglucosewerte gemessen als nach GEL-Infusion [11].

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend lautet die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit:

Modelletablierung P1: Etablierung einer standardisierten, gemischten Azidose in Schweinen von ausreichender Größe für Biokompatibilitätsuntersuchungen mit einer klinisch verwendeten CVVH bei üblichen Blutfluss- und Filtrationsraten.

Blutzucker P2: Untersuchung des Einflusses einer kontinuierlichen HES130-Infusion auf den Blutzucker in einem Therapieregime, dass Hypoglykämien durch die Infusion von Trishydroxymethylaminomethan (THAM) als Puffer und Betreiben einer CVVH begünstigt.

Säure-Basen Haushalt P3: Analyse des Säure-Basen Haushaltes unter kontinuierlicher Infusion von HES130 oder GEL während Azidämie und Therapie der Azidose durch THAM-Infusion oder Kombination aus CVVH und THAM-Infusion in den CVVH-Kreislauf.

2.3 Methodik

Die Genehmigung des Tierversuchsprojektes erfolgte bei der Berliner Tierschutzbehörde unter den Versuchsnummer G 0380/05. Den Richtlinien der Europäischen und der Deutschen Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS) und der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz (TVT) wurde entsprochen. Alle Versuche fanden in den Operationssälen der Einrichtung für Experimentelle Medizin (FEM) der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt.

Tiermodell: Alle Versuche wurden an Hausschweinen (38-45,5 kg, ca. 4 Monate alt) durchgeführt. An einem existierenden Tiermodell für Untersuchungen von Biokompatibilitätsreaktionen zwischen CVVH und Volumentherapie [11, 12] wurde eine gemischte, metabolisch-respiratorische Azidämie etabliert (siehe Versuchsablauf, Azidämieprotokoll und P1).

Versuchsablauf: Nach Prämedikation (3 mg·kg⁻¹ Azaperon, 0.03 mg·kg⁻¹ Atropin, 25 mg·kg⁻¹ Ketamin und 3.5 mg·kg⁻¹ Xylazinhydrochlorid i.m.), Narkoseeinleitung (5-10 mg·kg⁻¹ Propofol i.v.) und Kanülierung wurde eine Azidämie induziert und aufrechterhalten (Zielbereich arterieller pH: 7,19-7,24, P_aCO₂: 80-85 mmHg). Gleichzeitig wurde eine CVVH im Rezirkulationsmodus betrieben. Es folgte eine eineinhalbstündige ‚Therapiephase‘ mit Korrektur der Azidämie durch Infusion von THAM-Puffer und Betreiben der CVVH im ‚Standardmodus‘ (in Kontrolltieren THAM-Infusion ohne CVVH, s. Azidämieprotokoll, CVVH und Abbildung 1). Daraus ergaben sich für P2 und P3 vier Studiengruppen mit je sechs Tieren (n = 6): eine HES130/Kontroll, GEL/Kontroll, HES130/CVVH und eine GEL/CVVH-Gruppe.

Anästhesie: Es wurde eine total intravenöse Anästhesie (21 mg·kg⁻¹·h⁻¹ Thiopenton und 6.5 µg·kg⁻¹·h⁻¹ Fentanyl kontinuierlich i.v.) angewendet, die eine Spontanatmung

trotz hoher $P_a\text{CO}_2$ -Werte suffizient unterdrückte. Initial wurden alle Tiere (etCO_2 30-35 mmHg, $\text{SpO}_2 > 95\%$) normoventiliert. (P1-3)

Instrumentierung: Die Instrumentierung erfolgte durch operative Freilegung der Gefäße und Kanülierung in Seldinger Technik (Details siehe Abbildung 2, P1-3) [11, 12].

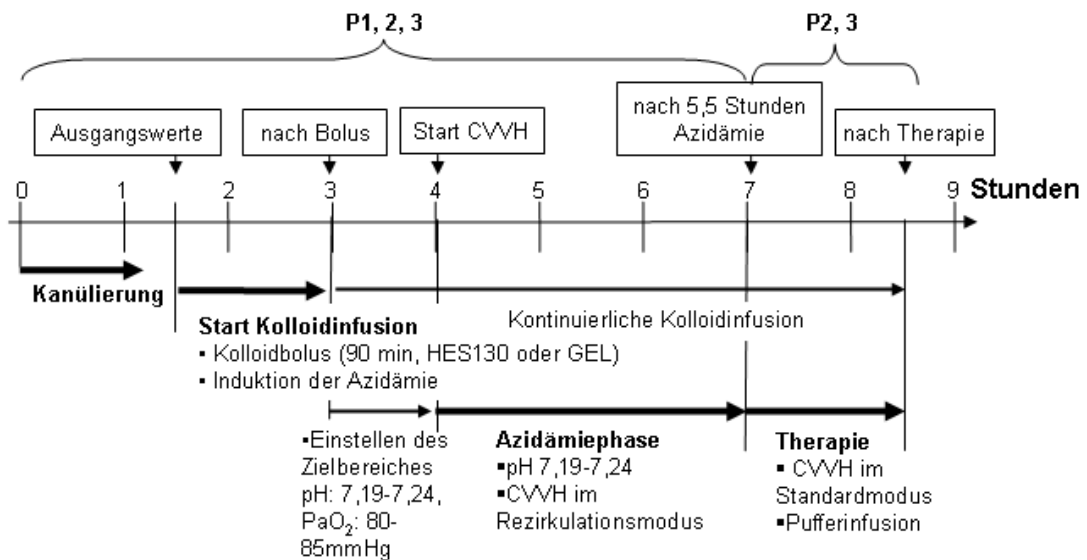


Abbildung 1: Versuchsablauf, P1-3 sind die zur Dissertation eingereichten Arbeiten.

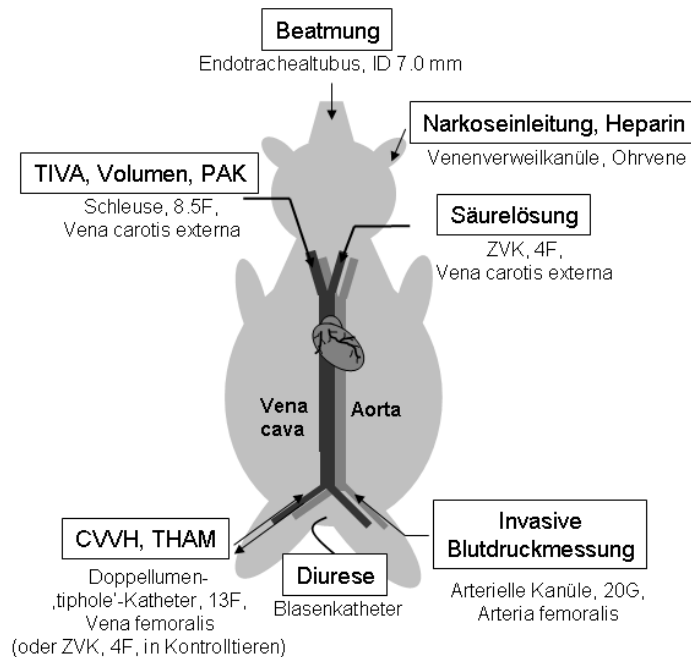


Abbildung 2: Zugänge und Katheter; nach Russ M et al. Prolonged hypoxemia and acidemia in anesthetized pigs: a model for research on extracorporeal organ support in an intensive care setting. Int J Artif Organs 2010; 33(8): 544-552.

Volumentherapie: Untersucht wurden niedrigmolekulare sechsprozentige Hydroxyethylstärke 6% HES 130kDa/0,4 (HES130; Voluven, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland; pH 4,0-5,5, Chloridgehalt 140 mmol·L⁻¹) und vierprozentige Gelatine (GEL; Gelafundin 4%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland; pH 7,1-7,7, Chloridgehalt 120 mmol·L⁻¹). Die Kolloide wurden parallel zur Induktion der Azidämie als Bolus mit 15 mL·kg⁻¹ in 90 min und anschließender kontinuierlicher Infusion mit 2,5 mL·kg⁻¹·h⁻¹ infundiert (insgesamt ca. 1200 mL je Tier) (P2-3).

Azidämieprotokoll: Durch Infusion einer Säurelösung (je 0,2 M Milchsäure und 0,2 M Salzsäure in 0,9% Natriumchlorid; Dosis: 2 mmol·kg⁻¹·h⁻¹) und Beatmung mit reduziertem Tidalvolumen (6 mL·kg⁻¹) wurde eine metabolisch-respiratorische Azidämie erzeugt (P1-3). Nach Aufrechterhalt einer standardisierten, dreistündigen Azidämie (arterieller pH-Wert von 7,19-7,24) wurden Kontrolltiere durch zentralvenöse THAM-Infusion (2 mmol·kg⁻¹·h⁻¹) gepuffert. Die Dosis orientierte sich an klinischen Fallberichten und Arbeiten in Schweinemodellen [13-18]. In CVVH-Tieren erfolgte eine prädilutorische THAM-Infusion (vor dem CVVH-Filter) mit wirkungsassoziierter Dosierung (P3). Der arterielle pH wurde nach 15 Minuten kontrolliert und die Dosis angepasst, um pH-Werte nahe der Ausgangsmessung zu erreichen (es waren 8 mmol·kg⁻¹·h⁻¹ THAM nötig).

CVVH: In CVVH-Tieren wurde nach Induktion der Azidose und Heparinisierung die Hämofiltration an den 13 F Doppellumenkatheter (Abb. 1) angeschlossen und für 3 Stunden im Rezirkulationsmodus (Reinfusion des Filtrates in den venösen Schenkel der CVVH) betrieben, um Biokompatibilitätsreaktionen zu forcieren [19]. Es folgten 1,5 Stunden Hämofiltration im ‚Standardmodus‘ mit Verwerfen des Filtrates und postdilutorischer Infusion (nach dem CVVH-Filter) eines kristallinen, glucosehaltigen Substitutes (137 mmol·L⁻¹ Natrium, 110 mmol·L⁻¹ Chlorid, 4 mmol·L⁻¹ Kalium, 1,65 mmol·L⁻¹ Calcium, 1,25 mmol·L⁻¹ Magnesium, 36,8 mmol·L⁻¹ Acetat, 2,8 mmol·L⁻¹ Glucose; Austausch von insgesamt 7 L in 1,5 Stunden; Filtrationsrate von 115 mL·kg⁻¹·h⁻¹).

Probenentnahme: Arterielle BGAs wurden halbstündlich (zentralvenöse und gemischtvenöse stündlich) entnommen. Messungen des Herzzeitvolumens erfolgten stündlich (Thermodilutionstechnik). Laborentnahmen (großes Blutbild, Elektrolyte, Eiweiß, Albumin) erfolgten zu allen Hauptmesszeitpunkten (s. Abb. 2).

Modelletablierung (P1): Basierend auf Arbeiten an Neonaten [20-22] wurde initial Milchsäure (0,4 M) zur Azidämieinduktion und 8,4% Natriumbicarbonat als Pufferlösung verwendet. Auf Grund großer Varianz der arteriellen pH- und $P_a\text{CO}_2$ -Werte sowie unzureichend erzielbar stabiler Azidämie wurde darauf aufbauend das in P2 und 3 verwendete Modell etabliert (siehe P1 und Ergebnisse Modelletablierung).

Blutzucker (P2): Blutzuckerwerte wurden mit den arteriellen Blutgasanalysen (BGA) in einem ABL 700 (Radiometer, Copenhagen) bestimmt. Bei Blutzuckerwerten unter $4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ wurden 100 mL einer 5-prozentigen Glucoselösung als Bolus zentralvenös infundiert.

Säure-Basen Haushalt (P3): Darstellung und Diskussion von Veränderungen des Säure-Basen Haushaltes erfolgte mit dem ‚traditionellen‘ Ansatz nach Henderson-Hasselbalch und Sigaard-Andersen sowie zusätzlich mit der Analytik des Säure-Basen-Haushaltes nach Peter Stewart (Stewart-Model) [1, 23, 24] (P3).

Statistik: Die Datenanalyse erfolgte mit SigmaStat 3.1s (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) mittels nicht-parametrischer Tests auf Grund nicht-normalverteilter Daten. Signifikante Unterschiede wurde für p-Werte kleiner 0,05 angenommen (für Details siehe P1-3).

2.4 Ergebnisse

Modelletablierung (P1): Mit einer Kombination aus Milchsäure und reduzierter Beatmung konnte keine gemischte Azidämie innerhalb definierter pH- und $P_a\text{CO}_2$ -Werte aufrechterhalten werden (s. Abb. 3 und P1). Erfolgreich war die Beatmung mit reduziertem Tidalvolumen und Infusion von 0.4 molarer Milchsäure/ Salzsäurelösung. Die Säurelösung wurde initial als Bolus und anschließend kontinuierlich infundiert (s. P1). Auf Grund kardialer Dekompensation und Tod eines Versuchstieres wurde der Säurebolus über mehre Versuche von initial $7 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ auf $4,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ begrenzt. Tiere, deren pH-Wert stark unter den Zielbereich sank, wurden mit THAM gepuffert, bis ein pH-Wert größer 7,19 erreicht war. Tiere, die während der Etablierung der Azidämie größere Säureboli als $4,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ erhalten hatten, benötigten die größten THAM-Mengen und zeigten im Verlauf die größte Streuung der pH- und $P_a\text{CO}_2$ -Werte (s. Abb. 3 und P1)

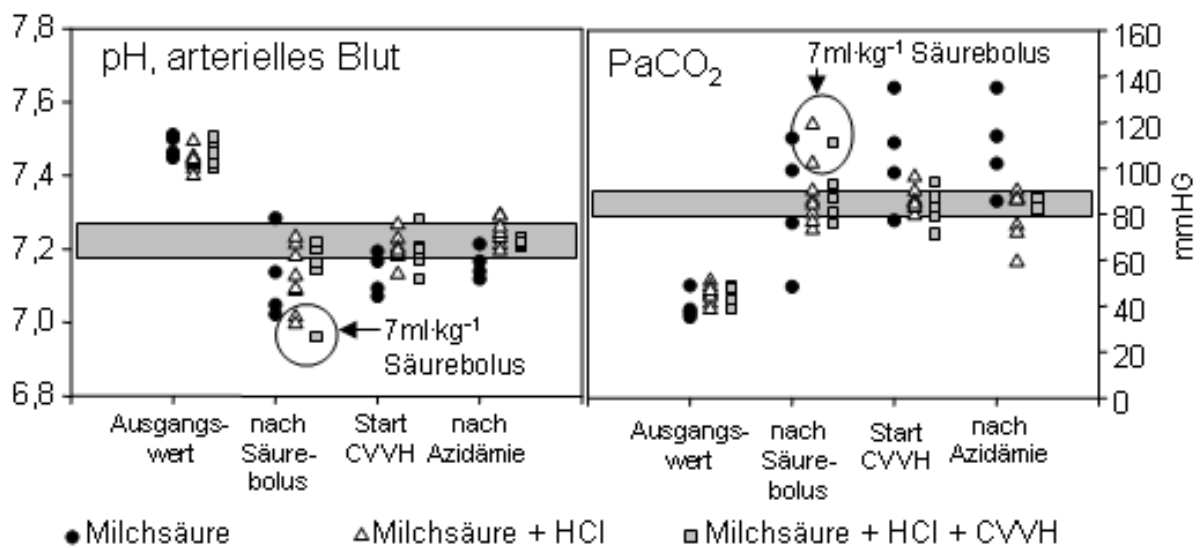


Abbildung 3: Arterielle pH- und PaCO₂-Werte der einzelnen Tiere. Grau hinterlegt ist der angestrebte Zielbereich; nach Russ M et al. Stable mixed acidemia in anaesthetized pigs - a model for research on biocompatibility of hemofilters under a deteriorated acid-base balance. *Artif Organs* 2010; [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01053.x (s. P1).

Blutzucker (P2): Die Blutzuckerwerte stiegen nach dem Kolloid-Bolus (15 ml·kg⁻¹, ~600 mL) in der HES130/Kontroll-Gruppe an verglichen mit der GEL/Kontroll-Gruppe. Der größte Blutzuckeranstieg betrug 2,2 mmol·L⁻¹. Unter kontinuierlicher Kolloidinfusion fielen die Blutzuckerwerte in beiden Kontroll-Gruppen im Verlauf des Experimentes unter die festgelegte Grenze zur Glucosesubstitution (4 mmol·L⁻¹) (s. Abb. 4). HES130-Tiere benötigten eine Glucosesubstitution mehr als 2,5 Stunden später als GEL-Tiere und benötigten insgesamt weniger Glucose (s. P2 Tabelle 1). Die infundierten Volumina von G5% und THAM korrelierten positiv in der GEL/Kontroll (r = 0.691, p < 0.01), GEL/CVVH (r = 0.695, p < 0.01) und HES130/CVVH-Gruppe (r = 0.584, p < 0.01; alle Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman), aber nicht in der HES130/Kontroll-Gruppe (r = 0.15, p < 0.19). Diese hatte im Vergleich die geringste Menge Glucose erhalten (Median von 100 mL, s. P2; Ergebnisse der CVVH-Gruppen wurden in P2 nicht veröffentlicht, jedoch in Abb. 4 dargestellt).

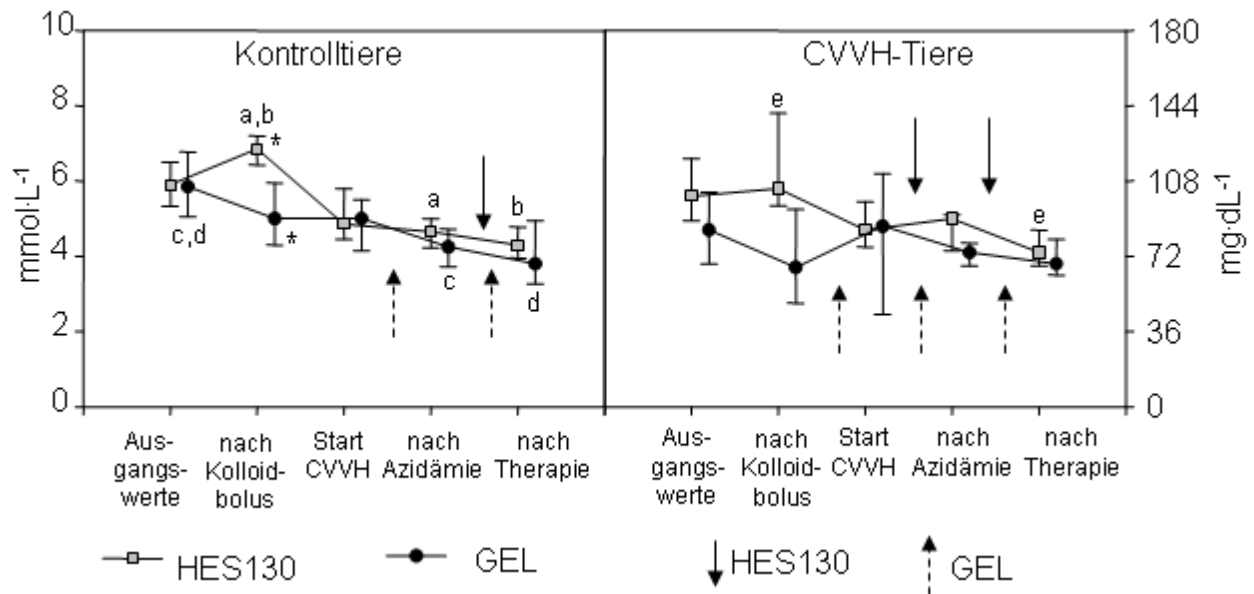


Abbildung 4: Blutzuckerwerte im arteriellen Blut als Median, 25 und 75% Perzentil. Pfeile markieren Infusionen von 100 mL 5% Glucose in der jeweiligen Gruppe. Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen sind mit * markiert, Buchstabenpaare (a a) markieren sig. Unterschiede im Zeitverlauf einer Gruppe, nach Russ M et al. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 impacts differently on blood glucose than 4% gelatine in a swine model of mixed acidaemia. Eur J Anaesthesiol 2009; 26(12):1026-31 (s. P2, Werte der CVVH-Tiere nicht veröffentlicht).

Säure-Basen-Haushalt P3: Die Azidämieinduktion führte in allen Gruppen zu einer signifikanten Senkung des arteriellen pH-Wertes, des Base Excess (BE) und Anstieg des P_aCO_2 (s. P3, die Ergebnisse der Kontrollgruppen wurden nicht veröffentlicht aber in Tabelle 1 dargestellt). Parallel zum Abfall des pH-Wertes sank die Differenz starker Ionen (SID) laut Steward Modell (s. P3). Trotz der Salzsäureinfusion wurde keine signifikante Erhöhung der Chloridkonzentration festgestellt. Eine Therapie mit CVVH und prädilutorischer THAM-Infusion von $8 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ resultierte in einem signifikanten Anstieg des arteriellen pH-Wertes in beiden CVVH-Gruppen. In den Kontrollgruppen wurden nach eineinhalbstündiger Therapie mit zentralvenöser Infusion von klinisch eingesetzten $2 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ THAM keine Ausgangswerte hinsichtlich von pH und P_aCO_2 erreicht (s. Tabelle 1). In der GEL/CVVH-Gruppe wurden nach dreistündiger Azidämie einmalig höhere pH-Werte als in der HES130/CVVH-Gruppe gemessen (Tabelle 1). Während der Azidämieinduktion, der dreistündigen Aufrechterhaltung der Azidämie und der Therapiephase wurden hingegen keine signifikanten Unterschiede im Säure-Basen Haushalt der Kolloidgruppen (HES130 vs. GEL) festgestellt (s. Tabelle 1 und P3). Alle Tiere waren unter diesem Manöver hämodynamisch stabil und die Hämofiltration konnte während der Therapie mit den zuvor eingestellten Flussraten (Blutfluss von 200 und Filtratfluss von $60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) weiterbetrieben werden. Hinsichtlich der apparenten und effektiven

Differenz starker Ionen (SID) laut Stewart konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Kolloidgruppen festgestellt werden. Die THAM-Infusion resultierte in allen Gruppen in einem Anstieg der effektiven SID nach dem Stewart-Modell (s. Abbildung 3 in P3).

Tabelle 1: Säure-Basen Hausalt im arteriellen Blut

		HES130				GEL			
		Ausgangs-	Start	nach	nach	Ausgangs-	Start	nach	nach
	CVVH	wert	CVVH	Azidämie	Therapie	wert	CVVH	Azidämie	Therapie
pH	CVVH	7.45 a 7,44/7,47	7.19 a,b 7,17/7,22	7.22 * 7,21/7,22	7.48 b 7,43/7,49	7.45 a 7,43/7,49	7.19 a,b 7,17/7,22	7.27 * 7,23/7,30	7.44 b 7,42/7,47
	Kontrolle	7,44 7,43/7,45	7,19 a 7,18/7,20	7,24 a 7,2/7,25	7,33 7,30/7,38	7,5 a,b 7,4/7,5	7,2 a 7,2/7,2	7,2 b 7,2/7,2	7,3 7,3/7,3
PaCO₂ [mmHg]	CVVH	48 a,b 43/48	83 a 77/85	83 *b 82/85	56 52/60	45 a,b 45/49	83 a 82/86	78 *b 71/81	57 56/65
	Kontrolle	46 a 44/48	85 a 84/90	86 85/87	73 60/78	46 a 43/49	84 a 81/91	78 68/85	78 67/82
HCO₃⁻ [mmol·L ⁻¹]	CVVH	33 31/33	29 a 29/31	33 31/33	39 a 36/42	33 32/33	30 a 30/32	33 31/34	41 a 39/42
	Kontrolle	31 30/31	32 31/32	34 31/35	39 37/40	32 30/32	33 32/35	31 a 30/33	38 a 36/40
BE [mmol·L ⁻¹]	CVVH	7.7 6,4/8,7	0 a -2,4/1,4	2.1 1,4/3,6	14.5 a 13,5/17,9	7,3 6,3/9,1	-0.6 a -1,6/1,5	2,8 2,6/5,0	13 a 11,8/16,2
	Kontrolle	5,9 5,3/6,5	0,3 a 0,2/1,1	3 b 0,8/5,1	10,2 a,b 9,0/10,7	6,8 5,0/7,9	3,6 a -1,1/4,3	1,4 b -0,4/2,5	9,5 a,b 7,8/10,1

Tabelle 1: Werte sind als Median, 25 und 75% Perzentil dargestellt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen zwei Gruppen sind mit * markiert und sig. Unterschiede im Zeitverlauf einer Gruppe mit Buchstabenpaaren (a a). Abkürzungen siehe Legende, nach Esche V et al. Buffer capacity of 4% succinylated gelatin does not provide any advantages over acidic 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 for acid-base balance during experimental mixed acidaemia in a porcine model. Eur J Anaesthesiol 2008; 25(11):905-16 (s. P3).

2.5 Diskussion

Die Interaktion der Volumentherapie mit weiteren Therapieformen wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. In den vorgestellten experimentellen Arbeiten wurde der Einfluss von sechsprozentiger niedermolekularer Hydroxyethylstärke (HES130) mit vierprozentiger Gelatinelösung (GEL) auf den Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sowie die Blutzuckerhomöostase während einer standardisierten metabolisch-respiratorischen Azidose und Therapie mit CVVH und Pufferinfusion verglichen. Das hier verwendete Tiermodell schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Situation ein, da die Nierenfunktion der Tiere erhalten blieb. Auf Sepsis basierende Tiermodelle mit Organversagen können ebenfalls in einer schweren Azidämie resultieren [25, 26]. Ein Sepsismodell erschwert jedoch die Beurteilung etwaiger therapeutischer Effekte oder unerwünschter Wirkungen der

Azidämiekorrektur auf Grund der Elimination pro- und antiinflammatorische Mediatoren durch die CVVH [27, 28]. Deshalb wurde in den vorgestellten Studien ein Azidämiemodell ohne Sepsis oder Organversagen verwendet.

Modelletablierung (P1): Das vorgestellte Tiermodell ist (laut unserer Literaturrecherche) das erste, das eine Azidämie über mehrere Stunden in Schweinen aufrechterhält, die ca. 40 kg wiegen. Das Gewicht und die Größe der Versuchstiere ist entscheidend, um ein kommerziell erhältliches Hämofiltrationssystem mit klinisch üblichen Blutfluss- und Filtrationsraten zu betreiben. Diese sind bestimmend für die Druck- und Strömungsverhältnisse in den Hämofiltern, die in Modellen mit z. B. Ratten nicht erreicht werden [27]. Auf Milchsäure basierende Azidämie Modelle sind für Neonaten beschrieben. In Schweinen von ca. 40 kg konnten durch Milchsäureinfusion keine anhaltend ‚stabil niedrigen‘ pH-Werten erreicht werden, da Schweine hohe Metabolisierungskapazitäten für Laktat besitzen und dadurch ihre Bikarbonatreserve rasch regenerieren. Die Verwendung hochmolarer Salzsäure hingegen kann leicht in einer Hämolyse resultieren und dadurch die Beurteilung von Biokompatibilitätsreaktion auf einen Hämofilter erschweren. Die im vorgestellten Modell verwendete Kombination aus Infusion einer Milchsäure/Salzsäurelösung und Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina umgeht diese Problematik und simuliert eine Azidämie multifaktorieller Genese, wie sie typisch ist für den Intensivpatienten (lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina, Infusion hyperchlorämer Infusionslösungen, Laktatazidose bei dekompensierter Hämodynamik und gestörter Mikrozirkulation) [1]. Nach kardialer Dekompensation und Tod eines Versuchstieres während der Modelletablierung wurde eine Grenze für den ‚niedrigsten‘ tolerierten pH-Wert gesetzt. Einen Abfall des pH-Wertes unter 7,19 wurde gepuffert, um die Anzahl frühzeitig verstorbenen Versuchstiere zu minimieren. Natriumbikarbonat kann nur als Puffer agieren, wenn eine Erhöhung des Atemzeitvolumens die Abatmung von Kohlendioxid ermöglicht [2]. Der Aminoalkohol THAM hingegen bindet Protonen wie in den folgenden Pufferformeln für Bikarbonat und THAM dargestellt [13].



THAM wird renal mit einer Clearance vergleichbar der Kreatininclearance eliminiert. Die Wasserlöslichkeit und geringe molekulare Größe von THAM (2 Kohlenstoffatome plus Seitengruppen) ermöglichen eine Elimination mit Nierenersatzverfahren. Deshalb eignet sich THAM als Puffer in Fällen mit reduziertem Atemzeitvolumen wie der lungenprotektiven Beatmung [13, 14, 29, 30].

Während der Modelletablierung wurden die größten Pufferdosen in Tieren verwendet, die größere Säureboli erhalten hatten. Martini et al. induzierten eine Azidämie in Schweinen von ca. 40 kg durch schrittweise Erhöhung der Infusionsrate einer Salzsäurelösung ohne über kardiale Dekompensationen zu berichten [31]. Eine stufenweise Erhöhung der infundierten Säuremenge könnte die Notwendigkeit von Pufferinfusionen während der Azidämiephase in künftigen Modellen reduzieren.

Blutzucker (P2): Die Blutzuckerwerte fielen in allen Gruppen über den Versuchszeitraum ab. Trotz kontinuierlicher Infusion von HES130 sanken die Blutzuckerwerte während des Versuchszeitraumes von 8,5 Stunden. Glucosesubstitutionen waren allerdings später und in geringerem Maße nötig als in den GEL-Gruppen. Dieser Effekt wurde bereits in einer vorangegangenen Studie beobachtet, in der die Blutzuckerwerte laborchemisch mittels glucosespezifischer Glucokinasereaktion bestimmt wurden [11]. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Stärke der HES130-Infusion falsch hohe Blutzuckerwerte der arteriellen BGAs verursachte. Dies wurde zusätzlich mittels in der Arbeitsgruppe durchgeführten Testmessungen mit entsprechend angesetzten HES-Lösungen ausgeschlossen. Es ist bekannt, dass Hydroxyethylstärkelelösungen *in vivo* zu niedrigmolekularen Zuckern abgebaut werden. Dieser Prozess findet wahrscheinlich durch unspezifische, im Plasma befindliche α -Amylasen statt [32-34]. Eine Blutzuckerspitze (innerhalb physiologischer Bereiche) wurde nur nach Infusion des HES130-Bolus gemessen, während eine kontinuierliche Infusion lediglich den Bedarf an Glucosesubstitution verringerte im Vergleich zu den GEL-Gruppen. Dieses Ergebnis wird durch Hofer et al. bestätigt, die Ratten mit und ohne Diabetis mellitus kontinuierlich Hydroxyethylstärkelelösungen infundierten und keine Blutzuckerspitzen messen konnten [35].

Im Vergleich zu einer vorangegangenen Studie ohne Azidämie und THAM-Infusion fielen die Blutzuckerwerte unter $4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ und eine Glucosesubstitution wurde vorgenommen. Eine Senkung des Blutzuckers ist eine beschriebene Nebenwirkung von THAM, die auch in den vorgestellten Experimenten beobachtet werden konnte

[13]. Tatsächlich konnte eine Korrelation zwischen den infundierten Volumina von THAM und der substituierten Menge der Glucoselösung festgestellt werden. Es kam jedoch weder in den Kontroll- noch in den CVVH-Gruppen (die höhere THAM-Dosen erhalten hatten) zu einer plötzlichen Senkungen des Blutzuckers während der Therapiephase. Der Abfall der Blutzuckerspiegel fand kontinuierlich über den Versuchszeitraum statt.

Die Übertragbarkeit der vorgestellten Ergebnisse auf Intensivpatienten, die gleichzeitig mehrere den Blutzucker beeinflussende Therapien erhalten (Volumentherapie, Ernährung, Insulintherapie, Katecholamininfusion, Nierenersatzverfahren, etc.) und unter Stoffwechsellentgleisungen wie einem Postaggressionsstoffwechsel leiden, muss in künftiger experimenteller und klinischer Forschung ermittelt werden. In neueren Studien zur Blutzuckerhomöostase von Intensivpatienten wurde nicht angegeben, ob die Volumentherapie die Inzidenz von Hypoglykämien beeinflusste (z.B. 10% Hydroxyethylstärke vs. Ringerlaktat im 2008 veröffentlichten VISEP-Trial) [7]. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit legen es nahe, die Inzidenz von Hypoglykämien in Studien hinsichtlich der verschiedenen Volumentherapiegruppen getrennt zu untersuchen.

Säure-Basen Haushalt (P3): In dieser Studie wurde Schweinen von ca. 40 kg jeweils ca. 1200 mL HES130 oder GEL innerhalb von 8,5 Stunden infundiert. Unter Azidämie oder Therapie wurden in allen Gruppen (HES130 vs. GEL, Kontrolle vs. CVVH) vergleichbare Ergebnissen hinsichtlich des Säure-Basen-Haushaltes festgestellt. Der unterschiedliche pH-Wert und Chloridgehalt der Kolloide schien keinen messbaren Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt zu besitzen, wenn eine Azidämie nach einem festgelegten Protokoll induziert (s. P1) und therapiert wird.

Die Kombination von CVVH und prädilutorischer Infusion von THAM ermöglichte eine rasche Korrektur des arteriellen pH-Wertes ohne negativen Effekt auf Hämodynamik oder das Betreiben der Hämodilution an sich. Für THAM sind eine Suppression der Spontanatmung durch Senkung des P_aCO_2 , und passagere Hypotonie als Nebenwirkung beschrieben. Eine Suppression der Spontanatmung spielt bei beatmeten Patienten eine untergeordnete Rolle. Zudem lässt sich THAM nach unserer Erfahrung gut mittels arterieller BGAs und sogar (bei nicht eingeschränkter Hämodynamik) anhand der Kapnographiekurve titrieren. Darüber hinaus existiert eine klinische ‚Daumenregel‘ zur Ermittlung des THAM-Bedarfs anhand des BE [mL THAM ($3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) = BE x kg Körpergewicht x 0,1] [13, 36]. Ein Abfall des MAP wurde

während der Therapiephase unserer Experimente nicht beobachtet. Die Studien, die Nebenwirkungen wie eine Hypotension beschreiben, wurden an gesunden Probanden ohne Azidämie durchgeführt [13]. Die Korrektur des pH-Wertes und damit verbesserte kardiale Kontraktilität und Sensibilität gegenüber endogenen und exogen verabreichten Katecholaminen kann das Ausbleiben einer Hypotension während der Therapie einer Azidämie mit THAM erklären [14, 29, 30]. Eine kontinuierliche Infusion von THAM führte in den vorgestellten Experimenten zu keinem plötzlichen Absinken des Blutzuckers (s. Ergebnisse und Diskussion P2).

2.6. Zusammenfassung

Die kontinuierliche Infusion eines 4 molaren Milchsäure/Salzsäuregemisches und gleichzeitige Beatmung mit reduziertem Tidalvolumen (low tidal volume ventilation) konnte in Schweinen von 40 kg Körpergewicht eine Azidämie über mehrere Stunden aufrechterhalten. Gleichzeitig konnte eine kommerziell erhältliche Hämofiltration in klinisch üblichen Blutfluss- und Filtrationsraten betrieben werden und hinsichtlich etwaiger Interaktionen mit weiteren Therapieverfahren wie dem Volumenmanagement und dem Azidoseausgleich untersucht werden. Prädilatorische THAM-Infusion und Betreiben einer CVVH konnten den pH-Wert in eineinhalb Stunden korrigieren, ohne dass Nebenwirkungen von THAM festzustellen gewesen wären. Ein Volumenmanagement mit 6% HES 130kDa/0,4 machte hinsichtlich des Säure-Basen Haushaltes keinen Unterschied im Vergleich zu 4 % Gelatine. Versuchstiere, die mit HES130 infundiert wurden, benötigten signifikant geringere Mengen Glucose, um den Blutzucker während des 8,5-stündigen Versuches nicht unter $4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ sinken zu lassen. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Intensivpatienten ist unklar. Die hier präsentierten Ergebnisse lassen es wünschenswert erscheinen, Studien hinsichtlich der Interaktion von HES und der Blutzuckerhomöostase zu sichten und prospektiv durchzuführen.

2.7. Abkürzungsverzeichnis:

BE	Base excess
BGA	Blutgasanalyse
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
etCO ₂	endexpiratorisches CO ₂
F	French
G	Gauge
GEL	4% Gelatine
h	Stunden
HES	Hydroxyethylstärke
HES130	6% HES 130kDa/0,4
kDa	Kilodalton
M	Mol
min	Minuten
NaCl	Natriumchlorid
P _a CO ₂	Partialdruck des Kohlendioxid im arteriellen Blut
PAK	Pulmonalarterieller Katheter
SID	Strong ion difference, Differenz starker Ionen
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung
THAM	Trishydroxymethylaminomethan
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
ZVK	Zentralvenöser Katheter

2.8. Literaturverzeichnis:

1. Kaplan LJ, Frangos S: Clinical review: Acid–base abnormalities in the intensive care unit. *Critical Care* 2005; 9(2): 198-203.
2. Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, et al.: Assessing acid–base disorders. *Kidney International* 2009; 76: 1239–1247.
3. Schaffartzik W: Base excess. Parameter with exceptional clinical significance. *Der Anaesthetist* 2007; 5: 478-481.
4. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.: Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1359-1367.
5. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al.: Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units. *Diabetes* 2006; 55: 3151-3159.
6. Perel P, Roberts I, Pearson M Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4, Art. No.: CD000567, DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub3.
7. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.: Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *NEJM* 2008; 358(2): 125-139.
8. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.
9. Mahmood A, Gosling P, Vohra RK: Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 2007; 94: 427-433.
10. Unger JK, Haltern C, Dohmen B, et al.: Albumin and hydroxyethyl starch 130 kDa/0.4 improve filter clearance and haemocompatibility in haemo- and plasmafiltration--an in vitro study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9): 1922-1931.
11. Unger JK, Haltern C, Kobela JB, et al.: Hydroxyethyl starch 130 kd/0.4 and albumin improve CVVH biocompatibility whereas gelatin and hydroxyethyl starch 200 kd/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. *Shock* 2006; 25(5): 533-545.
12. Unger JK, Pietzner K, Francis RC, et al. Dual-lumen catheters for CVVH - limits for blood delivery via femoral vein access and a potential alternative in an experimental setting in anesthetized pigs. *Crit Care* 2007. Retrieved 22. April 2008; from: <http://ccforum.com/content/11/1/R18>
13. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al.: Guidelines for the Treatment of Acidaemia with THAM. *Drugs* 1998; 55(2): 191-224.
14. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al.: Tromethamine Buffer Modifies the Depressant Effect of Permissive Hypercapnia on Myocardial Contractility in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1361-1365.
15. Rehm M, Finsterer U: Treating Intraoperative Hyperchloremic Acidosis with Sodium Bicarbonate or Tris-Hydroxymethyl Aminomethane: A Randomized Prospective Study. *Anesth Analg* 2003; 96: 1201-1208.
16. Kallet RR, Jasmer RM, Luce JM, et al.: The Treatment of Acidosis in Acute Lung Injury with Tris-Hydroxymethyl Aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1149-1153.
17. Martini WZ, Dubick MA, Wade CE, et al.: Evaluation of tris-hydroxymethylaminomethane on reversing coagulation abnormalities caused by acidosis in pigs. *Crit Care Med* 2007; 35(6): 1568-1574.

18. Hoste EA, Colpaert K, Vanholder RC, et al.: Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *Journal of Nephrology* 2005; 18(3): 33-307. *J Nephrol* 2005; 18: 303-307.
19. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al.: Renal Failure: A Systematic Review Renal Replacement Therapy in Patients With Acute. *JAMA* 2008; 299(7): 793-805.
20. Karna P, Senagore A, Chou CC: Comparison on the Effect of Asphyxia, Hypoxia and Acidosis on the Intestinal Blood Flow and O₂ Uptake in Newborn Piglets. *Pediatr Res* 1986; 20(10): 929-932.
21. Wagerle LC, Kumar SP, Belik J, et al.: Blood-brain barrier to hydrogen ion during acute metabolic acidosis in piglets. *J Appl Physiol* 1988; 65(2): 776-781.
22. Nudel DB, Camara A, Levine M: Comparative Effects of Bicarbonate, Tris-(hydroxymethyl)aminomethane and Dichloroacetate in Newborn Swine with Normoxic Lactic Acidosis. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 20-25.
23. Rehm M, Conzen PF, Peter K, et al.: The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism. *Anaesthesist* 2004; 53: 347-357.
24. Deetjen P, Lichtwarck-Aschoff M: Interpreting acid-base balance using the Stewart approach. *Anaesthesist* 2007; 56: 1185-1199.
25. Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen R, et al.: Acute Hyperinsulinemia Restrains Endotoxin-induced Systemic Inflammatory Response. *Anesthesiology* 2004; 100(4): 861-870.
26. Schuerholz T, Suempelmann R, Piepenbrock S, et al.: Ringer's solution but not hydroxyethyl starch or modified fluid gelatin enhances platelet microvesicle formation in a porcine model of septic shock. *Br J Anaesth* 2004; 92(5): 716-721.
27. Kellum JA, Dishart MK: Effect of hemofiltration filter adsorption on circulating IL-6 levels in septic rats. *Critical Care* 2002; 6(5): 429-433.
28. Honoré PM, Matson JR: Hemofiltration, adsorption, sieving and the challenge of sepsis therapy design. *Crit Care* 2002; 6(5): 394-396.
29. Marano M, Iodice F, Stoppa F, et al.: Treatment of severe diabetic acidosis with tris-hydroxymethyl aminomethane in a thirteen-year-old child. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74(3): 93-95.
30. Marfo K, Garala M, Kvetan V, et al.: Use of Tris-hydroxymethyl aminomethane in severe lactic acidosis due to highly active antiretroviral therapy: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(1): 119-123.
31. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, et al.: Does Bicarbonate Correct Coagulation Function Impaired by Acidosis in Swine? *J Trauma* 2006; 61: 99-106.
32. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al.: The Pharmacokinetics and Tolerability of an Intravenous Infusion of the New Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in Mild-to-Severe Renal Impairment. *Anesth Analg* 2002; 95: 544-551.
33. Yoshida M, Kishikawa T: A Study of Hydroxyethyl Starch Part II. Degradation-Sites of Hydroxyethyl Starch by Pig Pancreas α -Amylase. *Starch/Stärke* 1984; 36(5): 167-169.
34. Hulse JD, Yacobi A: Hetastarch: an overview of the colloid and its metabolism. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17(5): 334-341.

35. Hofer RE, Lanier WL: Effects of hydroxyethyl starch solutions on blood glucose concentrations in diabetic and nondiabetic rats. *Crit Care Med* 1992; 20(2): 211-215.
36. Holmdahl MH, W.L., Wetterberg T, et. al.: The place of THAM in the management of acidemia in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 524-527.

3. ERKLÄRUNG ÜBER DEN ANTEIL DES PROMOVENDEN

Herr Martin Ruß ist seit 2007 als Doktorand und seit dem ersten August 2010 als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Virchow in der Arbeitsgruppe Extrakorporale Detoxifikation unter der Leitung von PD Dr. med. vet. Juliane Unger tätig. Nach Zuteilung des Forschungsthemas durch den betreuenden Doktorvater Prof. Dr. med. Willehad Boemke war Herr Ruß wesentlich beteiligt an Planung, Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung der die Publikationen P1-3 betreffenden Versuche.

Darüber hinaus hat Herr Ruß an weiteren Projektabschnitten mitgearbeitet und federführend weitere Manuskripte geschrieben und zur Publikation eingereicht. Herr Ruß hat auch bei seinen Koautorenschaften wesentlich bei der Gestaltung der Manuskripte sowie bei den Revisionsarbeiten im Rahmen der Publikationsprozesse mitgewirkt. Zur Erweiterung seiner tierexperimentellen Erfahrung hat Herr Ruß losgelöst von Publikationstätigkeiten in weiteren 6 Projekten anderer Abteilungen und bei Workshops mitgewirkt.

P1: Russ M, Koch V, Ott S, Bedarf J, Unger JK. Stable mixed acidemia in anaesthetized pigs - a model for research on biocompatibility of hemofilters under a deteriorated acid-base balance. *Artif Organs*. 2010 Oct 14 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01053.x

Anteil des Promovenden: 75%

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an allen Vor- und Nachbereitungen, Durchführung der Experimente (min. 4 Untersucher je Versuchstag) mit Ausnahme der Versuchstiere, die nur Milchsäure erhalten hatten: im Besonderen Durchführung der Narkoseführung, Instrumentierung, Azidämieinduktion, Probenentnahme, Hämodynamikmessung und Vorbereiten und Betreiben der CVVH. Wesentliche inhaltliche Mitarbeit an der Etablierung des vorgestellten Azidämiemodells beim Schwein. Literaturrecherche existierender Azidämiemodelle an Schweinen. Selbstständiges Anfertigen des gesamten Artikels inklusive Tabellen und Abbildungen und Veröffentlichung des Artikels mit Einverständnis von PD Juliane Unger.

P2: Russ M, Koch V, Keckel T, Boemke W, Hiebl B, Unger JK. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 impacts differently on blood glucose than 4% gelatine in a swine model of mixed acidaemia. Eur J Anaesthesiol. 2009; 26(12):1026-31

Anteil des Promovenden: 55%

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Durchführung aller Experimente (s. P1). Erarbeitung des Protokolls zur Messung und Substitution von Glucose. Eigenständige Literaturrecherche zum gegenwärtigen Kenntnisstand über die Blutglucosekontrolle im Intensivpatienten und Auswirkung von Kolloiden auf den Blutglucosespiegel. Statistische Auswertung. Anfertigen des gesamten Artikels inklusive Tabellen und Abbildungen unter Anleitung von PD Juliane Unger und PD Willehad Boemke.

P3: Esche V, Ruß M, Melzer S, Großmann B, Boemke W, Unger JK. Buffer capacity of 4% succinylated gelatin does not provide any advantages over acidic 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 for acid-base balance during experimental mixed acidaemia in a porcine model. Eur J Anaesthesiol. 2008; 25(11):905-16

Anteil des Promovenden: 35%

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Durchführung aller Experimente (s. P1). Bearbeitung der zur Veröffentlichung nötigen ‚major revision‘ des Artikels unter Anleitung von PD Juliane Unger, da die Erstautorin gesundheitsbedingt verhindert war.

5. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7. VOLLSTÄNDIGE PUBLIKATIONSLISTE

Publikationen

1. **Russ M**, Ott S, Bedarf J, Haacke N, Keckel T, Unger JK. Prolonged hypoxemia and acidemia in anesthetized pigs: a model for research on extracorporeal organ support in an intensive care setting. *International Journal of Artificial Organs*. 2010; 33(8):544-52
2. **Russ M**, Koch V, Ott S, Bedarf J, Unger JK. Stable mixed acidemia in anaesthetized pigs - a model for research on biocompatibility of hemofilters under a deteriorated acid-base balance. *Journal of Artificial Organs*. 2010 Oct 14 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01053.x
3. **Russ M**, Koch V, Keckel T, Boemke W, Hiebl B, Unger JK. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 impacts differently on blood glucose than 4% gelatine in a swine model of mixed acidemia. *European Journal of Anaesthesiology*. 2009; 26(12):1026-31
4. Bedarf JB, **Russ M**, Ott S, Keckel T, Kirschfink M, Unger JK. Influence of acidemia and hypoxaemia on CVVH haemocompatibility in a porcine model. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 2010; 25(9):2960-9.
5. Esche V, **Ruß M**, Melzer S, Großmann B, Boemke W, Unger JK. Buffer capacity of 4% succinylated gelatin does not provide any advantages over acidic 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 for acid-base balance during experimental mixed acidemia in a porcine model. *European Journal of Anaesthesiology*. 2008; 25(11):905-16

Zur Veröffentlichung eingereichte Artikel

6. **Russ M**, Deja M, Ott S, Bedarf J, Keckel T, Hiebl B, Wagner JJ, Unger JK. Experimental high volume hemofiltration (HVHF) with predilutional Tris-Hydroxymethylaminomethane (THAM) for correction of acidosis despite low tidal volume ventilation. *Journal of Artificial Organs*

Kongressbeiträge

1. Haacke N, Unger JK, Haidenein C, **Russ M**, Hiebl B, Niehues S. Pig specific vascular anatomy allows acute infrarenal aortic occlusion without hind limb ischemia and stepwise occlusion without clinical signs. 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Mikrozirkulation und Hämorheologie 2010
2. Ott S, Bedarf JR, **Russ M**, Keckel T, Kirschfink, Unger JK. Morphologische Nierenschäden treten bereits nach kurz anhaltender Azidämie auf – Ein Modell im Schwein. HAI 2009, *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2009; 50: 658
3. Bedarf JR, Ott S, **Russ M**, Keckel T, Kirschfink M, Unger JK. Azidämie und additive Hypoxämie – Einfluß auf die CVVH-Hämokompatibilität und Filterfunktion im Schweinmodell. HAI 2009, *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2009; 50: 627
4. **Russ M**, Esche V, Melzer S, Grossmann B, Grube D, Boemke W, Unger JK. 6% HES 130/0,4 (HES) verzögert das Auftreten einer Hypoglykämie durch Kombination von CVVH und Tris-Puffer – Azidämiemodell Schwein. HAI 2007, *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2007; 4: 111-112
5. **Russ M**, Esche V, Melzer S, Grossmann B, Boemke W, Unger JK. 6% Hydroxyethylstarch 130/0.4 (HES) supports maintenance of stable values of blood glucose when acidemia is treated with THAM („Tris-buffer“) – a porcine model. *ESICM 2007, J Intensive Care Med Supplement* 2007; 33: 265
6. Melzer S, Esche V, **Russ M**, Grossmann B, Boemke W, Unger JK. Impact of gelatin 4% (GEL) and hydroxyethyl starch (HES) 130kD/0.4 (6%) on red blood cell features in acidemic, hemofiltered pigs. *ESICM 2007, J Intensive Care Med Supplement* 2007; 33: 86

7. Unger JK, Esche V, **Russ M**, Grossmann B, Melzer S, Boemke W. High Volume Hemofiltration (HVHF) mit THAM-Puffer zur therapeutischen Kontrolle von PaCO₂ und pH eine Tierstudie. HAI 2007, Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2007; 4: 121
8. Esche V, **Russ M**, Melzer S, Grossmann B, Boemke W, Unger JK. Einfluss von 4% Gelatine und HES 130kD/0.4 auf den Säuren-Basen-Haushalt in azidämischen Schweinen. HAI 2007, Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2007; 4: 86-87
9. Großmann B, Grube D, **Russ M**, Esche V, Birnbaum J, Unger JK. In anästhesierten Schweinen dominiert der Kolloidtyp als Trigger für die Leukozytenzahl im CVVH-Azidämie-Modell. HAI 2007, Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2007; 4: 91-92

6. ERKLÄRUNG ÜBER DIE SELBSTSTÄNDIGKEIT

Ich, Martin Ruß, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Einfluss von 6% Hydroxyethylstärke 130kDa/0.4 vs. 4% Gelatine auf die
Plasmahomöostase unter Azidämie und Hämofiltrations-gestützter
Therapie mit THAM-Puffer

selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und dass die Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt.

Berlin, den 20. November 2010

Unterschrift

8. DANKSAGUNG

Der erfolgreiche Abschluss dieser Arbeit wäre ohne die Unterstützung zahlreicher Personen nicht möglich gewesen. Generell möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen bedanken, die bei der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Forschungsarbeit geholfen haben, egal ob es sich um eine Anleitung zur Probenentnahme durch eine beteiligte MTA oder Anregungen aus Klinik durch einen ärztlichen Kollegen handelte. Die vielen ‚stillen‘ Helfer aufzuzählen würde den Rahmen sprengen, dennoch danke ich Ihnen allen. Darüber hinaus danke ich:

PD Dr. med. vet. Juliane K. Unger für das jahrelange Fördern und Fordern und Heranführen an wissenschaftliches Arbeiten in ihrer Arbeitsgruppe ‚Extrakorporale Detoxifikation‘.

Den Doktoranden Sascha Ott, Janis Bedarf, Tobias Keckel, Vera Esche, Birgit Großmann und Sandra Melzer, ohne die kein Experiment stattgefunden hätte.

Prof. Dr. med. Willehad Boemke für die anregenden, kritischen Diskussionen zum klinischen Hintergrund der Forschungsarbeiten, zur Methodik und die kritische Durchsicht der Manuskripte.

Dr. med. vet., Dipl. Ing Bernhard Hiebl für die jahrelange Kooperation und wissenschaftliche Unterstützung der Arbeitsgruppe und Einblicke in das interdisziplinär wissenschaftliche Arbeiten.

Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, die Juliane Ungers Habilitationsverfahren und damit alle Doktoranden der AG Unger gefördert hat.