

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba

Neuromonitoring bei Schweinen mit akutem Leberversagen,
induziert durch Paracetamol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anja Zeller
aus Stuttgart

2013

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Nohé

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IX
1 EINLEITUNG	1
1.1 Paracetamol.....	1
1.2 Akutes Leberversagen.....	4
1.3 MARS Therapie	10
1.4 Hepatische Enzephalopathie.....	12
1.5 Hirnödem.....	16
1.6 Pathophysiologie des Hirnödems bei akutem Leberversagen.....	18
1.7 Autoregulation der Hirndurchblutung.....	21
1.8 Tiermodell	22
1.9 Diagnostische Maßnahmen.....	25
1.9.1 Intrakranieller Druck ICP.....	25
1.9.2 Messung des intrakraniellen Drucks	26
1.9.3 Indikation zur Anlage einer Hirnsonde.....	29
1.9.4 Zerebraler Blutfluss.....	30
1.9.5 Zerebraler Perfusionsdruck.....	32
1.9.6 Messung des Sauerstoffpartialdrucks.....	33
1.9.7 ORx, PRx, RAC und RAP als Korrelationskoeffizienten sowie AMP..	34

1.10 Fragestellung	36
2 MATERIAL UND METHODEN	36
2.1 Materialien	36
2.1.1 Tiere	37
2.1.2 Überwachung	37
2.1.3 Einleitung und operative Eingriffe.....	37
2.1.4 Medikamente und Infusionen.....	38
2.1.5 MARS-Therapie.....	39
2.1.6 ICP Monitoring und Temperatur Monitoring.....	39
2.1.7 ptiO ₂ -Monitoring.....	40
2.1.8 Programme.....	41
2.1.9 Messwerte und Darstellung	42
2.2 Methoden	42
2.2.1 Tiermodell.....	42
2.2.1.1 Versuchstiere, Versuchsvorbereitung und Induktion des Leberversagens	42
2.2.1.2 Intensivmedizinische Überwachung.....	46
2.2.1.3 Neuromonitoring	49
2.2.2 Aufzeichnung und Bearbeitung der Messwerte	50
2.2.3 Studiengruppierung und Therapie.....	51
2.2.4 Studienkonzept und Realisierung.....	53
2.2.5 Einschluss in Auswertung der Neuromonitoringdaten	54

3	ERGEBNISSE	56
3.1	Allgemeine Überlebenszeiten	56
3.2	Intoxikation und Leberversagen	56
3.2.1	Entwicklung MAP	56
3.2.2	Verlauf des ICP vom Zeitpunkt der Intoxikation bis Exitus	58
3.2.3	Entwicklung CPP.....	60
3.2.4	Entwicklung PRx	62
3.2.5	Entwicklung ORx.....	64
3.3	Vergleich und Darstellung des A-Wellen Tieres mit anderen Tieren.....	66
3.3.1	Entwicklung MAP	67
3.3.2	Entwicklung ICP	68
3.3.3	Entwicklung CPP.....	70
3.3.4	Entwicklung PtO ₂	71
3.3.5	Entwicklung PRx	73
3.3.6	Entwicklung ORx.....	75
3.3.7	Entwicklung RAC	77
3.3.8	Entwicklung RAP.....	79
3.4	Unterschiedliche ICP Verläufe im Leberversagen.....	81
3.4.1	Entwicklung MAP	82
3.4.2	Entwicklung ICP	84
3.4.3	Entwicklung CPP.....	86
3.4.4	Entwicklung PtO ₂	88

3.4.5 Entwicklung PRx	90
3.4.6 Entwicklung ORx.....	92
3.4.7 Entwicklung RAC	94
3.4.8 Entwicklung RAP.....	96
3.5 Therapievergleiche	98
3.5.1 Entwicklung MAP	98
3.5.2 Entwicklung ICP	101
3.5.3 Entwicklung CPP.....	104
3.5.4 Entwicklung PRx	107
3.5.5 Entwicklung RAC	110
3.5.6 Entwicklung RAP.....	113
4 DISKUSSION.....	117
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	136
LITERATURVERZEICHNIS	VIII
DANKSAGUNG.....	XX
LEBENS LAUF.....	XXI

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Paracetamol Stoffwechsel im Körper.....	4
Abb. 2: Schematische Darstellung des Blutflusses beim LV	11
Abb. 3: Behandlungsalgorithmus bei ICP Erhöhung.....	18
Abb. 4: Autoregulationskurve des Hirndrucks.....	22
Abb. 5: Anlage einer ICP Sonde.....	30
Abb. 6: Circulus vitiosus von Hirnödemen und ICP:.....	33
Abb. 7: Schematischer Aufbau einer Licox® PO2-Sonde.....	41
Abb. 8: Lagerung und Fixierung eines Studenschweines.....	46
Abb. 9: Überblick der fertig montierten Neuromonitoring Apparatur.....	50
Abb. 10: Therapieschema Paracetamolstudie.....	53
Abb. 11: Entwicklung MAP bei Tieren mit LV und ohne LV nach Intoxikation	58
Abb. 12: Entwicklung ICP bei Tieren mit LV und ohne LV nach Intoxikation..	60
Abb. 13: Entwicklung CPP bei Tieren mit LV und ohne LV nach Intoxikation.	62
Abb. 14: Entwicklung PRx bei Tieren mit LV und ohne LV nach Intoxikation.	64
Abb. 15: Entwicklung ORx bei Tieren mit LV und ohne LV nach Intoxikation.	66
Abb. 16: Entwicklung MAP beim A-Wellen Tier und bei Tieren ohne A-Welle.	68
Abb. 17: Entwicklung ICP des A-Wellen Tieres.....	69
Abb. 18: Vergleich der ICP Entwicklung bei Tieren, die im Verlauf an einem ALV verstarben, und der ICP Entwicklung des A-Wellen Tieres.....	70
Abb. 19: Entwicklung CPP beim A-Wellen Tier und bei Tieren ohne A-Welle.	71
Abb. 20: Entwicklung PtO2 beim A-Wellen Tier und bei Tieren ohne A-Welle.	73

Abb. 21: Entwicklung PRx beim A-Wellen Tier und bei Tieren ohne A-Welle.. 75

Abb. 22: Entwicklung ORx beim A-Wellen Tier und bei Tieren ohne A-Welle . 77

Abb. 23: Entwicklung RAC beim A-Wellen Tier und bei Tieren ohne A-Welle. 79

Abb. 24: Entwicklung RAP beim A-Wellen Tier und bei Tieren ohne A-Welle. 81

Abb. 25: Entwicklung MAP bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 84

Abb. 26: Entwicklung ICP bei Tieren, mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 86

Abb. 27: Entwicklung CPP bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 88

Abb. 28: Entwicklung PtO2 bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 90

Abb. 29: Entwicklung PRx bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 92

Abb. 30: Entwicklung ORx bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 94

Abb. 31: Entwicklung RAC bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 96

Abb. 32: Entwicklung RAP bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg..... 98

Abb. 33: Entwicklung MAP bei Kontrolltieren bei MARS Variante 1, MARS Variante 2 und MARS Variante 3..... 101

Abb. 34: Entwicklung ICP bei Kontrolltieren bei MARS Variante 1, MARS Variante 2 und MARS Variante 3 104

Abb. 35: Entwicklung CPP bei Kontrolltieren bei MARS Variante 1, MARS Variante 2 und MARS Variante 3 107

Abb. 36: Entwicklung PRx bei Kontrolltieren bei MARS Variante 1, MARS Variante 2 und MARS Variante 3 110

Abb. 37:Abb. 3.27: Entwicklung RAC bei Kontrolltieren bei MARS Variante 1, MARS Variante 2 und MARS Variante 3..... 113

Abb. 38: Entwicklung RAP bei Kontrolltieren bei MARS Variante 1, MARS Variante 2 und MARS Variante 3 116

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ursachen eines akuten Leberversagens	5
Tabelle 2: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie	13
Tabelle 3: Die Glasgow-Coma-Scale (GCS).	15

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALF	acute liver failure, Akutes Leberversagen
AMP	mittlere Amplitude von ICP, gemessen alle 9 Sekunden
AP	alkalische Phosphatase
BGA	Blutgasanalyse
CaO ₂	Sauerstoffgehalt des arteriellen Bluts
CBF	cerebral blood flow, zerebraler Blutfluss
CCT	cranial computer tomography, Computertomographie des Schädels
CMRO ₂	cerebral metabolic rate of oxygen
CPP	cerebral perfusion pressure, zerebraler Perfusionsdruck
CVR	Gefäßwiderstand
CvO ₂	Sauerstoffgehalt im Gehirn
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FFP	fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma)
FHF	fulminant hepatic failure, fulminantes Leberversagen
FiO ₂	Sauerstoffkonzentration im Beatmungsgemisch
GABA	gamma-aminobutyric acid, Gamma-Aminobuttersäure
GCS	Glasgow-Coma-Scale
GGT	Gamma Glutamyl Transferase bzw. Glutamyl Cystein Synthetase

GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
GSH	Gluthation
HAES	Hydroxyethylstärke
HB	Hämoglobinkonzentration
HE	Hepatische Enzephalopathie
HESA	hepatic encephalopathy scoring algorithm
HF	Herzfrequenz
HK	Hämatokrit
HRS	hepatorenales Syndrom
ICP	intracranial pressure, Intrakranieller Druck
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal [1 kPa \approx 7,5 mmHg]
LDH	Laktatdehydrogenase
LV	Leberversagen
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MARS	molecular absorbent recirculating system
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule [1 mmHg = 1 torr \approx 0,133 kPa]
ORx	Korrelationskoeffizient aus CPP und MAP
PEEP	positive endexpiratory pressure, Positiver endexpiratorischer Druck
PRx	Korrelationskoeffizient aus ICP und MAP

ptO ₂	Partial pressure of brain tissue oxygen, (Sauerstoffpartialdruck im Gewebe)
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RAC	Korrelationskoeffizient aus CPP und AMP
RAP	Korrelationskoeffizient aus ICP und AMP
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
ZVD	Zentralvenöser Druck

1 EINLEITUNG

1.1 Paracetamol

Paracetamol ist ein häufig eingenommenes, frei verkäufliches Analgetikum und Antipyretikum (z.B. Benuron®). Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist bisher nicht vollständig geklärt. Einerseits unterdrückt der Wirkstoff im zentralen Nervensystem, also im Gehirn und Rückenmark, durch Hemmung der Prostaglandinproduktion die Weiterleitung und Wahrnehmung von Schmerz, andererseits nimmt man an, dass Paracetamol die Rezeptoren für den Nervenbotenstoff Serotonin im Rückenmark erregt, was wiederum die Weiterleitung von Schmerz hemmt. Die analgetische Wirkung ist überwiegend zentral bedingt. Im Gehirn soll Paracetamol Rezeptoren wie zum Beispiel den Nervenbotenstoff Glutamat-NMDA (viele schmerzverarbeitende Gehirnzellen besitzen diesen Rezeptortyp) beeinflussen und den Effekt von Stickstoffmonoxid (der an der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist) verändern. Die starke fiebersenkende Wirkung des Paracetamol beruht darauf, dass die Substanz im Temperaturregulationszentrum des Gehirns die Wirkung körpereigener Fieberstoffe fast gänzlich ausschaltet. Die Einzeldosis liegt bei 500-1000 mg. Diese kann bis zu viermal täglich eingenommen werden, woraus sich eine maximale Tagesdosis von 4000 mg ergibt. Die Metabolisierung erfolgt durch Glucuronidierung (55%), Sulfatierung (30%) und Konjugation mit Cystein und Mercaptursäure. Nur etwa 5 % einer Paracetamol-Dosis werden unverändert über den Harn ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von Paracetamol liegt

bei 2-3 Stunden. Die Elimination verläuft nach Metabolisierung hauptsächlich über die Nieren. Da Glucuronidierung und Sulfatierung kapazitätslimitiert sind, entstehen bei erhöhten Paracetamoldosen vermehrt reaktive Zwischenstufen, die durch Bindung an lebenswichtige Leberproteine potentiell toxisch wirken. Durch Konjugation mit Glutathion(GSH) werden die reaktiven Zwischenprodukte inaktiviert. Wird der reaktive Metabolit aufgrund erschöpfter Glutathionreserven nicht mehr inaktiviert, geht er eine kovalente Bindung mit Proteinen ein. Es resultiert eine dosisabhängige Leberzellnekrose mit Gefahr des Leberversagens (lebertoxische Dosis 7-15 g bzw. 150-200 mg/kg KG bei Erwachsenen und 150 mg/kg KG bei Kindern). Ein akutes Leberversagen durch Paracetamol kann auf folgenden Störungen beruhen:

- Zufuhr sehr hoher Dosen von Paracetamol, sodass der GSH-Pool der Zelle zur Entgiftung nicht mehr ausreicht.
- Hemmung der Glucuronosyltransferase, z.B. beim Gilbert Syndrom mit vermehrtem Anfall von Paracetamol
- GSH Mangel, z.B. durch Alkoholabusus oder GSH Verbrauch zur Entgiftung anderer Xenobiotika.

Durch den Leberschaden entstandene Toxine können zusätzlich auch ein akutes Nierenversagen herbeiführen. Eine primäre Therapie besteht in der Entgiftung mit Aktivkohle, bei schwerer Intoxikation wird auch eine Magenspülung

versucht. Das Antidot der Wahl ist N-Acetylcystein (ACC; NAC) (1;35). Acetylcystein stellt dem Körper Cystein zur Verfügung, welches er zur Bildung von Glutathion benötigt. Bei Vergiftung wird ACC für 72 Stunden oral oder 20-21 Stunden intravenös gegeben, wobei die orale Gabe genauso wirksam ist wie die intravenöse, allerdings schlechter verträglich. Aus diesem Grund wird in Europa die intravenöse Antidotgabe bevorzugt. Am effektivsten ist die Therapie, wenn sie in weniger als acht Stunden nach Paracetamolintoxikation begonnen wird. Auch in allen Phasen der Schwangerschaft wird ACC als Antidot empfohlen. Des Weiteren können Methionin und Cysteamin verwendet werden. Durch die Zufuhr von SH-Gruppen beschleunigt sich die Inaktivierung des reaktiven Intermediärmetaboliten. Die Antidotgabe erfolgt nach folgendem Schema:

300mg/kg über 20 h 15 min.

- 150mg/kg in 200 ml Glucose 5% in den ersten 15 min. i.v. dann
- 50mg/kg in 500ml Glucose 5% über 4 h i.v. dann
- 100mg/kg in 1000ml Glucose 5% über 16 h

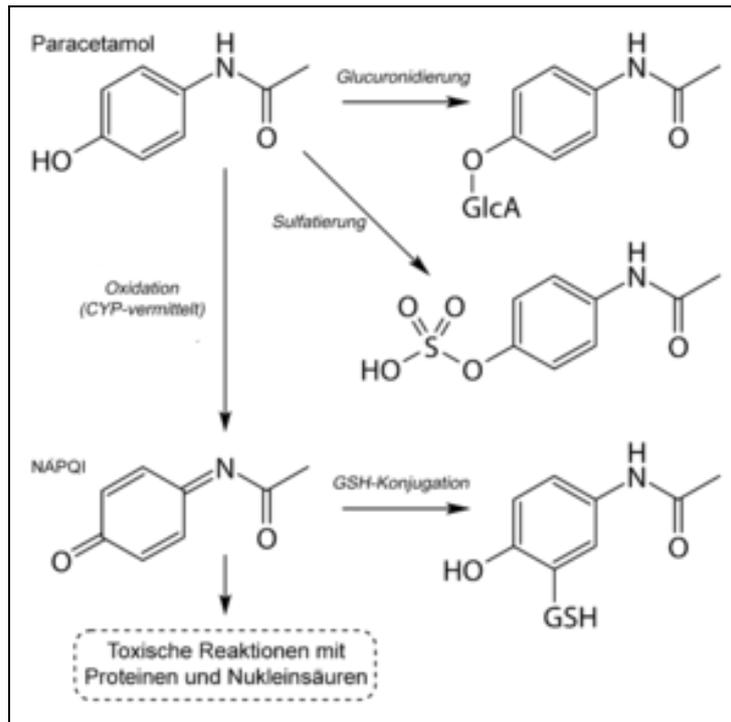


Abb. 1: Paracetamol Stoffwechsel im Körper

Quelle: Wikimedia commons; Paracetamol metabolism.svg

1.2 Akutes Leberversagen

Unter einem akuten Leberversagen versteht man den Ausfall der Leberfunktion bei Patienten, bei denen vorher keine chronische Lebererkrankung vorlag. Die klinische Trias des Leberversagens ist ein Ikterus, Gerinnungsstörungen und eine Bewusstseinsstörung. Nach dem Zeitintervall zwischen Ausfall der Leberfunktion und Beginn der Enzephalopathie unterscheidet man drei Verlaufsformen: fulminant (\leq Tage), akut (8-28 Tage) und subakut oder protrahiert (\geq 4 Wochen). Es handelt sich hierbei um eine relativ seltene Erkrankung. In Deutschland gibt es knapp 100-150 Fälle pro Jahr. Die Ätiologie ist zu 65% eine Virushepatitis, zu 30% durch Hepatotoxine bedingt

(Paracetamol Intoxikation in den USA und England am häufigsten). In 5 % aller Fälle ist es auf andere Ursachen wie z.B. eine akute Schwangerschaftsfettleber, ein HELLP-Syndrom, eine Schockleber, M. Wilson oder ein Budd-Chiari Syndrom zurückzuführen. **(Tab.1.)**. Eine Infektion mit Hepatitis C ist die häufigste Ursache eines akuten Leberversagens. Die Inzidenz ist jedoch im Verhältnis gering.

Tabelle 1: Ursachen eines akuten Leberversagens

Ursachen eines akuten Leberversagens:

Virusinfektion

- Hepatitis A Virus
- Hepatitis B Virus und C - oder Superinfektion mit Hepatitis D Virus
- Hepatitis E Virus
- Andere Viren
 - Herpes simples Virus 1
 - Humanes Herpesvirus 6
 - Epstein Barr Virus
 - Zytomegalie Virus
 - Varicella Zoster Virus
 - Parainfluenza Virus

Xenobiotika Pharmaka (" dem Leben fremde Stoffe")

- Toxische Wirkung
 - Paracetamol
 - Bakterielle Toxine (bacillus cereus)
- Idiosynkratische Wirkung
 - Halothan
 - Antibiotika

- Antiepileptika
 - Amiadaron
 - Nicht steroidale Antiphlogistika
 - MAO Inhibitoren
 - Inhaltsstoffe von Pflanzen
 - Pilzgifte (α und β Amanitin)
-

Kardiovaskuläre Störungen

- Kardiogener Schock (Herzinfarkt, Tachyarrhythmie)
 - Thrombose oder Embolie der A.hepatica
 - Budd-Chiari-Syndrom
 - Lebervenenverschlusssyndrom
 - Septischer Schock
-

Metabolische und andere Störungen

- Akute Wilson Krankheit (Kupferstoffwechselstörung)
- Schwangerschaftsfettleber
- Reye Syndrom
- Autoimmune Hepatitis
- Idiopathisch

Die pathogenetischen Prozesse, die zur Zerstörung des Leberparenchyms führen, sind nur global bekannt und in ihren Einzelkomponenten noch nicht vollständig erklärt. Der Tod der Leberzellen kann auf zwei Grundprozessen beruhen: der Apoptose und der Nekrose. Ihnen entgegen wirkt die Leberzellregeneration. Die Apoptose ist der programmierte Zelltod, der strukturell durch eine Verdichtung der Kernstruktur und Schrumpfung der Zelle unter Erhalt der Zellorganelle und Integrität der Zellmembran einhergeht. Die Kaskade der Apoptose kann durch exogene und endogene Faktoren in Gang gesetzt werden. Exogene Faktoren

sind die Zytokine TNF- α , welche nach Bindung an einen spezifischen Rezeptor der Zellmembran die Apoptose auslösen können. Der endogene Weg erfolgt aufgrund einer Schädigung der Mitochondrien oder des endoplasmatischen Retikulums, bei welchen daraufhin Cytochrom C und ein Apoptose induzierender Faktor (AIF) austreten. Die Nekrose wird durch reduzierte Zellatmung und eine ATP Verarmung der Zelle ausgelöst. Die Ursache hierfür ist meist ein oxidativer Stress mit Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite, die die Zellorganelle schädigen.

Weitere begleitende Akutkomplikationen sind:

- Hypoglykämie durch Ausfall der hepatischen Glykogenolyse und Glukoneogenese.
- Gastrointestinale Blutungen durch Abfall der in der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren sowie der stressbedingten Ulzerationen der Magenschleimhaut und portale Hypertension.
- Respiratorische Insuffizienz infolge eines interstitiellen Lungenödems bei gesteigerter Gefäßpermeabilität und Ausbildung intrapulmonaler Shunts (sog. hepatopulmonales Syndrom).
- Infektionen sind in bis zu 10% Todesursache. Die erhöhte Infektanfälligkeit beruht auf einer gestörten phagozytären Funktion der Kupffer-Zellen und einer verminderten Aktivität des Komplementsystems. (80% bakterielle Infektionen; 30-40% Pilzinfektionen)

Die therapeutischen Maßnahmen im akuten Leberversagen bestehen vorwiegend darin, die Schädigungen anderer Organe, wie Lunge, Herz, Niere, Gehirn und

Immunsystem zu behandeln. Es erfolgt eine Behandlung des Hirnödems, eine Behandlung der kardiovaskulären und pulmonalen Komplikationen, eine Behandlung der renalen Komplikationen, eine Behandlung der Blutungskomplikationen, eine Behandlung der metabolischen Komplikationen und Prophylaxe und eine Behandlung von Infektionen. Die orthotope Lebertransplantation ist derzeit die einzige kurative Maßnahme bei schwerem akutem Leberversagen (44;70). Allerdings werden derzeit nur etwa 10% der Patienten mit einem schweren Leberversagen in Deutschland transplantiert, da es sowohl viele logistische als auch Kontraindikationen und Entscheidungsschwierigkeiten bei einer Transplantation gibt.

Als Kriterien für eine Transplantation bei Leberversagen durch Paracetamol werden ein pH < 7,3, unabhängig vom HE (hepatische Enzephalopathie) Grad oder eine PTT > 100s mit einem Serumkreatinin von >3,4 mg% bei HE Grad III oder IV vorausgesetzt. Hat das Leberversagen eine andere Ursache, sind die Transplantationskriterien eine PTT > 100s, unabhängig vom HE Grad, oder drei der folgenden fünf Kriterien:

- Alter < 10 oder > 40 J.
- ALV durch Halothan, HCV oder idiosynkratische Medikamentenreaktion
- Dauer des Ikterus vor Enzephalopathie
- >7 Tage
- PTT >50s
- Bilirubin >17,5 mg/dl (>299µmol/l)

Die Detoxifikation durch bioartifizielle oder maschinelle Systeme scheint in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung zu gewinnen, insbesondere als Überbrückung und Stabilisierung bis zur Lebertransplantation (23;25;75;77;96). Im Folgenden wird eine grobe Einteilung der Systeme versucht:

- Maschinelle Verfahren

Klassische Dialyseverfahren

Biologic-DT/-DTPF

SPAD(Single Pass Albumindialyse)

MARS (Molecular Absorbent Recycling System)

FPSA, Prometheus-Verfahren (Fractionated Plasma Separation and Adsorption)

- Bioartifizielle Verfahren:

ELAD HepG2-Zellen (C3A) + Ultrafiltration

HepatAssist Porcine Hepatozyten + Hämadsorption

BAL (Bioartificial Liver)

BLSS Porcine Hepatozyten

MELS Humane Hepatozyten + SPAD + High-Flux-Dialyse

- Extrakorporale Leberperfusion (ECLP)

Patientenblut wird durch eine explantierte (humane oder xenogene) Leber in eine sterile Kammer geleitet und dort aufbereitet.

1.3 MARS Therapie

MARS System steht für "molecular absorbent recirculating system".

Ein kleiner historischer Ausblick:

1993 erster Patient mit Albumindialyse

1999 erste Behandlung mit dem MARS System

seit 2000 mehr als 400 behandelte Patienten

Behandlungsziel eines Leberversagens mit MARS ist es, den Zustand des Patienten zu stabilisieren, um möglichst eine Regeneration der Leber oder eine Transplantation zu ermöglichen (79-85). Die Indikation für eine MARS Therapie wird anhand von Labor- und Testergebnissen gestellt:

- Bilirubin >8-10 mg/dl
- ICG-PDR <8-10%

plus

- hepatische Enzephalopathie > 2 (Somnolenz/Agitiertheit) oder hepatorenales Syndrom
- Störung der Gerinnung mit INR >2

Der Effekt der MARS Therapie soll eine Reduktion der Stickstoffmonoxidproduktion im Rahmen des hepatorenen Syndroms (HRS) gewährleisten. Es soll eine Entfernung von NO (Nitrosolithol) und hierdurch eine Steigerung bzw. Stabilisierung des mittleren arteriellen Druckes (MAP) gegeben sein. Zusätzlich soll eine Verbesserung der Urinproduktion mit MARS bei HRS eintreten. Eine Verringerung des therapieresistenten Pruritus, des intrakraniellen

Druckes und eine verbesserte Synthesefunktion der Leber sollen weitere therapeutische Effekte der MARS Therapie darstellen. Nach einer Studie profitieren gerade Patienten mit "acute-on-chronic liver failure" von dem künstlichen Leberersatzsystem (49). Die Überlebensrate soll um bis zu 50% erhöht werden. Die Funktionsweise von MARS (Albumindialyse) wird wie folgt erklärt: Aus der Blutbahn von Patienten mit Leberinsuffizienz erfolgt eine selektive Entfernung von an Albumin gebundenen Giftstoffen über eine semipermeable Spezialmembran, die für Albumin nicht durchlässig ist. Anschließend wird das extrakorporale (Dialyse-)Albumin regeneriert und fließt durch 1. einen Adsorber (Aktivkohlefilter) und 2. einen Ionenaustauscher (Abb. 2). Das MARS-System hat seit dem Jahr 2003 auch eine eigene OPS-Schlüsselnummer (OPS 8-853) zugewiesen bekommen und kann durch vereinbarte Sonderentgelte finanziert werden.

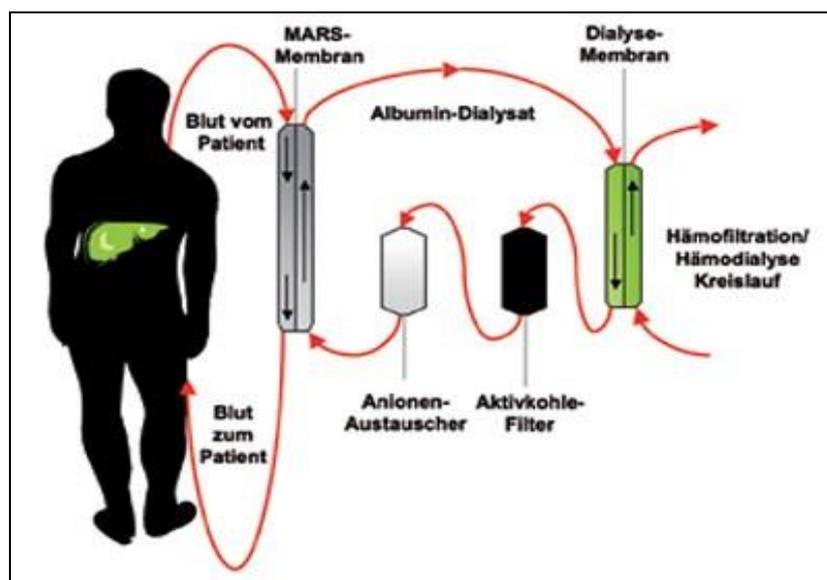


Abb. 2: Schematische Darstellung des Blutflusses beim LV

Quelle: Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H.

Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs*. 1993; 17: 809.

1.4 Hepatische Enzephalopathie

Eine Enzephalopathie ist im Grunde eine Bezeichnung für eine nichtentzündliche diffuse Erkrankung oder Schädigung des Gehirns, vielfältiger Ätiologie. Bei einer hepatischen Enzephalopathie handelt sich um ein komplexes neuropsychiatrisches, potentiell reversibles Syndrom mit Bewusstseins- und Verhaltensstörungen, flapping tremor und verschiedenen neurologischen Symptomen, das sich aufgrund einer fehlenden Entgiftungsleistung der Leber entwickelt (27). Es kann zum einen im Rahmen des akuten fulminanten Leberversagens auftreten, zum anderen Zeichen der Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung sein. Pathogenetisch ist die hepatische Enzephalopathie am ehesten auf eine Anreicherung von neurotoxischen Substanzen zurückzuführen, die aus dem Darm aufgenommen und normalerweise durch die intakte Leber eliminiert werden. Zu diesen Stoffen gehören Ammoniak, Mercaptan, Fettsäuren und γ -Aminobuttersäure (GABA). GABA fördert den Einstrom von Chlorid-Ionen in das Neuron. Es kommt zu einer Hyperpolarisation mit verminderter Erregbarkeit, die sich klinisch durch Angstdämpfung, Sedierung und Schlaf manifestiert. Das Ammoniak wird im ZNS zu Glutamin abgebaut. Reichert sich dieses an, führt es bei Überschreiten eines Grenzwertes zu einer Zellschwellung. Bei langsamem

Ammoniak- bzw. Glutaminanstieg kann die Zelle osmotische Kompensationsmechanismen in Gang setzen und die Zellschwellung und das nachfolgende Hirnödem begrenzen. Bei der hepatischen Enzephalopathie als Folge eines akuten Leberversagens steht ein Hirnödem mit Symptomen des erhöhten transkraniellen Drucks im Vordergrund.

Es gibt mehrere klinische Einteilungen der HE, wobei die Klassifikation nach West Haven am gängigsten ist (64). Hier wird vornehmlich nach neuropsychologischen Defiziten semiquantitativ eingeteilt (**Tab. 2**).

Tabelle 2: Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie

Einteilung	Befunde
minimale HE	keine augenfälligen Symptome, jedoch pathologischer Ausfall bei psychometrischen Tests, allenfalls Feinmotorikstörung.
manifeste HE	
Stadium I	Schlafstörungen, Verstimmtheit, Euphorie, Konzentrationsstörungen, Ruhelosigkeit, Erregbarkeit,

	Angst, Ziellosigkeit, Apathie, Fingertremor, Beeinträchtigung des Schreibvermögens
Stadium II	offensichtliche Persönlichkeitsveränderungen, zeitliche Desorientiertheit, Müdigkeit, Gedächtnisstörungen, nesteln, grimassieren, Flapping tremor, gähnen, Ataxie
Stadium III	Somnolenz, Stupor, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, unartikulierte Sprache, deutliche Verwirrtheit, Rigidität, Hyperreflexie
Stadium IV a	Bewusstlosigkeit, Koma, Schmerzreize erhalten
Stadium IV b	Bewusstlosigkeit, Koma, Schmerzreize nicht mehr erhalten

In einigen neueren Untersuchungen hat sich für Patienten in fortgeschrittenem Stadium eine Beurteilung mit der Glasgow-Coma-Scale (GCS) bewährt (32). Diese ursprünglich für die Einteilung von Neurotraumata bei Schädel Hirn Trauma entwickelte Skala ist der West Haven-Skala hier überlegen. Die in der GCS erreichte Punktsomme wird dazu verwendet, das beeinträchtigte Bewusstsein oder das Koma eines Patienten zu beurteilen und genauer zu quantifizieren (Tab.3). Bei 13 bis 15 Punkten besteht eine leichte Beeinträchtigung, bei 9 bis 12 Punkten eine mittelschwere, wohingegen bei 3 bis 8 Punkten eine schwere Beeinträchtigung für den Patienten besteht. Patienten mit einer Punktzahl kleiner 8 befinden sich in der Regel in einem Koma. Ein anderes Modell ist das HESA (hepatic encephalopathy scoring algorithm). Es kombiniert klinische Eindrücke mit neurophysiologischen und kognitiven Beurteilungen (33;62).

Tabelle 3: Die Glasgow-Coma-Scale (GCS) ist für die Beurteilung von Patienten mit Hepatischer Enzephalopathie in fortgeschrittenem Stadium einsetzbar.

Augenöffnen	Spontan	4
	auf Ansprechen	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
Motorische Reaktion	Kommt Aufforderungen nach	6
	Gezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	5
	Ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
	Keine Reaktion	1
Verbale Reaktion	Orientiert	5
	Nicht richtig orientiert	4
	Inadäquate Antwort	3
	Unverständliche Laute	2
	Keine Reaktion	1

1.5 Hirnödem

Das Hirnödem, als häufig assoziierte Komplikation (75-80%) der hepatischen Enzephalopathie im Stadium IV nach West Haven bei akutem Leberversagen, ist mit einer hohen Letalität von 50-80% behaftet. Eine Erklärung hierfür ist die Einklemmung des Hirnstammes durch die Schwellung bei grundlegend begrenztem Raum im Schädel oder aber eine Reduktion der zerebralen Perfusion mit Verstärkung der Hypoxämie. Sinkt die Hirnperfusion unterhalb des Normalwertes von 50 ml/100g Hirngewebe/min und liegt bei 11 ml/100g Hirngewebe/min oder weniger, kommt es zu einem Absterben der Zellen im Gehirn (86). Klinische Zeichen eines Hirnödems und eines gesteigerten Hirndruckes können Bradykardie, Papillenödeme, Pupillendilatation und ein erhöhter Muskeltonus sein. Diese Symptome treten allerdings erst bei einem fortgeschritteneren Stadium des Hirnödems auf (99). Auch Befunde von Computertomographieuntersuchungen sind wie die zuvor genannten Symptome kein zuverlässiges Kriterium, um über eine therapeutische Intervention entscheiden zu können. Hierzu ist es erforderlich, dass frühzeitig eine Hirndrucksonde gelegt wird. Diese kann unter Abwägung der Vor- und Nachteile entweder intraventrikulär, intraparachymal, extradural oder subdural gelegt werden. Zur Behandlung und Prophylaxe wird ab Stadium II/III der hepatischen Enzephalopathie die Anlage einer Hirndrucksonde empfohlen, um eine Steigerung des intrakraniellen Drucks frühzeitig erkennen zu können. Eine akute

Gefahr besteht bei einer Steigerung des ICP auf über 25 mmHg. Bei diesem Wert haben 25% noch keine klinischen Zeichen eines Hirnödems. Es liegen Therapieschemata für die Therapie einer ICP Steigerung bzw. eines Hirnödems vor (**Abb.3**). Wird eine Drucksteigerung oder eine Verschlechterung der neurologischen Symptome beobachtet, sollte umgehend intravenös Mannitol als Infusion gegeben werden (0,5-1,0 g/kg KG in 5 min.). Die Mannitolgabe kann mehrfach wiederholt werden, sollte allerdings bei Osmolaritätswerten des Serums von über 320 mosmol/l beendet werden. Bei Krämpfen, die als Folge des Hirnödems auftreten können, sollte Phenytoin verabreicht werden. Eine Hypothermie (32-33°C) kann ebenfalls hilfreich sein. Diese Methode ist aber wegen der möglichen Gerinnungsstörungen mit nachfolgender Einblutungsgefahr in das Hirnparenchym umstritten und gehört nicht zur Standardtherapie. Eine Hyperventilation ist als Prophylaxe ebenfalls nicht gesichert (6;21;43;44). Sie kann jedoch einen bereits gesteigerten Hirndruck etwas senken. Wichtig ist, dass eine milde Hyperventilation mit Werten für den PaCo₂ zwischen 30 und 32 mmHg angestrebt wird. Bei einer forcierten Hyperventilation mit Werten unter 28 mmHg kann es zu einem Perfusionsdefizit mit anschließender Infarzierung von Hirnarealen kommen. Eine sehr invasive Therapiemethode bei vorgeschrittenem und medikamentös nicht mehr beherrschbarem ICP Anstieg ist die dekompressive Kraniotomie (38;93). Dieser Eingriff stellt in der Regel aber eine ultima ratio dar.

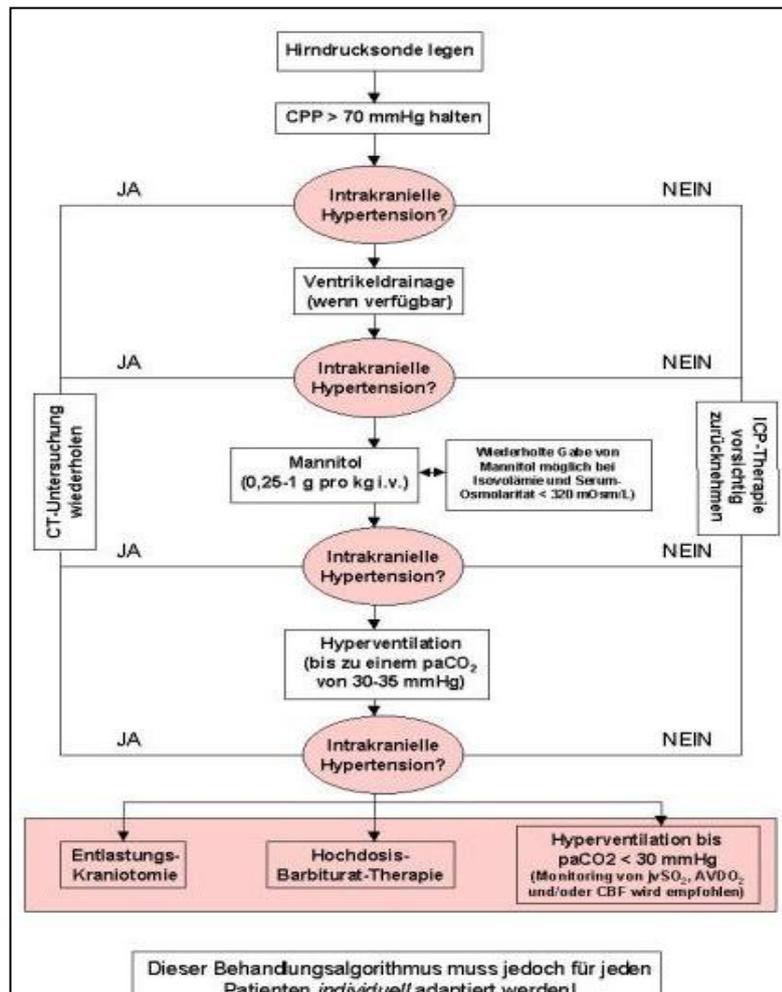


Abb. 3: Behandlungsalgorithmus bei ICP Erhöhung

Quelle: Aus dem Bericht: Das Schädel Hirn Trauma der Neurologischen Intensivstation

Innsbruck, Dr. Ronny Beer und Dr. Gerhard Franz (Graphiken und Abbildungen)

1.6 Pathophysiologie des Hirnödems bei akutem Leberversagen

Bei Patienten mit einer Enzephalopathie Grad IV tritt ein Ödem mit erhöhtem Hirndruck in 80 Prozent der Fälle auf. Der deutlichste Indikator des Hirnschadens ist die Ödembildung. Innerhalb des Schädels unterscheidet man drei unterschiedliche Räumlichkeiten: das Gehirn, den Liquor im Rückenmark und das Blut. Falls eine dieser Räumlichkeiten eine Volumenzunahme

verzeichnet, nehmen die Volumina der anderen im Rahmen des Dreikomponentenmodells ab (4;30). Bei weiterer Zunahme ist dieser Mechanismus irgendwann einmal erschöpft und es kommt zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks. Da bei akutem Leberversagen nur die Gehirnmasse und das Blutvolumen eine Rolle spielen, wird die Liquorflüssigkeit außen vorgelassen. Bei einem Hirnödem im Zustand eines akuten Leberversagens spielen sowohl zytotoxische also auch vasokonstriktive Mechanismen eine Rolle. Das vasogene Hirnödem entsteht auf Grund einer Aufhebung der Blut-Hirn Schranke. Hierdurch können ungehindert Plasmakomponenten und Wasser in das extrazelluläre Gehirnkompartment eindringen. Bei einem zytotoxischen Ödem liegt die Ursache in einer gestörten zellulären Osmoregulation im Gehirn, welche zu einer Zunahme des zellulären Wassergehaltes führt. Mittlerweile hat man herausgefunden, dass die Ursache eines Hirnödems hauptsächlich auf zytotoxischen Störungen beruht. Eine gestörte Blut-Hirn Schranke ist nicht eindeutig bestätigt, sondern wird eher als Folge einer primär zellulären Störung und eines zytotoxischen Hirnödems gesehen. Die zytotoxischen Störungen in der zellulären Osmoregulation führen meist zu einem Anschwellen der kortikalen Astrozyten. Astrozyten machen den größten Zelltypus im Gehirn aus und nehmen etwa ein Drittel des kortikalen Volumens ein. Sie haben mehrere wichtige Stoffwechselfunktionen. Sie sind für die Entgiftung von Ammoniak und die Aufrechterhaltung eines normalen extrazellulären Glutamatgehalts verantwortlich. Des Weiteren sind sie an der Regulation des Wassergehaltes im

Gehirn beteiligt. Bei einem akuten Leberversagen liegt in der Regel ein erhöhter Ammoniakgehalt vor. Der nichttoxische Serumspiegel für Ammoniak im peripheren Blut liegt bei knapp 30 $\mu\text{mol/l}$. Ammoniak wird im Darm, in der Muskulatur und in der Niere gebildet und in der Leber zu Harnstoff und Glutamin abgebaut. Unter normalen Umständen wird Ammoniak im Gehirn durch Enzyme der Astrozyten zu Glutamin metabolisiert. Dieses verlässt die Zelle durch passive Diffusion und wird im extrazellulären Raum durch präsynaptische Neurone zu Alpha-Ketoglutarat und Glutamat metabolisiert, welches in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und wiederum von Astrozyten aufgenommen wird. Kortikale Astrozyten besitzen sowohl ionotrope als auch metabotrope Glutamatrezeptoren. Vor allem die Aktivierung der ionotropen NMDA Rezeptoren führt zu einer Veränderung des intrazellulären Milieus. Die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase wird gesteigert. Es folgt eine gesteigerte Proteolyse des Mikrotubuli assoziierten Proteins MAP-2, und die Synthese von Eicosanoiden und NO nimmt zu. Dieser Zusammenhang wurde bereits in mehreren Studien mit der Schwellung der Astrozyten und der Entstehung eines Hirnödems gesehen (26;51). Ein weiteres Phänomen, welches bei der Entstehung eines erhöhten intrakraniellen Druckes eine Rolle spielt, ist die Zunahme des intrakraniellen Blutvolumens und des CBF. Die Ursache könnte eine gestörte Autoregulation des CBF sein. Ein Zusammenhang mit einer systemischen Entzündung bzw. der Erhöhung von inflammatorischen Markern ($\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF}\alpha$, IL-6) und einer gestörten Autoregulation von CBF wird vermutet. Des Weiteren besteht ein

Zusammenhang zwischen der Prognose, dem Grad einer HE und der Höhe des TNF α (55). Es gibt noch weitere Theorien, wie es zu einer intrakraniellen Drucksteigerung kommen kann, diese sind aber kaum belegt und bestätigt. Zu erwähnen sind hierbei die GABA Theorie, die Benzodiazepin Theorie und die Manganese Theorie, um nur ein paar zu nennen. Eine einstimmige Meinung und Erklärung für die Entstehung und die Physiologie des Hirnödems existiert noch nicht (13;60).

1.7 Autoregulation der Hirndurchblutung

Die Hirndurchblutung ist bis zu einem gewissen Grade unabhängig vom arteriellen Mitteldruck. Durch die Autoregulation bleibt die Hirndurchblutung bei arteriellen Mitteldrücken von 60 - 100 mmHg durchgehend konstant. Es wird vermutet, dass es sich dabei um eine intrinsische Reaktion der arteriolären Muskelzelle auf Dehnung und Erschlaffung handelt. Bei einer rasch auftretenden Veränderung des Blutdruckes benötigt die Autoregulation ca. 1 - 2 Minuten zur Wiederherstellung der Ausgangswerte. Der empfindliche Mechanismus ist sehr störanfällig. Es gibt Erkrankungen, bei denen die Autoregulation verändert ist. So findet sich z.B. bei einem Hypertoniker eine Rechtsverschiebung der Autoregulationskurve (**Abb.4**). Aus diesem Grund benötigt dieser einen höheren arteriellen Mitteldruck bzw. Perfusionsdruck, um eine normale Hirndurchblutung aufrecht zu erhalten. Gleichzeitig ist der Hypertoniker aber unempfindlicher gegenüber höheren Blutdruckwerten und toleriert diese besser.

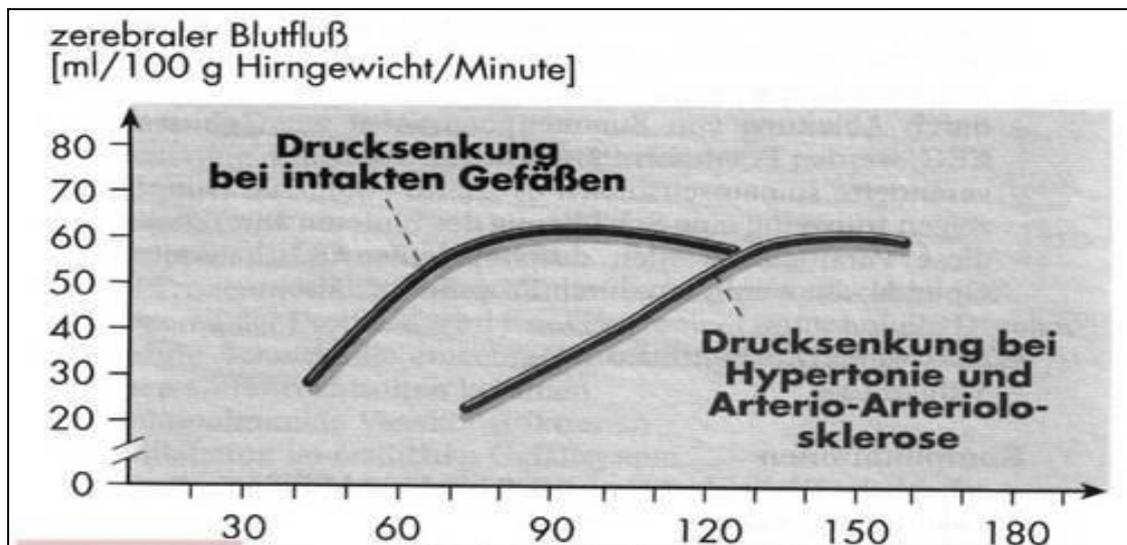


Abb. 4: Autoregulationskurve des Hirndrucks

Quelle: Wigger, T., E. Knipfer: Pflegeleitfaden Anästhesie/Intensivpflege Urban & Schwarzenberg, München (1998)

Der empfindliche Mechanismus der Autoregulation kann leicht durch eine Vielzahl von Schädigungen wie Hyperkapnie, Hypoxie, Ischämie oder Trauma beeinträchtigt oder sogar aufgehoben werden (48).

1.8 Tiermodell

Seit mehreren Jahrzehnten wird versucht, ein repräsentatives Tiermodell bei akutem Leberversagen zu entwickeln. Die Schwierigkeit, ein solches zu etablieren, beeinträchtigt das Vorankommen in der Entwicklung neuer effizienter Therapieverfahren, in der Erprobung von bioartifiziellen Leberersatzverfahren und anderen therapeutischen Möglichkeiten. Meist werden nur Teilaspekte, entweder

in Therapie, Monitoring oder Pathophysiologie erreicht. Terblanche und Hickman haben 1991 eine Arbeit veröffentlicht, die sechs Grundvoraussetzungen an ein erfolgreiches Tiermodell im akuten Leberversagen richtet (88). Zu diesen Anforderungen gehört die Umkehrbarkeit. Das bedeutet, dass ein pharmakologisches oder chirurgisch induziertes akutes Leberversagen durch gezielte Therapieansätze umgekehrt werden kann, die Leber regeneriert und das Tier überlebt. Die meisten Studien bieten bisher allerdings nur eine Verbesserung einzelner Parameter, nicht aber das geforderte Überleben bzw. die Genesung des Versuchstiers. Eine weitere Anforderung von Terblanche und Hickman, ist die Reproduzierbarkeit des akuten Leberversagens und eine Standardisierung zu erreichen. Hierfür werden Fixpunkte im Studienverlauf und festgelegte Richtlinien (z.B. für das Leberversagen) vorgegeben. Des Weiteren sollte der Krankheits- und Therapieverlauf auf den Menschen übertragbar sein. Darüber hinaus wird für ein verlässliches Tiermodell ein ausreichendes therapeutisches Fenster zur Erprobung neuer Therapieverfahren, wie zum Beispiel bioartifizielle Versuchsansätze (MARS), und eine ausreichende Dauer im Leberversagen zur Aufzeichnung und Gewinnung repräsentativer Messwerte als Voraussetzung verlangt (36;37). Zu guter Letzt sollte es sich um ein großes Tiermodell mit einer minimalen Gefahr für die Personen, die an der Studie beteiligt sind, handeln. Im Großen und Ganzen ist zu sagen, dass verschiedene Modelle benötigt werden, um einen Überblick bzw. Einblick in dieses komplexe Krankheitsbild zu bekommen (71).

Zurzeit werden verschiedene Verfahren beschrieben und in Studien praktiziert. Zum einen wird die chirurgische Intervention im Sinne einer kompletten Leberresektion erprobt, welche eine gute Reproduzierbarkeit durch einen einheitlichen und zeitgleichen Leberausfall bietet (90). Zum anderen wurde eine Devaskularisierung der Leberzugangsgefäße, in diesem Fall der Arteria hepatica, und die Anlage eines portokavalen Shunts durchgeführt (46). Dieser Ansatz zeigt jedoch kein einheitlich reproduzierbares Modell, da das Eintreten der Leberzellschäden und Nekrose individuell unterschiedlich ist. Beide Verfahren sind klinisch sehr anspruchsvoll und aufwendig. Ein weiterer, häufig in Studien angewendeter Ansatz ist die pharmakologische Intervention, in deren hepatotoxische Substanzen wie Acetaminophen, Tetrachlorkohlenstoff, Galaktosamin oder Amanitin appliziert werden (89). Hauptproblem dieses Verfahrens ist wiederum die Reproduzierbarkeit und das unterschiedliche Ausmaß der Leberschädigung und des Eintretens des Leberversagens. Ein weiteres, kaum mehr praktiziertes Modell, ist die Applikation infektiöser Agenzien. Dies erklärt sich durch ein hohes Risiko für die beteiligten Personen, hohe Kosten und wiederum eine sehr unterschiedliche Zeitspanne bis zum Eintritt des Leberversagens.

Zusammenfassend und abschließend ist noch zu erwähnen, dass das Krankheitsbild des akuten Leberversagens beim Menschen sowohl durch rassenspezifische als auch genetische Polymorphismen interindividuell sehr verschieden ausgeprägt ist (70). Dieser Tatbestand trägt zusätzlich zu einer

schweren Übertragbarkeit des Krankheitsbildes vom Tiermodell auf den Menschen bei und lässt die Überlegung zu, dass Tiere ebenfalls genetische Polymorphismen besitzen könnten.

1.9 Diagnostische Maßnahmen

1.9.1 Intrakranieller Druck ICP

Der intrakranielle Druck ist definiert als die Summe der Drücke, die Hirngewebe, Gefäße und Liquor auf das Innere des Schädelknochens ausüben. Das intrakranielle Volumen beträgt etwa 1500ml, 10% und 5% sind die inkompressiblen Bestandteile Liquor und Blut, der Rest ist elastisches Gehirngewebe, das jedoch auch zum größten Teil Wasser enthält und nur bedingt kompressibel ist. Der Druck unterliegt physiologischen Schwankungen und beträgt normalerweise etwa 15-20 mmHg, in horizontaler Lage 5-15 mmHg. Kleinkinder zeigen nur Hirndruckwerte von ca. 3-7 mmHg. Physiologische kurzfristige Druckspitzen, z.B. beim Husten, Schreien, Pressen oder im Schlaf (REM Phasen) sind bis 100mmHg möglich. Laut der Monro-Kellie Doktrin hat die Zunahme eines Volumen der unterschiedlichen Kompartimente (Blut, Liquor und Gehirnparenchym oder anderer Flüssigkeiten im Gehirn) immer eine Zunahme des intrakraniellen Drucks zur Folge, da die knöcherne Schädelstruktur die Volumenkapazität beschränkt. Der ansteigende ICP verläuft nicht linear, sondern ist eine von Marmarou beschriebene Funktion (5;57). Auch

Veränderungen im arteriellen oder venösen Druck können den intrakraniellen Druck beeinflussen (4;30).

Pathologische ICP (Intracranial Pressure = Hirndruck)-Werte (Monroi-Höhe) in liegender Position:

- 05 - 10 mmHg: Normalwert
- 15 - 20 mmHg: leicht erhöht
- 20 - 29 mmHg: deutlich pathologisch
- 30 - 39 mmHg: hochgradig pathologisch
- 40 mmHg und mehr: im Regelfall vital bedrohlich

1.9.2 Messung des intrakraniellen Drucks

Die Vielzahl an unterschiedlichen Messmethoden erfordert eine Abwägung der Vor- und Nachteile der einzelnen Systeme mit Blick auf das gewünschte Ergebnis und die Therapiestrategie. Für ein optimales System wären folgende Anforderungen wünschenswert: Genauigkeit für absolute Messergebnisse (Toleranz), Drift, Hysteresis sowie eine gute Validität und Linearität. Als gängige Methoden zur ICP Bestimmung gelten, die intraventrikuläre und intraparenchymale Messung. Aber auch extradural und subdural kann der ICP bestimmt werden. Das Problem von intraventrikulären Kathetern ist eine erhöhte Infektionsrate. Intraparenchymale Katheter haben zwar eine niedrigere Infektionsrate, zeigen allerdings mit der Zeit einen leichten Nullliniendrift, wobei eine Kalibrierung in Vivo nicht möglich ist. Darüber hinaus geben sie nur einen

lokalen ICP Wert an. Subdurale Katheter lassen sich sicher und einfach einlegen, sind allerdings nicht sehr genau und präzise, was den wirklichen ICP angeht. Epidurale Katheter durchdringen zwar nicht die Dura, geben aber wegen möglicher Fehllagen im Epiduralraum durch Schief lagen oder Verkantungen häufig ebenfalls ungenaue Messergebnisse an. Bei epiduralen Messungen besteht das Problem, dass sich vor einer möglichen validen Messung zunächst die abgelöste Dura wieder an die Kalotte anlegen muss. Als Goldstandard nimmt man in deutschen Krankenhäusern meist die Ventrikeldruckmessung, welche eine in Vivo Kalibrierung zulässt.

Bei der Auswertung des ICP Kurvenverlaufs sind physiologische Schwankungen z.B. durch zirkadiane, positionsabhängige Veränderungen oder Husten, zu beachten. Des Weiteren bestehen atemsynchrone Schwankungen, die bei der maschinellen Beatmung gegensätzlich zur Spontanatmung verlaufen. Inspiratorisch kommt es bei der maschinellen Beatmung zu einem Anstieg und expiratorisch zu einem Abfall des ICP. Der normale Kurvenverlauf des ICP stellt sich als fünfspitzige Welle dar. Die ersten drei Wellenspitzen sind arteriell bedingt, die letzten zwei Spitzen venös. Patienten mit einem erhöhten Hirndruck weisen pathologische Druckwellen im ICP Kurvenverlauf auf. Lundberg hat hierfür unterschiedliche Wellenformen beschrieben. Zu diesen Wellenformen gehören die A-Wellen, die B-Wellen und die C-Wellen (54).

Bei der A-Welle (Synonyme: Plateau-Welle, Lundberg-Welle) steigt der ICP bei einer Wellendauer von 5-20 Minuten auf Werte über 40 mmHg an, um dann

innerhalb einiger Minuten wieder seinen Ausgangswert zu erreichen. Es wird vermutet, dass diese Plateauwellen durch eine rasche Vermehrung des intravasalen Blutvolumens bedingt sind bzw. pathogenetisch eine Kompression sinusnaher Brückenvenen zugrunde liegt. Im Zusammenhang mit einem Blutdruckanstieg führt dies zu einem sog. "Cushing Reflex" mit Bradykardie und unregelmäßiger Atmung (2;97). Dieser Reflex stellt meist ein terminales Stadium einer Hirnschädigung kurz vor Einklemmung dar.

Bei der B-Welle (sinusförmige oder rampenförmige Hirndruckwellen) beträgt der ICP Anstieg etwa 5 bis 10 mmHg und überschreitet die 30 mmHg nicht. Dieser Druckanstieg findet in einer Frequenz von 0,5 bis 2-mal pro Minute statt. Ätiologisch wird eine rhythmische Veränderung des PaCO₂ mit Veränderung des zerebralen Blutvolumens vermutet. Die C-Welle (Hering - Traube - Wellen) versteht man als Folge von Undulationen des systemischen Blutdrucks, welche mit einer Frequenz von bis zu 8/min und einer Amplitude von bis zu 20 mmHg auftreten. Oft finden sich mehrere Serien von B-Wellen, bevor eine A-Welle eintritt. A-Wellen sind ein lebensgefährliches Alarmzeichen im Rahmen des Neuromonitorings, wohingegen B-Wellen eher eine diagnostische Bedeutung haben. Durch die Störung der Hirnoxxygenierung und die Gefahr einer irreversiblen Hirnstammschädigung muss bei einer A-Welle eine rasche und intensivierete Hirndrucksenkung versucht werden.

Neuere Studien (10) diskutieren, nicht invasive Methoden der ICP Messung den invasiven Methoden vorzuziehen. Hier wird vor allem die transkraniale Doppler

Sonographie (TCD) ins Auge gefasst. Vorteil dieser Methode ist das nicht invasive Neuromonitoring ohne Infektionsgefahr. Auch weitere nicht absehbare Folgen der invasiven Methoden auf den ICP Verlauf können dadurch ausgeschlossen werden. Jedoch ist der dieser Methode zugrunde liegende Pulsatilitätsindex (PI) ebenfalls kein zuverlässiger Parameter zur Hirndruckmessung, sondern lediglich ein Näherungswert. Der PI kann kein Ersatz für ein Standard ICP Monitoring mit einem intraparenchymatösen Messsystem sein. Die derzeit am häufigsten angewandte Technik zur Hirndruckmessung ist die intraparenchymatöse Applikation. Diese Anwendung ist komplikationsarm und gewährt zuverlässige Messergebnisse. Es gibt verschiedene Fabrikate für diesen Sondentyp (Codman[®], Raumedic[®]).

1.9.3 Indikation zur Anlage einer Hirnsonde

Der ICP sollte bei Patienten mit einem schweren SHT (GCS 3-8) und einem pathologischen CCT (Hämatom, Kontusion, Ödem oder komprimierte basale Zisternen) gemessen werden (26;51;73;95). Ebenso ist ein ICP-Monitoring indiziert bei Patienten mit einem unauffälligen CCT, wenn zwei der folgenden Kriterien gegeben sind:

Alter über 40 Jahre, uni- oder bilaterale Beuge- und Streck-Tendenzen sowie systolische Blutdruckwerte unter 90 mmHg.



Abb. 5: Anlage einer ICP Sonde

1.9.4 Zerebraler Blutfluss

Der zerebrale Blutfluss ist die Grundlage für die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Nervenzellen im Gehirn. Bei einem gesunden Menschen durchströmen ca. 15% des Herzzeitvolumens das Gehirn und sein umgebendes Gewebe, dies entspricht etwa 700 ml Blut pro Minute. Der zerebrale Blutfluss kann durch den mittleren arteriellen Druck (MAP), den intrakraniellen Druck (ICP) und den zerebralen Gefäßwiderstand (CVR) berechnet werden:

$$CBF = (MAP - ICP) / CVR$$

Die Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem intrakraniellen Druck bezeichnet man auch als zerebralen Perfusionsdruck (CPP). Der zerebrale Gefäßwiderstand wird autoregulatorisch an den mittleren arteriellen Druck angepasst, um die Gehirndurchblutung stets konstant zu halten. Der normale zerebrale Blutfluss beträgt etwa 45-55 ml pro 100 g pro Minute. Als Einheit wird dabei "ml/100 g/min" oder - wissenschaftlich korrekt - " $\text{ml } 100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ " angegeben. Im Gehirngewebe zeigt der zerebrale Blutfluss deutliche regionale Unterschiede. In der weißen Substanz ist er mit ca. 20 ml/100 g/min deutlich geringer als in der grauen Substanz, wo er etwa 70 ml/100 g/min beträgt. Normalerweise beginnen die elektrischen Funktionen des Gehirns zu versagen, wenn der zerebrale Blutfluss unter 18-20 ml/100 g/min fällt. Schon ein kurzfristiger Abfall kann zu einer Synkope führen. Besteht die Verminderung des zerebralen Blutflusses über einen längeren Zeitraum, ist ein irreversibler hypoxischer Schaden des empfindlichen Nervengewebes die Folge. Innerhalb von 3-5 Minuten kann es zu einem Energiemangel und hypoxischen Zelluntergang kommen. Stark betroffen sind die Grenzgebiete der arteriellen Blutversorgung wie beispielsweise die Laminae 3, 4 und 6 der Großhirnrinde, die Purkinjezellen des Kleinhirns, das Striatum und der Hippokampus (56). Allgemein gilt, dass Ganglienzellen empfindlicher gegenüber dem Sauerstoffmangel sind als Gliazellen und diese wiederum anfälliger als die mesodermalen Elemente. Die Hirndurchblutung ist bis zu einem gewissen Grade unabhängig vom arteriellen Mitteldruck, denn (18) durch die Autoregulation bleibt

die Hirndurchblutung bei arteriellen Mitteldrücken von 60 - 100 mmHg konstant. Diese Unabhängigkeit der Hirndurchblutung wird durch myogene, neurogene und metabolische Prozesse gewährleistet.

1.9.5 Zerebraler Perfusionsdruck

Der zerebrale Perfusionsdruck ist eng mit dem intrakraniellen Druck verbunden. Er errechnet sich aus dem mittleren arteriellen Druck und dem intrakraniellen Druck.

$$CPP = MAP - ICP$$

Unter physiologischen Bedingungen spielt der CPP nur eine untergeordnete Rolle. Ursache hierfür ist die Autoregulation der Hirndurchblutung. Die Hirndurchblutung bleibt konstant, weil die Hirnarterien bei Veränderungen des zerebralen Perfusionsdrucks ihren Durchmesser ändern. Fällt der zerebrale Perfusionsdruck ab, so erweitern sich die Hirnarterien entsprechend. Steigt dagegen der zerebrale Perfusionsdruck an, so kontrahieren sich die Hirnarterien. Dank dieser Autoregulation der Gefäße bleibt die Hirndurchblutung im Bereich arterieller Mitteldrücke zwischen etwa 50 und 150 mmHg, unabhängig vom Perfusionsdruck, konstant. Es ist bekannt, dass mit Absinken des CPP unterhalb der Autoregulationsschwelle die Hirndurchblutung abfällt und schlussendlich zum Erliegen kommt. Die Schwelle, unterhalb derer eine sekundäre zerebrale Ischämie entsteht, ist hierbei durchaus individuell unterschiedlich. Die Empfehlung zur Aufrechterhaltung des zerebralen

Perfusionsdrucks liegt zwischen 60 und 70 mmHg, wobei die individuellen Unterschiede berücksichtigt werden müssen.

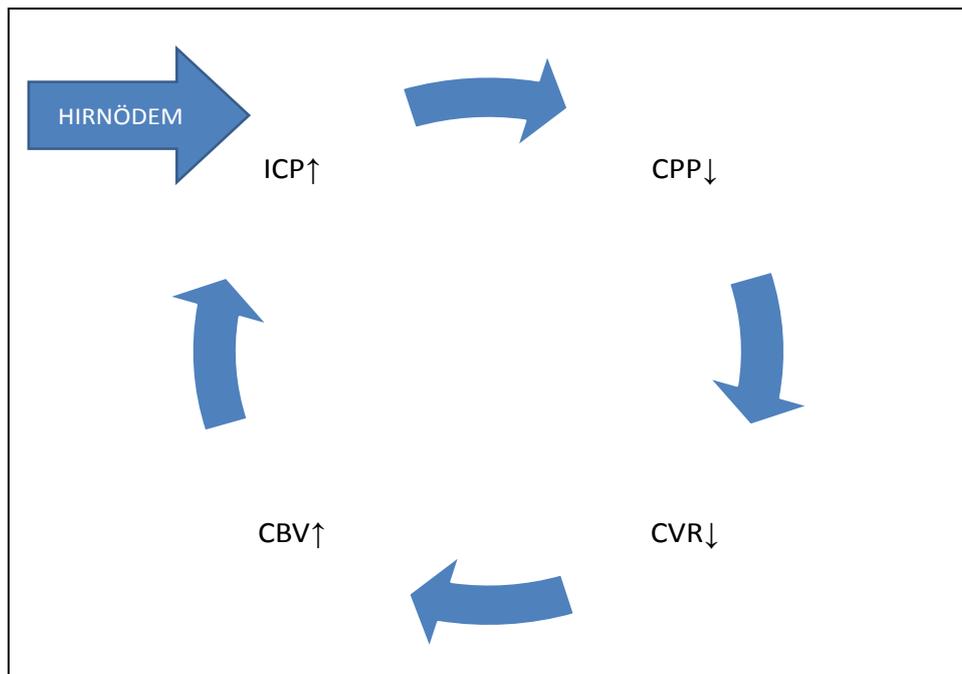


Abb. 6: Circulus vitiosus von Hirnödemen und ICP:

Dieser kann unbehandelt zum zerebralen Kreislaufstillstand führen kann; ICP (Intrakranieller Druck), CPP (zerebraler Perfusionsdruck), CVR (cerebro-vasculärer Widerstand bzw. Fähigkeit der Gefäßautoregulation), CBV (zerebrales Blut Volumen)

1.9.6 Messung des Sauerstoffpartialdrucks

Der Sauerstoffverbrauch ($CMRO_2$ = zerebral metabolic rate of oxygen) des Gehirns berechnet sich aus dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (CaO_2), dem Sauerstoffgehalt des venösen Blutes aus dem Gehirn (CvO_2), sowie dem zerebralen Blutfluss ($CMRO_2 = (CaO_2 - CvO_2) * CBF$).

In den letzten Jahren gab es ein steigendes Interesse an Methoden der globalen und regionalen Bestimmung der Oxygenierung des Gehirnparenchyms. Es ergab sich ein Vorteil durch die Analyse der Gewebsoxygenierung und lokaler Metaboliten im verletzten Gehirn. Die Methoden zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks können in globale und regionale Methoden unterteilt werden. Die Messgröße des pO_2 ist die Druckeinheit [mmHg] oder [kPa]. Für die kontinuierliche Überwachung der zerebralen Oxygenierung stehen gegenwärtig drei Methoden zur Verfügung:

- Sauerstoffsättigungsbestimmung im Bulbus venae jugularis: Globale Messmethode, welche reich an Artefakten ist.
- Nahinfrarotspektroskopie: Nichtinvasive chemische Analysetechnik auf Basis der Spektroskopie im Bereich des kurzwelligen Infrarotlichts.
- Sauerstoffpartialdruck des Hirngewebes ($ptiO_2$) (89): Direkte intraparenchymatöse Überwachung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe. Sie ist eine lokale und keine globale Messmethode. Es handelt sich um eine artefaktfreie Messmethode.

1.9.7 ORx, PRx, RAC und RAP als Korrelationskoeffizienten sowie AMP

ORx und PRx sind zwei recht neu entwickelte Parameter, die Informationen über den Status der cerebrovasculären Autoregulation im Gehirn geben. Es handelt sich hierbei um fortlaufende (Pearsons) Korrelationskoeffizienten, welche bei einem negativen Wert (Minimum: -1) für zwei Parameter sprechen, die parallel gegeneinander laufen; bei dem Wert 0 haben die Werte keinerlei

Zusammenhang. Liegt ein Korrelationskoeffizient bei einem positiven Wert (Maximum: +1) laufen die Parameter parallel synchron in dieselbe Richtung. Im Detail auf die o.g. Werte bezogen heißt das:

Der Druckreaktivitätsindex PRx steht für "cerebrovascular pressure reactivity" und ist ein Korrelationskoeffizient vom intrakraniellen Druck und dem arteriellen Mitteldruck. Er wurde erstmals 1997 von Czosnyka eingeführt (18). Mit Hilfe dieses Wertes können Aussagen über die Integrität der Autoregulation bzw. Fähigkeit zur Kontraktion oder Reaktion der Hirngefäße auf Durchblutungsveränderungen gemacht werden. Als Korrelationskoeffizient sollte er zwischen -0,2 und 0,2 liegen, wobei Werte über 0,2 für eine schlechte Autoregulation der Gefäße sprechen. Ist die Autoregulation gestört bzw. PRx erhöht, dann korreliert der ICP direkt mit MAP, was bedeutet, dass die Hirngefäße ein inaktives, passives Verhalten zeigen (12;78;92).

ORx steht ebenfalls für einen fortlaufenden Korrelationskoeffizienten (englisch = "moving correlation coefficient") von Werten aus CPP und PtiO₂. Er ist der Index der "PtO₂ Pressure Reactivity" und sollte zwischen 1 und -1 liegen. Die zerebrale Autoregulation ermöglicht eine weitgehend konstante CBF unabhängig von CPP. Ist ORx erhöht, besteht eine positive Korrelation zwischen CPP und PtiO₂ (40;41).

RAC und RAP bilden ebenfalls recht neue, noch kaum wissenschaftlich beschriebene, Korrelationskoeffizienten. RAC wird als Korrelationsparameter von CPP und AMP verwendet. RAP wird aus ICP und AMP gebildet und hat bei

intakter zerebraler Funktion eine positive Korrelation, das heißt AMP entwickelt sich in die gleiche Richtung wie der ICP (10). In neueren Studien wird untersucht, ob AMP als Parameter für den klinischen Verlauf herangezogen werden kann (14). Hierfür wurde die Puls Amplitude von ICP und die Puls Amplitude vom zerebralen arteriellen Blutvolumen untersucht und verglichen.

AMP ist die mittlere Amplitude von ICP in einem Messfenster von 9 Sekunden.

1.10 Fragestellung

Nach klinischer Beobachtung, der Gewinnung der Messwerte und der anschließende Auswertung ergab sich die Fragestellung aus der Interpretation der verschiedenen und unterschiedlichen neurologisch relevanten Messparameter. Die unterschiedliche Entwicklung des Hirndrucks, der Sauerstoffsättigung des Hirnparenchyms und weitere daraus entwickelte Parameter sollten in Bezug auf die Klinik und die Therapieansätze vor, im und nach Eintritt des akuten Leberversagens betrachtet werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Materialien

Die Materialien, die zur Versorgung und Behandlung der Tiere verwendet wurden, entsprechen denen einer Intensivstation in einer Klinik. Speziell verwendete Materialien oder Geräte werden im Folgenden erläutert.

2.1.1 Tiere

Als Versuchstiere dienten deutsche Landschweine mit einem durchschnittlichen Gewicht von 34 ± 5 kg.

2.1.2 Überwachung

Folgende Geräte waren zu Therapie- und Diagnostikzwecken notwendig.

Beatmungsgerät	Kion SC 9000XL	Siemens
Überwachungssystem	IntelliVue MP50 Anesthesia	Philips
Blutgasanalysegerät	ABL 800 Flex	
Radiometer		

2.1.3 Einleitung und operative Eingriffe

Für Einleitung, Operation und Leberbiopsie wurden außer den in der Klinik üblichen Arbeitsmitteln folgende Utensilien herangezogen.

Arterieller Katheter	Leader-Cath®; 4,5 Fr/1,5mm; 25cm	Vygon
Elektrisches Messer	Erbotom T 400 C	Erbe
Zentralvenöser Shaldon-Katheter	Blue FlexTip®	Arrow int

2.1.4 Medikamente und Infusionen

Die folgenden Medikamente und Infusionen wurden zur Therapie der Tiere verwendet.

Calciumchlorid 5,5%	CaCl	Baxter
Ceftriaxon 2g	Ceftriaxon-Hexal®	Hexal
Erythrozytenkonzentrat	EK (ca. 500ml / Einheit)	
Fentanylcitrat 50 µg/ml	Fentanyl-ratiopharm®	Ratiopharm
Fresh frozen plasma	FFP (ca. 300ml / Einheit)	
Furosemid-Natrium, 10 mg/ml	Lasix®	Aventis
Glukose-Monohydrat 20%	G20 Glukosteril®	FreseniusKabi
Heparin-Natrium 10.000 I.E./ml	Heparin-Natrium Braun „Multi“	B.Braun
HydroxyethylstärkeLösung 6%	Voluven (500ml / Einheit)	FreseniusKabi
Kaliumchlorid-Lösung 1M	KCl	Baxter
Ketaminhydrochlorid 100 mg/ml	Ursotamin®	Serumwerk Bernburg
Magnesiumbis(hydrogen-l-glutamat)	Magnesium Verla®	Verla
Midazolamhydrochlorid 5 mg/ml	Midazolam-ratiopharm®	Ratiopharm
Isotonische Kochsalzlösung 0,9%	Natriumchlorid-Lösung 0,9%	FreseniusKabi
Natriumhydrogenkarbonat 8,4%	NaBic®	B.Braun
Norepinephrin 1 mg/ml	Arterenol®	Sanofi-Aventis
Paracetamol 500mg Tbl.	Paracetamol-ratiopharm® 500	Ratiopharm
Paracetamol-Lösung 40 mg/ml	Paracetamol-ratiopharm® Lösung	Ratiopharm

2.1.5 MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)

Es wurden drei Leberdialyseverfahren zur Therapie des akuten Leberversagens getestet. Diese werden in der Studie als MARS Variante 1, MARS Variante 2 und MARS Variante 3 bezeichnet. Das Prinzip des MARS-Systems ist bei allen drei Verfahren identisch. Es basiert auf drei Kreisläufen: dem Blutkreislauf, dem Albumin- oder Liposomenkreislauf und einem Bikarbonat-gepufferten Dialysatorkreislauf. Der Albumin- oder Liposomenkreislauf enthält zwei Dialysatfilter. Zusätzlich sind je nach Dialyseverfahren mehrere Adsorbersäulen zwischengeschaltet. Über diese speziellen Filtersysteme stehen alle drei Kreisläufe miteinander in Verbindung.

Bei allen MARS-Varianten wird Blut über einen großlumigen Zugang in das System gepumpt. Hierüber gelangt es in den Blutkreislauf. Die Pumpfunktion übernimmt sowohl im Blut- als auch im Dialysatkreislauf eine Standard-Dialysemaschine (Prisma CFM, Gambro). Während des Durchlaufs gelangt das Blut in einen Albumin-impermeablen Blutfilter. Dieser hat je nach MARS-Konfiguration einen unterschiedlichen Aufbau und eine Permeabilitätsgrenze von weniger als 50 kDa. Den Blutfilter passieren sowohl wasserlösliche als auch lipophile Toxine und Stoffwechselprodukte. Im Anschluss gelangen sie in einen Albumin- oder Liposomenkreislauf. Dieser wird durch ein spezielles MARS-System angetrieben. Die wasserlöslichen Toxine werden über den Albuminfilter in den Einwegdialysatorkreislauf abgesondert. Der Albuminfilter ist ebenfalls

albuminimpermeabel und enthält eine Polysulfon-Low-Flux-Membran von 1,79 m² Fläche.

Für die MARS-Therapie Variante 1, 2 und 3 wurden die im Folgenden aufgeführten Geräte, Materialien und Infusionen verwendet.

Dialysatlösung	Haemosol/BO	Hospal
extrakorporale Blutpumpe	Prisma CFM	Hospal
Glucose-Monohydrat 5%	Glucosteril® 5%	FreseniusKabi
MARS® Monitor		Gambro
MARS® Behandlungsset inklusive aller benötigten Filter		Gambro
N-Acetylcystein 20%	Fluimucil®	Zambon
Albuminfilter	diaFLUX	Teraklin AG

2.1.6 ICP Monitoring und Temperatur Monitoring

Für die Erfassung des intrakraniellen Drucks wurden folgende Systeme verwendet.

ICP/Temp/PtO ₂	Raumedic® PtO Kombisonde	Raumedic
Transducer	Raumedic® MPR2 logo	Raumedic

2.1.7 ptiO₂-Monitoring

Für die Bestimmung des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe wurden

Licox® PMO Schnittstellengeräte mit kombinierter Sauerstoff - und Temperatursonde nach dem Clark Prinzip verwendet (Abb.2.1). Dieses Gerät konnte direkt am Überwachungsmonitor am Krankenbett angeschlossen werden. Das Licox System besteht aus einem Licox® IMC Bolt System, einem Licox® IMC Tunneled system und einem Licox® CMP Monitor mit einer automatischen smart Card Kalibrierung.

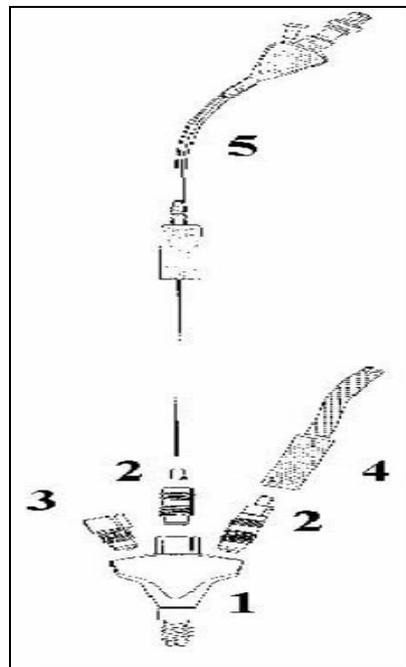


Abb. 7: Schematischer Aufbau eines 3-Wege-Bolzens mit Licox® PO₂-Sensor und Introducer-System: 1) Titanbolzen mit drei Bohrungen, Innengewinde und Schädelschraube; 2) Kunststoff-Adapter für PO₂-Sensor und Temperaturmesssonde; 3) Universal-Adapter für die Insertion einer Messsonde z.B. ICP Sonde; 4) Anschluss des intraparenchymatösen Thermometers; 5) Licox®-PO₂-Sensor.

2.1.8 Programme

Datenbearbeitung

Datalog

Raumedic

	ICM+	UniversityCambridge
Diagramme	Origin 6.0	Microcal Software
Statistik	Jump 6.0	SAS Institute
	Exel 2007	Microsoft
	Power Point	Microsoft
Literatur	ReferenceManager12	Thomson Reuters

2.1.9 Messwerte und Darstellung

Falls nicht anders beschrieben, sind die Messwerte im Folgenden in Form von Mittelwert \pm Standardfehler (MW \pm SEM) dargestellt. Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zu einem Kontrollwert wurde mittels des Programms Jump 6.0 und des Wilcoxon Tests durchgeführt.

2.2 Methoden

2.2.1 Tiermodell

2.2.1.1 Versuchstiere, Versuchsvorbereitung und Induktion des Leberversagens

Die Genehmigung der im Folgenden beschriebenen Studie wurde gemäß den gesetzlichen Vorschriften über den Tierschutzbeauftragten der Universität Tübingen bei der zuständigen Stelle des Regierungspräsidiums Tübingen beantragt und von dieser genehmigt (Kennziffer des Genehmigungsverfahrens C4/08). Die Pflege, Versorgung und die medizinische Behandlung der Tiere erfolgte zu jeder Zeit unter Einhaltung der Tierschutzbestimmungen in Übereinstimmung mit den Europäischen Tierschutzrichtlinien. Ein

Veterinärmediziner war konsiliarisch tätig und fast täglich anwesend. Es wurden vorab viele Studien verglichen und zur Etablierung dieses Modells herangezogen (47;50;71;72;74;76;77;89;90). Es wurde zunächst in Vorversuchen probiert einen Weg der Paracetamolvergiftung zu finden, welcher einen angemessenen zeitlichen Therapierahmen im Leberversagen bietet und unerwünschte Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Methämoglobinämie minimiert. Das unten beschriebene Modell zeigte sich hier am effektivsten.(89)

Es wurde an 28 männlichen und einem weiblichen Schwein der deutschen Landrasse mit einem mittleren Gewicht von 34 ± 5 kg ein akutes Leberversagen

durch die Gabe eines Paracetamol-Bolus (250 mg/kg/KG) mit anschließender Erhaltung eines Plasma-Spiegels induziert. Der angestrebte Paracetamolspiegel lag zwischen 300 und 450 mg/l. Der Zeitpunkt des Leberversagens und somit auch Behandlungsbeginn waren definitionsgemäß bei einem Quick <30% erreicht.

Die Tiere wurden vor Beginn der Prozedur unter Standardlaborbedingungen gehalten und 24 Stunden vor Intoxikation nüchtern belassen. Nach einer intramuskulären Prämedikation zur Sedierung mit Atropin 0,1% (0,05 mg/kg KG i.m) und Stresnil ® (2,0 mg/kg KG i.m.) wurde die Narkoseeinleitung mit Midazolam (0,5-2 mg/kg KG i.m) und Ketamin (14 mg/kg KG i.m) indiziert. Wobei die Dosierung teilweise nach klinischem Zustand des Tieres angepasst wurde. Es wurde ein peripherer Venenverweilkatheter G 20 in eine Ohrvene

gelegt, um die Narkose bis zur Präparation der Halsgefäße sicherzustellen. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch kontinuierliche Infusion von Ketaminhydrochlorid, Fentanyl und Midazolam. Die Narkosetiefe wurde anhand der Herzfrequenz, Augenbewegung, Schmerzstimulation und Beatmungsprofil überprüft. Nach Verabreichung eines Muskelrelaxans (Esmeron®) erfolgte die Intubation mit einem Standardtubus, meist in Größe 8, und das Legen einer Magensonde durch einen Veterinärmediziner. Zusätzlich erhielten die Tiere eine Antibiotikaprophylaxe von 2 g Cefriaxon (Rocephin ®) unmittelbar vor Beginn des chirurgischen Eingriffs. Anschließend wurde das Tier auf dem Rücken liegend auf einem OP-Tisch fixiert, aus dem zuvor eine 10 cm große Aussparung für die Ohren und die Positionierung der Hirndruckmesssonden ohne Kompression der Bolzen oder der ableitenden Verbindungen ausgesägt worden war. Mit Hilfe einer Wärmematte (38,5°C), wurde versucht, die Temperatur bei 37°C zu halten.

Im weiteren Versuchsverlauf wurden die Tiere druckkontrolliert mit einem Luft/O₂-Gemisch beatmet (Tidalvolumen von 6-12 ml/kg und einer Atemfrequenz von 8-15 pro Minute). Nach Vorbereitung der Tiere wurden die Halsgefäße freipräpariert, ein arterieller Katheter einseitig in die Arteria Carotis interna und beidseitig jeweils ein dreilumiger Shaldon-Katheder in die Venae Jugularis externae gelegt. Der arterielle Zugang wurde an ein Druckmodul angeschlossen, um den Blutdruck und den arteriellen Mitteldruck (MAP) zu bestimmen sowie arterielle Blutabnahmen (Blutgasanalysen) durchzuführen und den Katheter spülen

zu können. Die zentralen Venenkatheter dienten der Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD), der kontinuierlichen Aufrechterhaltung der Narkose und der intravenösen Flüssigkeits- und Medikamentensubstitution. Des Weiteren wurde er als Zugang für das Dialysegerät bei der MARS Therapie verwendet. Im Anschluss an die Primärversorgung und Narkotisierung wurde das Abdomen eröffnet, die Lage der Magensonde kontrolliert bzw. gegebenenfalls korrigiert, ein Blasenkatheter gelegt und eine Darmsonde im proximalen Jejunum positioniert (9;34;65) und jeweils mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert. Zuletzt wurde der Bauchraum mit einer fortlaufenden Naht wieder verschlossen. Die Induktion des Leberversagens erfolgte durch einen initialen Paracetamolbolus von 0,25 g/kg Körpergewicht (KG) mit einer anschließenden Erhaltungsdosis von 2 g/h. Der Bolus wurde in 50 ml, die Erhaltungsdosen in jeweils 10 ml Leitungswasser gelöst und über die Darmsonde stündlich verabreicht. Der Paracetamolgehalt des Blutes wurde mindestens alle 4 Stunden, bei Bedarf auch öfters durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt, um die Erhaltungsdosis dementsprechend anzupassen. Als Ziel wurde nach ca. 12 Stunden ein Spiegel zwischen 300 und 450 mg/l angestrebt. Lag der Spiegel 12 Stunden nach Bolusgabe unter 300 mg/l, wurde die Erhaltungsdosis auf 3 g/h erhöht. Stieg der Spiegel über 450 mg/l oder fiel bei der Blutgasanalyse (BGA) eine starke Vermehrung der Methämoglobinkonzentration (MetHb) auf, wurde die Erhaltungsdosis auf 1 g/h reduziert oder eine Pause eingelegt, bis sich die Parameter regeneriert hatten bzw. in den Referenzbereich zurückgelangt waren.

Ganz eingestellt wurde die Paracetamolapplikation bei einem Quick $< 30\%$. Ein Quick $< 30\%$ bzw. ein INR $> 1,5$ war per Definition der Zeitpunkt des akuten Leberversagens in der Studie. Es wurde alle 24 Stunden nach Intoxikation eine Leberbiopsie für weitere Untersuchungen, bis zum Zeitpunkt des Todes entnommen.



Abb. 8: Lagerung und Fixierung eines Studienschweines unmittelbar nach dem operativen Eingriff und der Vergiftung.

2.2.1.2 Intensivmedizinische Überwachung und Therapie

Die Überwachung erfolgte mittels Elektrokardiogramm (EKG), Herzfrequenz Bestimmung (HF), arteriellem Mitteldruck Erfassung (MAP) und zentralvenösem Druck Messung (ZVD). Die Ausscheidung, die rektale Temperatur, der

Beatmungsparameter PIP (inspiratorischer Spitzendruck), PEEP (positiver endexpiratorischer Druck), die periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) und die Sauerstoffkonzentration im Beatmungsgemisch (FiO₂) wurden festgehalten. Eine Blutgasanalyse (BGA) wurde stündlich und zusätzlich bei Bedarf mit arteriellem Blut durchgeführt, interpretiert und die Betreuung der Tiere entsprechend optimiert. Routinemäßig wurden vor Intoxikation und anschließend um 16, 24 und 8 Uhr die Blutparameter Hämoglobinkonzentration (Hb), Hämatokrit (Hk), Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Gesamteiweiß, Albumin, Bilirubin direkt, Bilirubin gesamt, GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), LDH (Laktatdehydrogenase), AP (Alkalische Phosphatase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase bzw. Glutamyl-Cystein - Synthetase), Kreatinin, Harnstoff und der Ammoniakgehalts im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) labortechnisch bestimmt. Der Quick-Wert, die INR (international normalized ratio), die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Plasmaparacetamol-Konzentration wurden alle 4 Stunden und zusätzlich bei Bedarf durch das Zentrallabor festgestellt. Eine Volumensubstitution erfolgte durch Infusion von 0,9% Kochsalzlösung und 6% Hydroxyethylstärke Lösung (HAES). Bei einem Hb unter 6 g/dl wurden Erythrozytenkonzentrate (EK) aus Schweineblut verabreicht. Diese wurden in einem standardisierten Blutbeutel (500 ml, Compoflex®, Fresenius HemoCare, Bad Homburg, Germany) gesammelt, aufbereitet und bei 4°C bis zu 7 Tage gelagert. Die FFPs wurde ebenfalls unter standardisierten Bedingungen gewonnen, zubereitet und gelagert. Vor Gabe

der EKs oder FFPs wurde die Kompatibilität der Produkte mit dem Empfängerschwein getestet.

Zur Aufrechterhaltung eines MAP von 50-70 mmHg wurde bei Bedarf Norepinephrin (Arterenol®) substituiert. Zur Verdeutlichung des Mengenverbrauchs, hier einige Eckdaten: Zum Zeitpunkt der Intoxikation wurde im Schnitt 0,01 mg/h Arterenol zur Aufrechterhaltung eines Suffizienten MAP verwendet (0,0006 mg/kg/KG/h). Nach ca. 24 Stunden und dem gemittelten Zeitpunkt des Leberversagens bei den Tieren bestand ein Bedarf von 0,3 mg Arterenol pro Stunde (0,009 mg/kg/KG/h). Vor Eintritt des Exitus durch die Folgen des Leberversagens waren im Schnitt 3,46 mg Arterenol pro Stunde nötig (0,1 mg/kg/KG/h).

Um einer Infektion oder Sepsis vorzubeugen, wurde alle 24 Stunden eine intravenöse Antibiotikagabe (Ceftriaxon 2g), welche präoperativ erstmals gegeben wurde, verabreicht. Durch intrakranielle Platzierung zweier Hirnsonden konnten bei 22 Tieren zusätzlich der intrakranielle Druck (ICP), die intrakranielle Temperatur und der zerebrale Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym erfasst werden. Bei allen Studientieren wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet. Die Therapie erfolgte nach standardisierten Therapierichtlinien des gängigen Intensivstationsmanagement (69;90).

2.2.1.3 Neuromonitoring

Meist präoperativ erfolgte die Anlage der Sonden. Zu Beginn wurden den Tieren bereits vor Fixierung auf dem Tisch die Haare im Bereich der Kalotte entfernt. Sie wurden auf dem Bauch gelagert. Vor Anlage wurde mit einem Markierungsstift die gewünschte Position der Trepanationen festgelegt. Dabei dienten die Verbindungslinie zwischen den Augen und die Medianlinie als Orientierung. Die Position der Inzision wurde beidseits 1,5 cm apikal der Orbitaverbindung und 1 cm lateral der Medianlinie festgelegt. Nach erfolgter Desinfektion der Kalotte wurde der Kopf durch eine Hilfsperson fixiert. Es erfolgte die Inzision der Kopfhaut und die Freipräparation bis zur Kalotte an den zuvor bestimmten Punkten mit einem Skalpell. Im Anschluss folgte die Trepanation des Schädelknochens mit einem Handbohrer, und es wurde die Schädelschraube des Sonden Kits eingedreht. Mit einer Nadel wurde daraufhin die Dura durchstoßen. Als Zeichen, dass die Dura eröffnet wurde, nahm man den Austritt einer geringen Menge Liquor. Die ICP Sonde wurde jeweils zuerst eingebracht und etwa 2 bis 3 cm in das Hirnparenchym vorgeschoben. Eine Kontrolle der Sonde und ein Nullabgleich erfolgten zuvor bei Raumdruck und in destilliertem Wasser. Die Kunststoffhülle der Licox® ptiO₂ Sonde wurde nach erfolgreicher Platzierung im Parenchym etwas zurückgezogen (**Abb.9**). Beide Sonden wurden durch Schraubklemmen an den Bolzen fixiert, und das Tier wurde unter kurzer Unterbrechung bzw. Diskonnektion der Messaufzeichnung

erneut auf den Rücken gedreht, die Sonden mit Tape am OP Tisch gesichert (91).

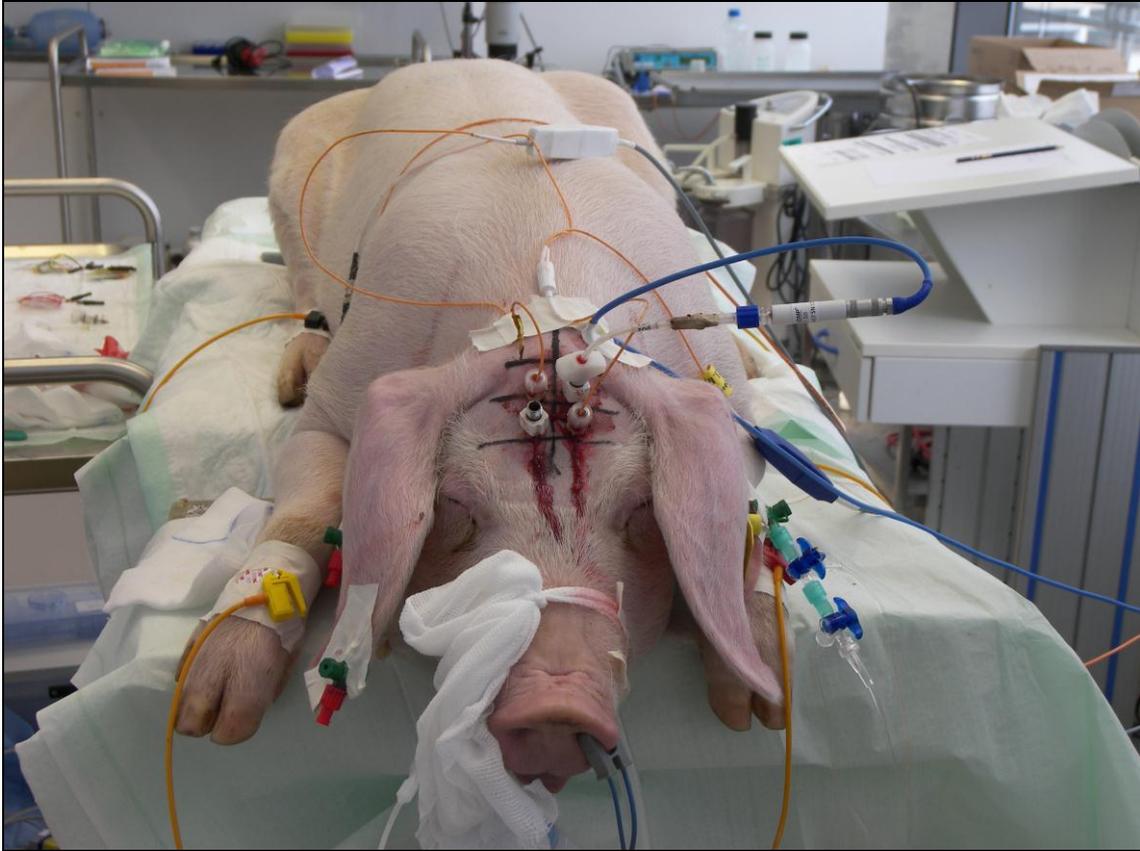


Abb. 9: Überblick der fertig montierten Neuromonitoring Apparatur vor Umlagerung auf den Rücken.

2.2.2 Aufzeichnung und Bearbeitung der Messwerte

Die Werte wurden pro Sekunde über den Datalogger aufgezeichnet.

Artefakte durch kurzzeitige Verbindungsunterbrechung der Messsonden durch die intensivmedizinische Therapie wurden manuell eliminiert. Veränderungen in der Bewusstseinslage und dem Allgemeinzustand der Tiere, welche durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst wurden (wie zum Beispiel Absaugen und Medikamentengabe), müssen als beeinflussende Faktoren in der Auswertung und

Interpretation der Daten bedacht werden. Es wurden kontinuierlich die MAP Werte erfasst, sodass CPP automatisch errechnet werden konnte. Eine standardisierte CPP Bestimmung konnte somit durch das Monitoring erfolgen.

2.2.3 Studiengruppierung und Therapie

Die 28 Studientiere wurden durch Blockrandomisierung in 4 Therapiegruppen eingeteilt (**Abb. 10**).

Es gab eine Kontrollgruppe mit 7 Tieren, eine MARS Variante 1 Gruppe mit 7 Tieren, eine MARS Variante 2 Gruppe mit 7 Tieren und eine MARS Variante 3 Gruppe mit 7 Tieren. Die jeweilige Gruppenzugehörigkeit wurde erst nach Eintritt des Leberversagens bekannt gegeben. Die Baseline vor Intoxikation, die oft über mehrere Stunden andauerte, wurde als Referenz für Normalwerte herangezogen. Als Zeitpunkt für das Leberversagen galt der Nachweis einer $\text{INR} > 1,5$ bzw. ein Quick < 30 . Alle Tiere erfuhren dieselbe intensivmedizinische Behandlung vor und nach Eintritt des Leberversagens. Der Unterschied lag lediglich im jeweiligen Therapieverfahren, das im Leberversagen praktiziert wurde. Im Folgenden werden die therapeutischen Maßnahmen erläutert. Den Tieren der Kontrollgruppe wurden ab Eintritt des akuten Leberversagens aus Schweineblut gewonnene Fresh-Frozen-Plasma-Einheiten (FFPs) infundiert. Es wurden drei FFPs gewählt, um einen basalen

Albuminspiegel zu gewährleisten und für die albuminbasierende Dialyse eine Grundlage zu schaffen. Die MARS Variante 1 und Variante 2 Tiere erhielten in den ersten 2 Stunden nach Eintritt des Leberversagens je 3 FFPs und anschließend die jeweilige 6-stündige MARS-Therapie. Die Schweine der MARS Variante 3 wurden zusätzlich zum Dialysezyklus mit NAC therapiert. Die Antidot-Gabe erfolgte nach einem 3-phasigen Schema. Phase 1 beinhaltete die Infusion von 150 mg/kg KG NAC in 200 ml 5% Glucoselösung (G5) innerhalb der ersten 15 Minuten nach Eintritt des Leberversagens, gefolgt von 50 mg/kg KG NAC in 500 ml G5 über die folgenden 4 Stunden. Die Phase 3 verlangte dann die Applikation von 100 mg/kg KG in 1000 ml G5 während der darauffolgenden 16 Stunden. Zusätzlich wurden auch den Tieren dieser Therapiegruppe innerhalb der ersten 2 Stunden 3 FFP-Einheiten verabreicht und die MARS-Therapie mit Beendigung der 2. Phase begonnen. Die MARS-Therapien wurden mit einer Blutflussrate von 55-100 ml/min und einer Dialysatflussrate von 250 ml/min durchgeführt. Ein zweiter Therapiezyklus wurde im Falle des Überlebens bei allen Tieren 24 Stunden nach Beginn der ersten MARS Therapie angesetzt. Bei akuter Verschlechterung der MAP, der Atmung und anderer wichtiger Parameter oder Temperaturschwankungen wurden intensivmedizinische Maßnahmen eingeleitet (s. 2.2.1.2).

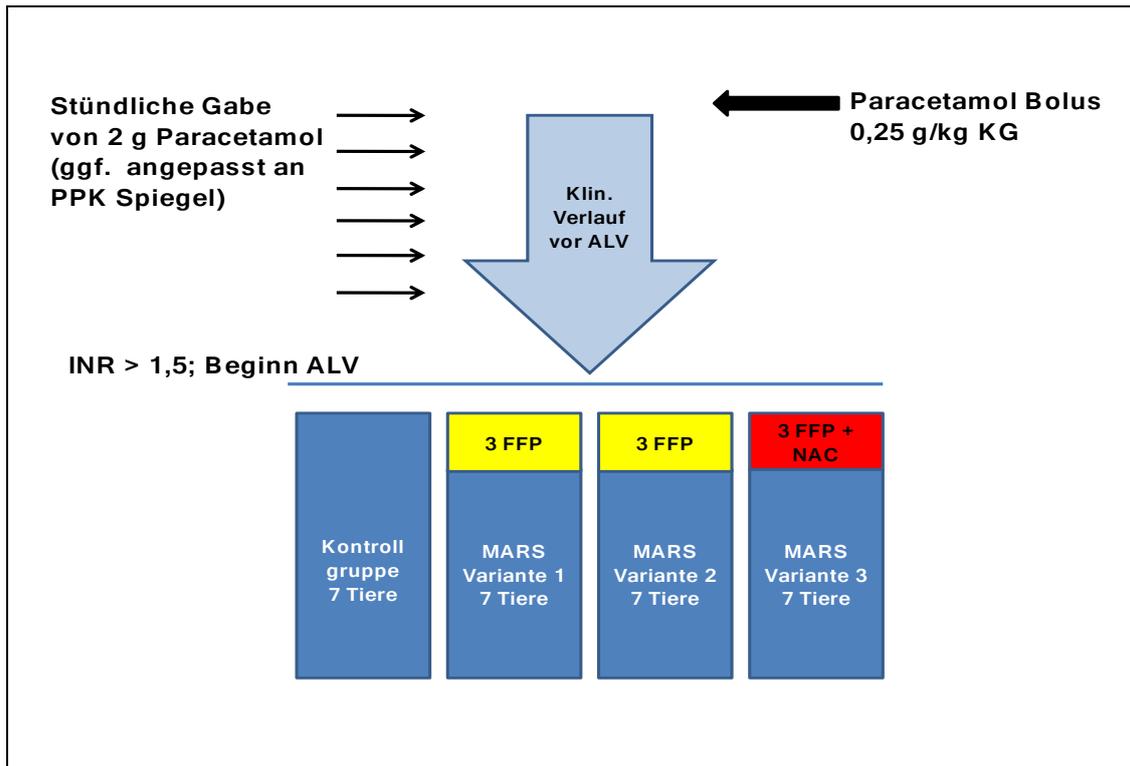


Abb. 10: Therapieschema Paracetamolstudie

2.2.4 Studienkonzept und Realisierung

Im primären Studiendesign waren initial 28 männliche und ein weibliches Schwein der deutschen Landrasse mit einem mittleren Gewicht von 34 ± 5 kg geplant. Diese wurden durch die Gabe eines Paracetamol-Bolus mit anschließender Erhaltung eines Plasma-Spiegels in ein akutes Leberversagen versetzt. Initial war lediglich ein Vergleich von vier Therapieansätzen (Kontrollgruppe, MARS Variation 1, MARS Variation 2 und MARS Variation 3) geplant.

Allerdings ergaben sich bei der Auswertung der Daten, in Hinblick auf das Neuromonitoring, mehrere zusätzliche Ansätze, die Tiere zu betrachten.

Im ersten Ansatz entschieden wir uns, zusätzlich zu dem vorgegebenen Studiendesign von 28 Tieren und 7 Tieren pro Therapiegruppe 3 Tiere hinzu zu nehmen, die trotz Intoxikation nicht ins Leberversagen gekommen waren und mit Tieren zu vergleichen, die nach Intoxikation in ein LV gekommen waren.

Ein weiterer ergänzender Ansatz war, ein A-Wellen Tier, das aus der ursprünglichen Studie herausgenommen wurde, mit Tieren ohne A-Welle, die im Leberversagen verstorben waren, zu vergleichen und dessen Verlauf zu beschreiben.

Ein dritter Ansatz, der sich bei der Auswertung der Daten ergab, beschreibt eine Gruppe von Tieren unabhängig vom ursprünglichen Studienaufbau, die nach Leberversagen einen schnellen rapiden ICP Anstieg zeigten und Tiere, die einen langsamen stabileren ICP Anstieg im Leberversagen zeigten.

2.2.5 Einschluss in Auswertung der Neuromonitoringdaten

Zur Auswertung der Neuromonitoringdaten wurden 22 Tiere aus der gesamten Studienzeit genommen. Bei 6 Tieren kam es auf Grund technischer Schwierigkeiten (Sondenanlage, Aufzeichnung) zu keinen validen Daten. Es konnten zwei Kontrolltiere (P 121, P 132), drei MARS Variation 1 Tiere (P124, P137, P140), drei Tiere, die trotz Intoxikation nicht ins Leberversagen gekommen waren (P122, P126, P131), acht MARS Variation 3 Tiere (P107, P109, P117, P119, P134, P139, P144, P146), fünf MARS Variation 2 Tiere (P110, P114, P127, P136, P141) und ein A-Wellen Tier (P105) zur Auswertung herangezogen werden. Acht MARS Variation 3 Tiere wurden unabhängig vom

initalen Studiendesign und der "Number needed to treat" gewählt, um die zusätzlichen Ansätze mit möglichst vielen Tieren zu unterstützen.

Die verwendeten ORx Werte und PtO₂ Werte bezogen sich auf Messungen mit Licox® Oxygenierungssonden, da die Raumedic Messungen keine repräsentative Menge an Tieren und Messungen erbrachten.

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Überlebenszeiten

Es wurde zu Beginn bei 18 Tieren (ohne das A-Wellen Tier und die drei Tiere ohne Leberversagen) die durchschnittliche Dauer berechnet, die die Tiere benötigten um nach Intoxikation ins Leberversagen zu kommen. Sie betrug 27,6 Stunden. Die durchschnittliche Dauer, die die Tiere im Leberversagen überlebten, lag bei 22,1 Stunden. Tiere, die nach Leberversagen mit Variation 3 therapiert wurden überlebten im Schnitt 24,5 Stunden. Tiere, die mit Variation 2 therapiert wurden 22,9 Stunden, Variation 1 Therapie Tiere 16,1 Stunden und Kontroll Tiere, welche nur intensivmedizinisch behandelt wurden 19,8 Stunden.

3.2 Intoxikation und Leberversagen

Hierbei wurden 3 Tiere, die trotz Intoxikation nicht ins Leberversagen gekommen waren, mit Tieren verglichen, die im Schnitt nach 27,6 Stunden dorthin gekommen waren und gemittelt 22,1 Stunden im LV überlebt hatten.

3.2.1 Entwicklung MAP

Der gemittelte arterielle Mitteldruck zeigte bei der Gruppe mit Leberversagen einen höheren Einstiegswert zum Zeitpunkt Null bzw. zum Zeitpunkt der Intoxikation mit $67,4 \pm 3,3$ mmHg im Vergleich zur Tiergruppe ohne Leberversagen mit einem MAP von $65,8 \pm 3,4$ mmHg (**Abb.11**). Wobei man im MAP Verlauf bei Tieren, die trotz Intoxikation nicht ins Leberversagen kamen,

eine Verbesserung sah. Der MAP betrug nach acht Stunden $76 \pm 1,6$ mmHg und 24 Stunden nach Intoxikation immer noch $70,9 \pm 2,6$ mmHg. Im Vergleich dazu fiel der MAP bei Tieren, die nach durchschnittlich 27 Stunden ins Leberversagen kamen, bereits nach acht Stunden leicht ab. Der MAP betrug hier nach acht Stunden $65,5 \pm 8,1$ mmHg und nach zwölf Stunden $65,6 \pm 7$ mmHg. Nach 27 Stunden und zum gemittelten Zeitpunkt des Leberversagens lag er bei der Tiergruppe mit Leberversagen bei $55,5 \pm 8$ mmHg. Tiere, die nicht ins Leberversagen kamen, hatten zum Zeitpunkt 27 Stunden nach Intoxikation einen MAP von $64,1 \pm 7,3$ mmHg. Im weiteren Verlauf konnte der MAP in der Tiergruppe mit Leberversagen nur mit Hilfe intensivmedizinischer Katecholamintherapie auf Werten um 55 mmHg gehalten werden. Zum Zeitpunkt 31 Stunden nach Intoxikation konnten bei Tieren mit Leberversagen MAP Werte um $54,6 \pm 8,3$ mmHg gemessen werden. Nach 36 Stunden ergaben sich für diese Gruppe MAP Werte von $55,5 \pm 6,9$ mmHg und nach 48 Stunden Werte um $55,3 \pm 4$ mmHg. Die Vergleichsgruppe mit Tieren ohne Leberversagen hatte 31 Stunden nach Intoxikation MAP Werte um $67,7 \pm 7,3$ mmHg und nach 48 Stunden MAP Werte um $84,5 \pm 2,2$ mmHg. Diese Werte konnten unter nur geringer oder keiner Katecholamintherapie erreicht werden.

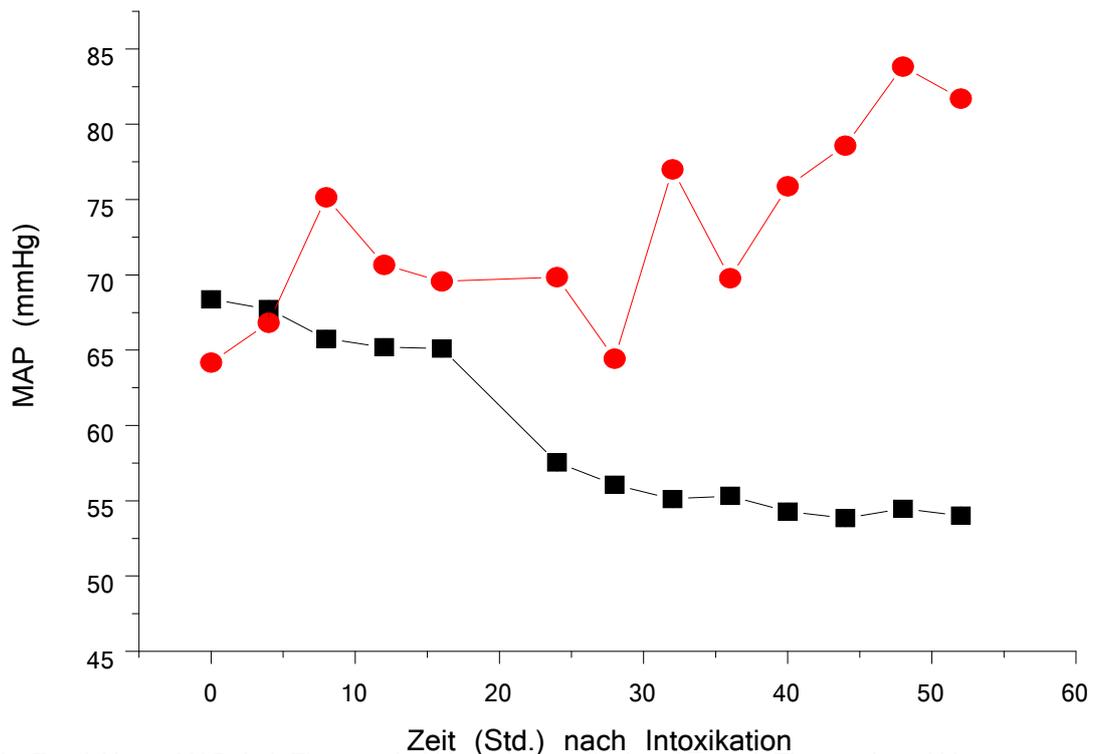


Abb. 11: Entwicklung MAP bei Tieren mit LV nach Intoxikation (■) und Tieren ohne LV trotz

Intoxikation (●).

3.2.2 Verlauf des ICP vom Zeitpunkt der Intoxikation bis Exitus

Zu Beginn konnte ein ICP, bei der Gruppe mit LV von $18,7 \pm 1,4$ mmHg und bei der Gruppe ohne LV von $13,4 \pm 0,1$ mmHg als Ausgangswert eine Stunde vor Intoxikation bestimmt werden (**Abb.12**). Trotz eines höheren Einstiegs ICP der LV Tiere pendelten sich beide Gruppen nach der Paracetamol Intoxikation auf vergleichbaren ICP Werten ein. Zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation betrug der ICP bei LV Tieren $14,5 \pm 4,7$ mmHg und bei Tieren ohne LV $13,6 \pm 1,1$ mmHg. Zwölf Stunden nach Intoxikation zeigten beide Gruppen im ICP Verlauf einen Anstieg um 3-4 mmHg, welcher sich nach einigen Stunden wieder regulierte. LV Tiere hatten im Durchschnitt zum

Zeitpunkt zwölf Stunden nach Intoxikation einen ICP von $16 \pm 4,3$ mmHg und Tiere ohne LV hatten im Durchschnitt einen ICP von $17,4 \pm 2,8$ mmHg. Nach 27, 6 Stunden kamen die Tiere der LV Gruppe gemittelt ins Leberversagen. Zu diesem Zeitpunkt war noch kein Unterschied in der ICP Entwicklung der beiden Gruppen zu sehen. Der ICP bei LV Tieren betrug $14,5 \pm 4,2$ mmHg und der ICP bei den Tiere ohne LV betrug $14,7 \pm 1$ mmHg. Allerdings vier Stunden nach Eintritt des Leberversagens stieg der ICP in der LV Gruppe kontinuierlich bis Exitus an. Der ICP betrug im Verlauf zum Zeitpunkt 31 Stunden nach Intoxikation $16,7 \pm 4,8$ mmHg, zum Zeitpunkt 36 Stunden $18,9 \pm 5,5$ mmHg. Weitere zwölf Stunden später, zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Intoxikation, betrug der ICP $19,7 \pm 7,9$ mmHg. Wohingegen die Gruppe mit Tieren ohne Leberversagen einen ICP um die 11 mmHg bis zum Tode hielten, beziehungsweise worauf der ICP bis Exitus absank. Zum Zeitpunkt 31 Stunden nach Intoxikation betrug der ICP hier $14,2 \pm 0,5$ mmHg, zum Zeitpunkt 36 Stunden nach Intoxikation $14,5 \pm 0,3$ mmHg und zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Intoxikation $11,1 \pm 0,2$ mmHg. Der etwas höhere ICP Anstieg nach 12 Stunden in der Gruppe ohne LV lässt sich auf den Tod zweier Tiere aus der Gruppe ohne LV zurückführen, die nach 19 bzw. 21,5 Stunden auf Grund kardialer Dekompensation auf dem Boden von Rhythmusstörungen verstorben waren. Der Abfall der ICP Kurve in der Gruppe mit Leberversagen nach 45 Stunden ist erneut auf einen Verlust von Tieren durch Exitus zurückzuführen.

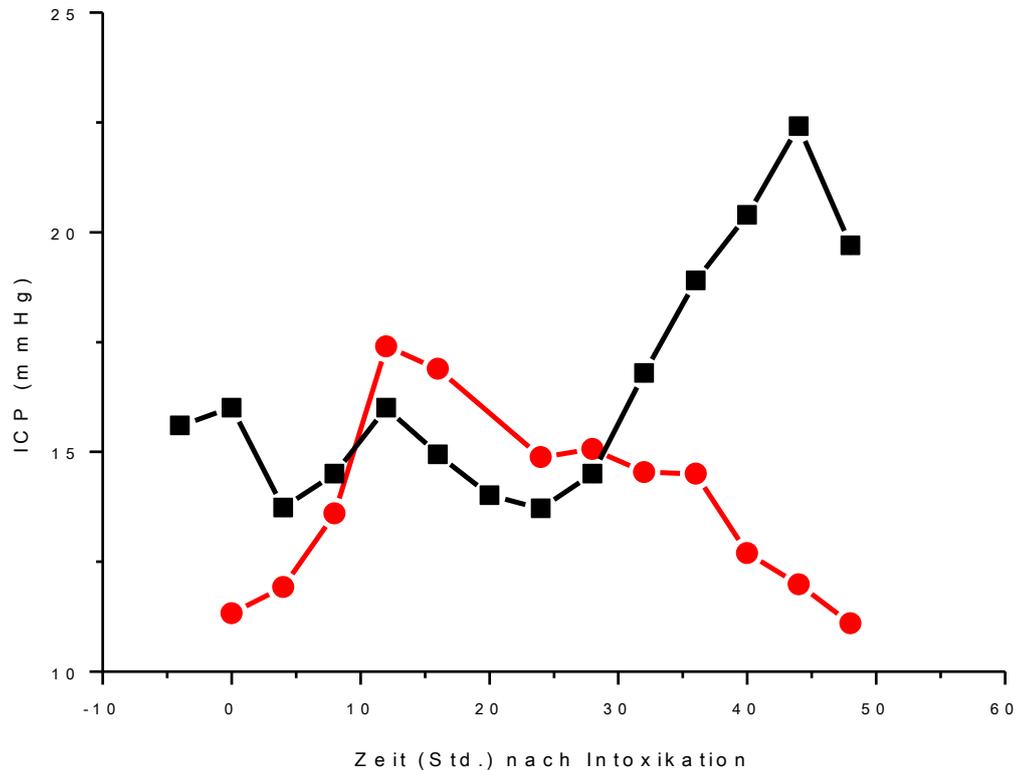


Abb. 12: Entwicklung des ICP bei Tieren mit Lebersversagen nach Intoxikation (■) und Tieren ohne Lebersversagen trotz Intoxikation(●).

3.2.3 Entwicklung CPP

Zu Beginn der Messung bzw. zum Zeitpunkt Null lagen die Werte des CPP bei beiden Gruppen annähernd gleichauf (**Abb.13**). Der CPP zum Zeitpunkt Null bei Tieren, die später ins Lebersversagen kamen, lag bei $51,3 \pm 3,9$ mmHg und bei Tieren, die trotz Intoxikation nicht ins Lebersversagen kamen, lag er bei $54,4 \pm 3,4$ mmHg. Bereits nach acht Stunden zeigte der Kurvenverlauf eine Veränderung. Der CPP bei Tieren ohne Lebersversagen stieg auf $62,5 \pm 1$ mmHg, wohingegen der CPP der Tiergruppe mit Lebersversagen mit $51,3 \pm 8,7$ mmHg gleich blieb und unmittelbar danach zu fallen begann. Nach zwölf

Stunden lag in der Gruppe mit Leberversagen der CPP bei $49,8 \pm 7,4$ mmHg. In der Gruppe von Tieren ohne Leberversagen konnte ein CPP von $53,3 \pm 8,7$ mmHg gemittelt werden. Nach 24 Stunden war der CPP in der Gruppe von Tieren mit Leberversagen bereits auf $43,8 \pm 7,8$ mmHg gesunken. Tiere ohne Leberversagen, trotz Intoxikation, hatten 24 Stunden nach Intoxikation noch einen CPP von $56,9 \pm 4,7$ mmHg. Die Tiergruppe mit Leberversagen und 27 Stunden nach Intoxikation wies einen CPP von 41 ± 9 mmHg auf. Zu diesem Zeitpunkt trat bei den meisten Tieren dieser Gruppe das Leberversagen ein. In der Vergleichsgruppe ohne LV konnte ein CPP von $50,6 \pm 11,3$ mmHg gemessen werden. Weitere vier Stunden später, also zum Zeitpunkt 31 Stunden nach Intoxikation, betrug der CPP bei Tieren mit Leberversagen $37,9 \pm 10,2$ mmHg und bei Tieren ohne Leberversagen $53,6 \pm 7,8$ mmHg. Im weiteren Verlauf zeigte der CPP Verlauf bei Tieren mit Leberversagen nach 36 Stunden keine Verbesserung und lag bei $36,5 \pm 10,1$ mmHg. Weitere zwölf Stunden später und somit 48 Stunden nach Intoxikation betrug der CPP bei der Tiergruppe mit Leberversagen $35,6 \pm 10,6$ mmHg. Zu Beginn war der CPP Abfall bei Tieren mit LV nach Intoxikation langsam, aber nach 16 bis 18 Stunden war der Abfall nicht mehr aufzuhalten und erholte sich bis Exitus auch nicht mehr. Er lag bereits vor Leberversagen bei Werten um 40 mmHg. Die Tiere ohne Leberversagen hatten im Durchschnitt 36 Stunden nach Intoxikation einen CPP von $57,8 \pm 7,9$ mmHg. Weitere 12 Stunden später, zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Intoxikation, wurde ein CPP von $73,4 \pm 2,2$ mmHg gemessen

und hatte sich noch weiter verbessert. Zu diesem Zeitpunkt war in der Gruppe von Tieren ohne Leberversagen nur noch ein Tier in der Messung.

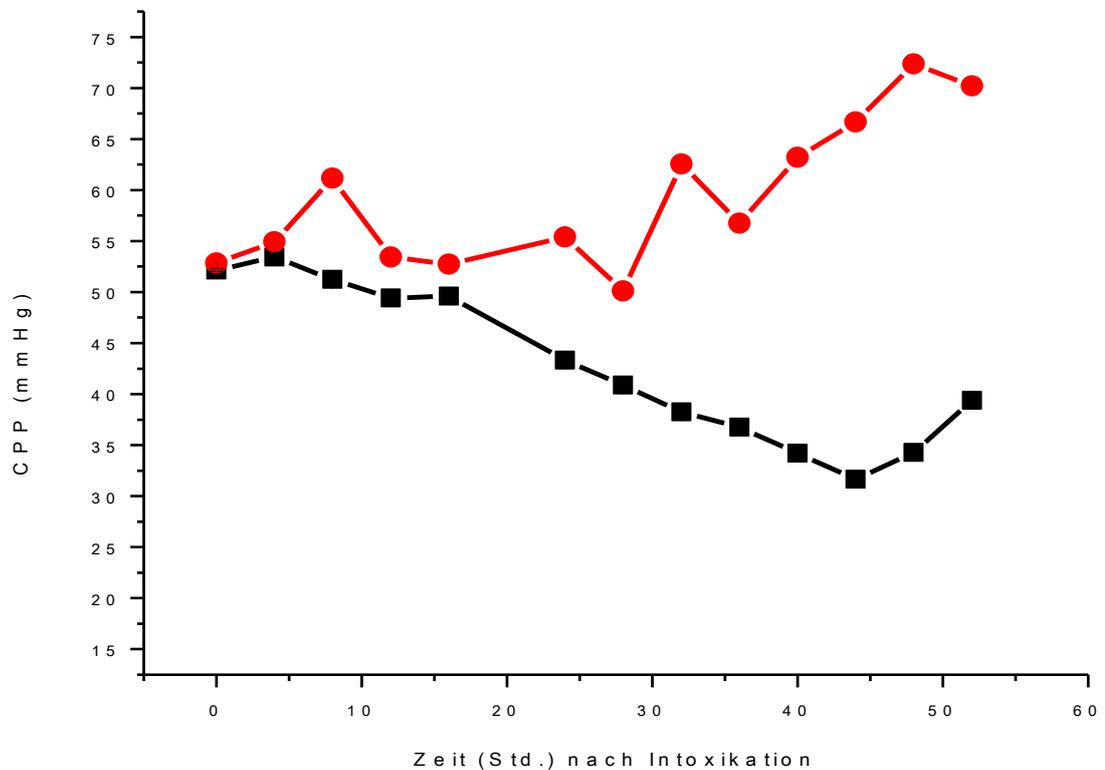


Abb. 13: Entwicklung CPP bei Tieren mit LV nach Intoxikation (■) und Tieren ohne LV trotz Intoxikation (●).

3.2.4 Entwicklung PRx

Der Korrelationskoeffizient von ICP und dem mittleren arteriellen Blutdruck ging mit fast gleichen Ausgangswerten in den klinischen Verlauf. Zum Zeitpunkt Null bzw. dem Zeitpunkt der Intoxikation lag der PRx bei Tieren, die später ins Leberversagen kamen, bei $0,05 \pm 0,4$ und bei Tieren, die trotz Intoxikation nicht ins Leberversagen kamen, bei $-0,05 \pm 0,3$ (Abb.14). Im Verlauf zeigte der PRx bei der Gruppe ohne LV einen Anstieg nach acht Stunden, der allerdings

vier Stunden später schon wieder abgefallen war. Zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation betrug also der PRx bei Tieren mit Leberversagen $0,07 \pm 0,4$, wohingegen der PRx bei Tieren ohne LV bei $0,3 \pm 0,3$ lag. Vier Stunden später, also zwölf Stunden nach Intoxikation, lauteten die PRx Werte wie folgt: Tiere im Leberversagen $0,09 \pm 0,4$, Tiere ohne Leberversagen $0,3 \pm 0,3$. Nach 16 Stunden waren die PRx Werte nahezu gleich. PRx bei Tieren mit Leberversagen betrug $0,1 \pm 0,3$ und bei Tieren ohne LV $0,1 \pm 0,4$. Im weiteren Verlauf stiegen beide Gruppen ab dem Zeitpunkt 16 Stunden nach Intoxikation an, wobei der PRx Verlauf bei der Gruppe ohne LV nach 24 Stunden abfiel und zum Zeitpunkt des Leberversagens, beziehungsweise in den Stunden unmittelbar danach, auch nicht wieder anstieg, welches durch die folgenden Werte dargestellt wird. PRx zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation bei den Tieren ohne Leberversagen $-0,06 \pm 0,2$, zum Zeitpunkt 27 Stunden nach Intoxikation $0,05 \pm 0,4$ und zum Zeitpunkt 31 Stunden nach Intoxikation $-0,04 \pm 0,2$. In der Gruppe mit Tieren, die ins LV kamen, fiel der PRx nach diesem Anstieg ab 16 Stunden nach Intoxikation bis zum Leberversagen nicht wieder ab. Der PRx lag zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation bei $0,3 \pm 0,4$ und zum Zeitpunkt 27 Stunden nach Intoxikation bei $0,3 \pm 0,4$. Im Verlauf sah man, dass nach 31 Stunden der PRx weiter anstieg: $0,4 \pm 0,4$. Zu diesem Zeitpunkt begann auch der ICP Anstieg bei den Tieren im Leberversagen. PRx stieg auf Maximal Werte um $0,5 \pm 0,4$ nach 36 Stunden. PRx sank bis 48

Stunden nach Intoxikation nicht wieder unter Werte von 0,3 ab und betrug zum Zeitpunkt 48 Stunden $0,4 \pm 0,4$.

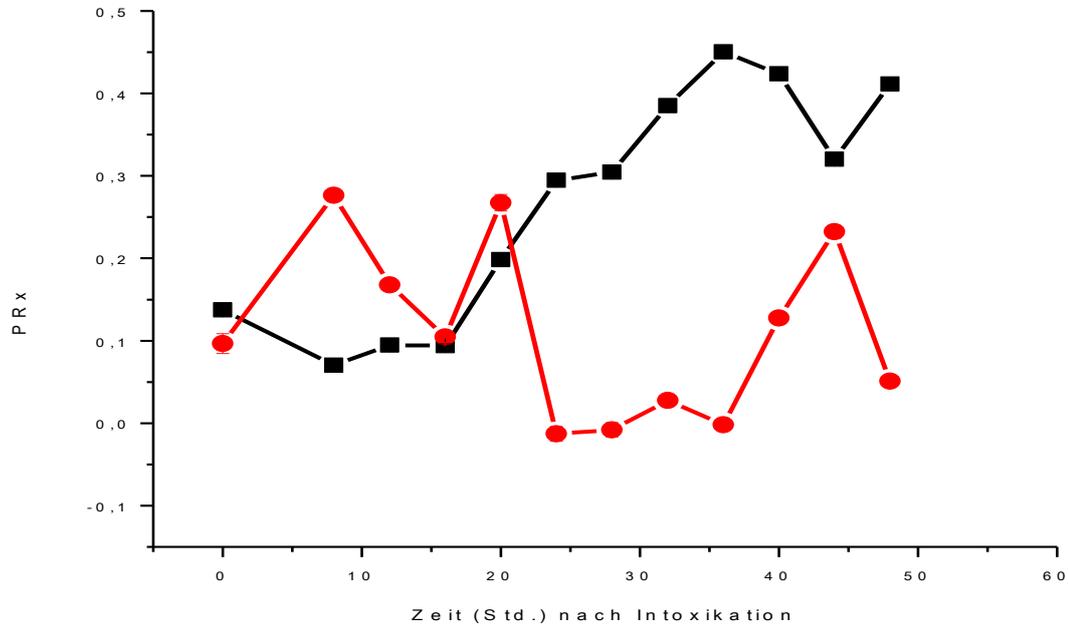


Abb. 14: Entwicklung PRx bei Tieren mit LV nach Intoxikation(■) und ohne LV nach Intoxikation(●).

3.2.5 Entwicklung ORx

Der Korrelationskoeffizient von CPP und PtO₂ ging bei beiden Gruppen mit einem annähernd gleichen Ausgangswert in den klinischen Verlauf (**Abb.15**). Zum Zeitpunkt der Intoxikation betrug der ORx Wert bei Tieren, die später ins Leberversagen kamen, im Schnitt $0,28 \pm 0,4$ und bei den Tieren, die nicht ins Leberversagen kamen $-0,09 \pm 0,4$. Bis acht Stunden nach Intoxikation verliefen die zwei Kurven parallel, wobei die ORx Werte der Gruppe ohne LV zu jedem Zeitpunkt etwas unterhalb der ORx Werte der Leberversagen Gruppe lag. Zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation lag der ORx bei der Gruppe

mit Leberversagen bei $0,06 \pm 0,3$ und bei der Gruppe ohne Leberversagen bei $0,03 \pm 0,4$. Danach sah man einen kontinuierlichen Abfall des ORx bei der Gruppe ohne Leberversagen. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Intoxikation betrug der ORx $0,1 \pm 0,2$, nach 24 Stunden $0,04 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt 27 Stunden nach Intoxikation, zu dem gemittelten Zeitpunkt des Leberversagens, wurde bei der Tiergruppe ohne Leberversagen ein ORx von $-0,16 \pm 0,5$ bestimmt. Nach 31 Stunden wurde ein ORx von $-0,3 \pm 0,4$ gemessen, der 36 Stunden nach Intoxikation bei $-0,1 \pm 0,3$ und nach 48 Stunden bei $-0,2 \pm 0,2$ lag. Der Ausreißer 30 Stunden nach Intoxikation bei der ORx Kurve von Tieren, die trotz Intoxikation nicht ins Leberversagen gekommen sind, ist auf den Exitus zweier Tiere zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen. Wohingegen der ORx Verlauf bei den Tieren mit Leberversagen mit einem leichten Anstieg, mit einem maximal ORx von 0,3, insgesamt stabil verlief. Nach acht Stunden war ein leichter ORx Anstieg zu sehen, welcher nach sechs Stunden wieder auf Ausgangswerte zurückfiel. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Intoxikation lag der ORx bei $0,1 \pm 0,3$ und nach 24 Stunden bei $0,03 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt 27 Stunden nach Intoxikation, dem gemittelten Zeitpunkt des Leberversagens bei dieser Gruppe war der ORx bei $0,03 \pm 0,4$. 31 Stunden nach Intoxikation und dem ungefähren Beginn des ICP Anstiegs bei Tieren mit Leberversagen ergab sich ein Wert von $0,09 \pm 0,3$. Im weiteren Verlauf änderte sich der ORx kaum, zum Zeitpunkt 36 Stunden nach Intoxikation lag er bei $0,05 \pm 0,3$, nach 48 Stunden bei $0,1 \pm 0,3$ und nach 60 Stunden bei $0,25 \pm 0,3$.

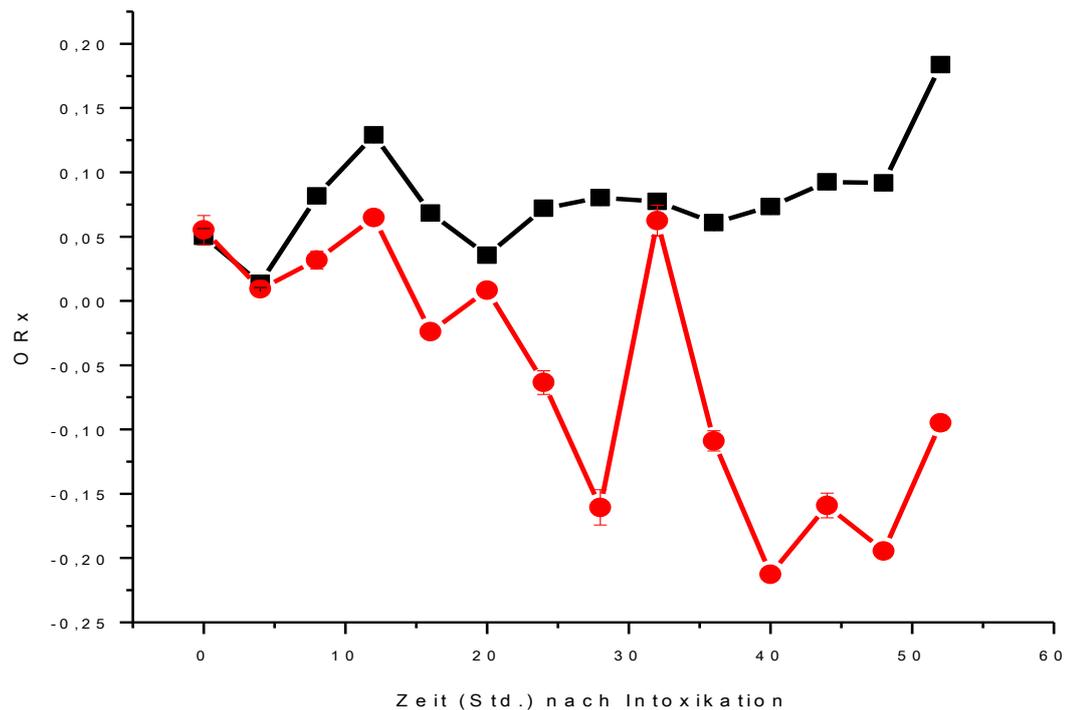


Abb. 15: Entwicklung ORx bei Tieren mit LV nach Intoxikation (■) und Tieren ohne LV trotz Intoxikation (●).

3.3 Vergleich und Darstellung des A-Wellen Tieres mit anderen Tieren

Repräsentativ wurde ein A-Wellen Tier beschrieben. Dieses Tier lebte 24,5 Stunden und wurde mit Tieren verglichen, die nach Intoxikation in ein Lebersversagen kamen. Diese Tiere zeigten einen langsameren und weniger hohen ICP Verlauf und starben nicht auf Grund einer akuten Schädigung des Kreislaufzentrums nach Hirnstammherniation, sondern im Verlauf an ihrem Lebersversagen.

3.3.1 Entwicklung MAP

Die Verläufe von MAP (mean arterial pressure) im Vergleich Tier mit A-Welle und Tiere ohne A-Welle zeigten einen ähnlichen Verlauf (**Abb.16**). Der MAP zu Beginn der Messung bzw. zum Zeitpunkt der Intoxikation lag beim A-Wellen Tier etwas niedriger als bei der Vergleichsgruppe. Das A-Wellen Tier hatte zum Zeitpunkt Null einen MAP von $62,3 \pm 1,1$ mmHg. In der Vergleichsgruppe ohne A-Welle lag der MAP zum Zeitpunkt Null bei $66,7 \pm 3,5$ mmHg. Im Verlauf zeigten beide Gruppen einen kontinuierlichen Abfall, der nur mit Katecholaminsubstitution auf Werten um 55 mmHg gehalten werden konnte. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation bzw. unmittelbar vor Exitus hatte das A-Wellen Tier einen MAP von $53,2 \pm 4,2$ mmHg. Nach 48-50 Stunden bzw. der durchschnittlichen Überlebenszeit der Tiere im Leberversagen ohne A-Welle konnte bei diesen Tieren ein MAP von $54,8 \pm 3,8$ mmHg gemessen werden.

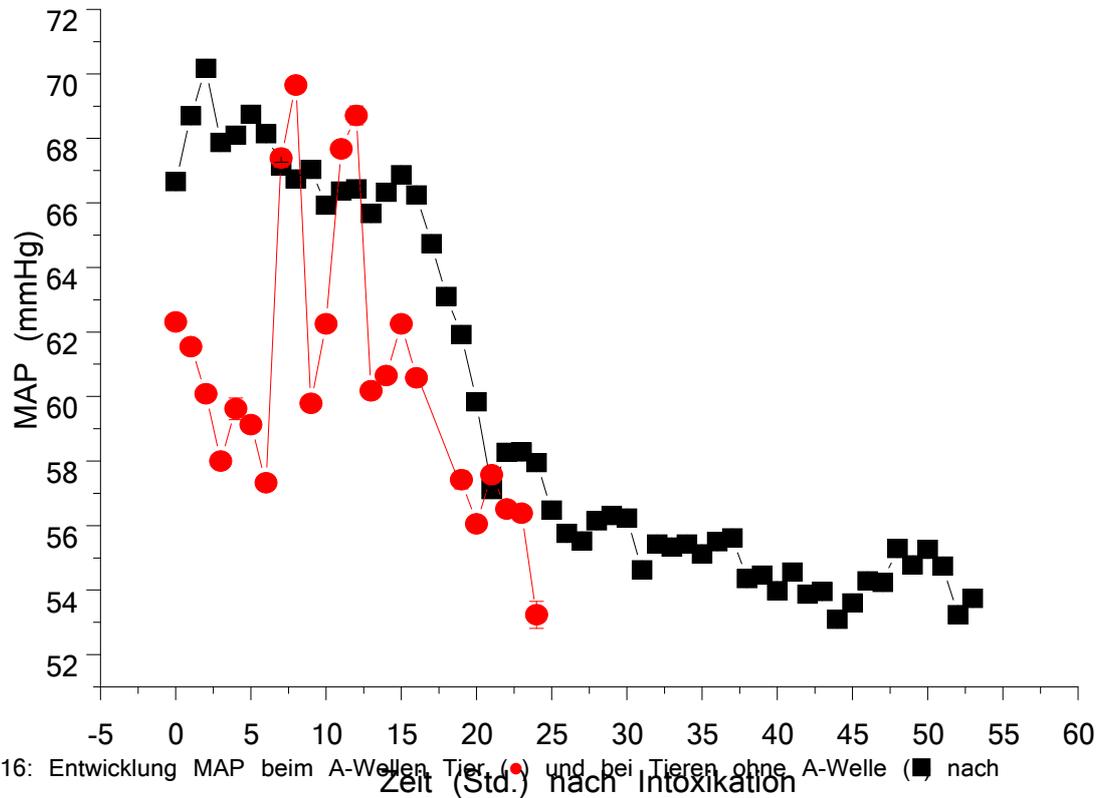


Abb. 16: Entwicklung MAP beim A-Wellen Tier (●) und bei Tieren ohne A-Welle (■) nach Intoxikation bis Exitus.

3.3.2 Entwicklung ICP

Der ICP von unserem A-Wellen Tier lag bereits zum Zeitpunkt Null, also zum Zeitpunkt der Vergiftung, höher als in der Vergleichsgruppe. Der ICP betrug $21,9 \pm 0,2$ mmHg (**Abb.17 und Abb.18**). Nach Sondenanlage und ehe das Tier von der Bauch- in die Rückenlage gedreht wurde, hatte es einen ICP von $15,3 \pm 0,2$ mmHg. Die ICP Entwicklung im klinischen Verlauf war stabil und ohne gravierende Schwankungen. Nach acht Stunden betrug der ICP $18,3 \pm 0,1$ mmHg. Intrakranielle Druckwerte von $19,4 \pm 0,1$ mmHg wurden zwölf Stunden nach Intoxikation gemessen. In der stündlichen Aufstellung sah man einen stabilen Verlauf, der kurz vor Exitus bzw. dem Eintreten der A-Welle

nicht anstieg. Zum Zeitpunkt 20 Stunden nach Intoxikation betrug der ICP $16,7 \pm 0,4$ mmHg, zum Zeitpunkt 21 Stunden nach Intoxikation $16,3 \pm 0,2$ mmHg und zum Zeitpunkt 22 Stunden nach Intoxikation und etwa zwei Stunden vor Exitus $16,9 \pm 0,2$ mmHg. Zum Zeitpunkt 23 Stunden nach Intoxikation lag der ICP bei $17,1 \pm 0,2$ mmHg. Der ICP Anstieg erfolgte unmittelbar vor Exitus zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation. Er betrug zu diesem Zeitpunkt $28,6 \pm 1$ mmHg. Innerhalb weniger Minuten wurde ein ICP Anstieg von über 10 mmHg beobachtet. Es konnte ein maximaler ICP von 31,4 mmHg bestimmt werden. Unmittelbar nach diesem Anstieg verstarb das Tier.

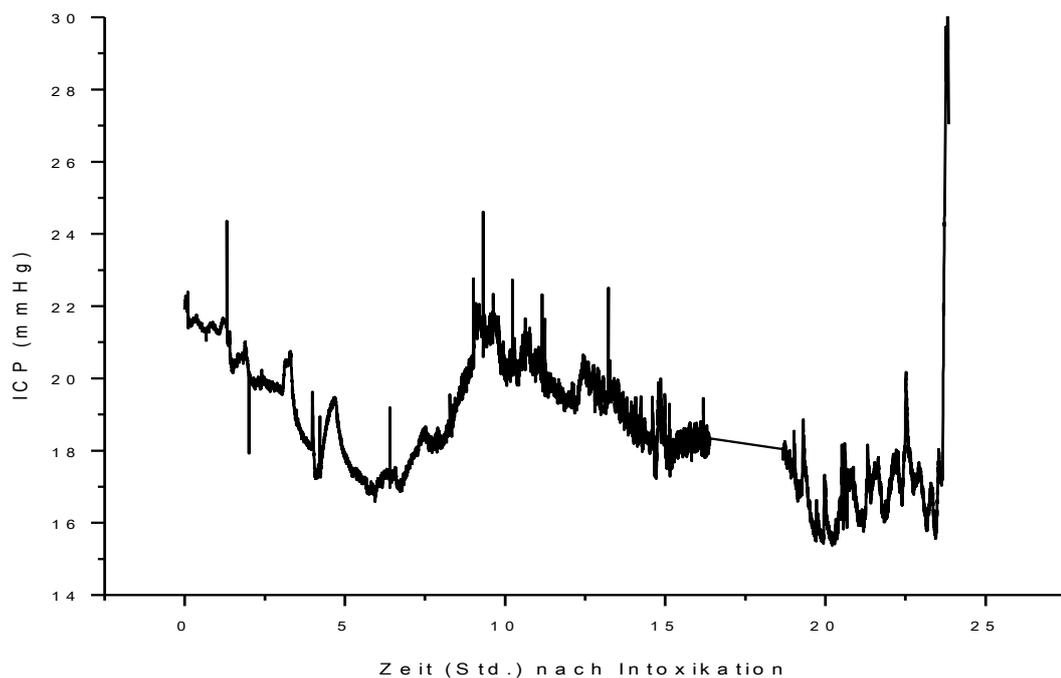


Abb. 17: Entwicklung ICP des A-Wellen Tier nach Intoxikation bis Exitus bzw. Ereignis der A-Welle.

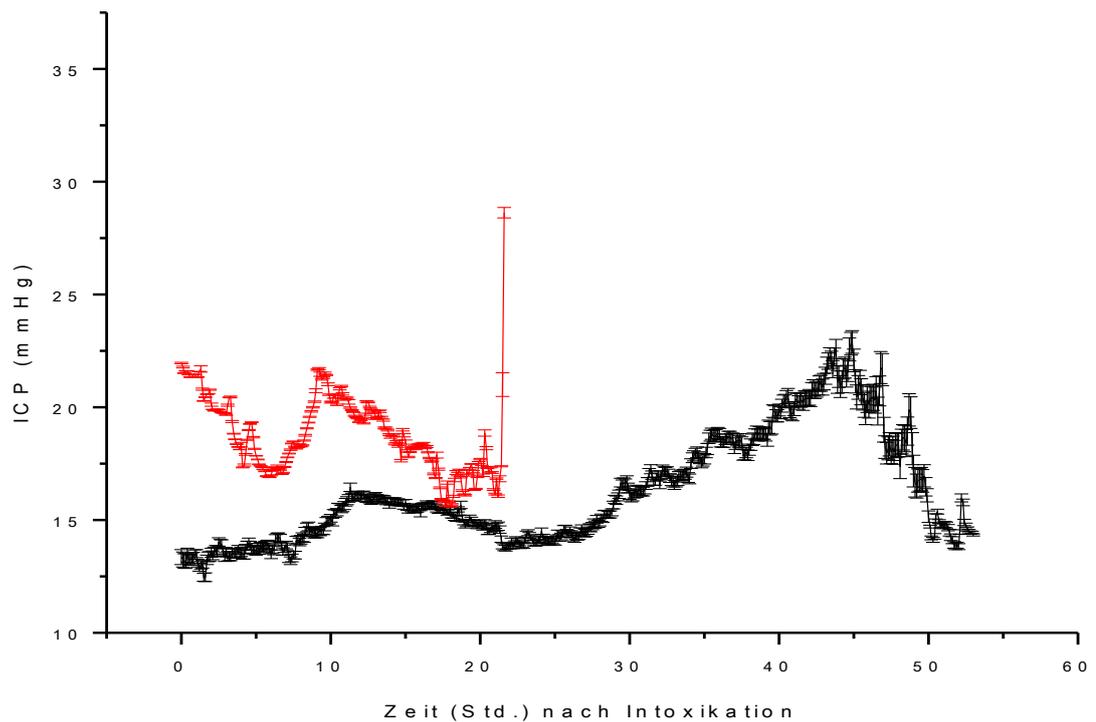


Abb. 18: Vergleich der ICP Entwicklung bei Tieren, die im Verlauf an ihrem ALV verstarben, (schwarze Linie) und der ICP Entwicklung des A-Wellen Tieres (rote Linie).

3.3.3 Entwicklung CPP

Der CPP Verlauf beim A-Wellen Tier war, abgesehen von einem bereits niedrigeren Einstiegs CPP von $41 \pm 1,4$ mmHg zum Zeitpunkt Null, ähnlich dem CPP Verlauf bei Tieren mit Leberversagen nach Intoxikation ohne A-Wellen Ereignis (**Abb.19**). Der Einstiegs CPP bei Tieren ohne A-Welle lag bei $52,8 \pm 4$ mmHg. Im Verlauf fielen beide Gruppen kontinuierlich auf Werte unter 35 mmHg bis Exitus. Das A-Wellen Tier hatte nach 24 Stunden bzw. zum Zeitpunkt kurz vor Exitus einen CPP von $32,6 \pm 7$ mmHg, und Tiere mit

Leberversagen und ohne A-Welle hatten nach 48 - 50 Stunden (durchschnittliche Überlebenszeit) einen CPP von $35,6 \pm 10,6$ mmHg.

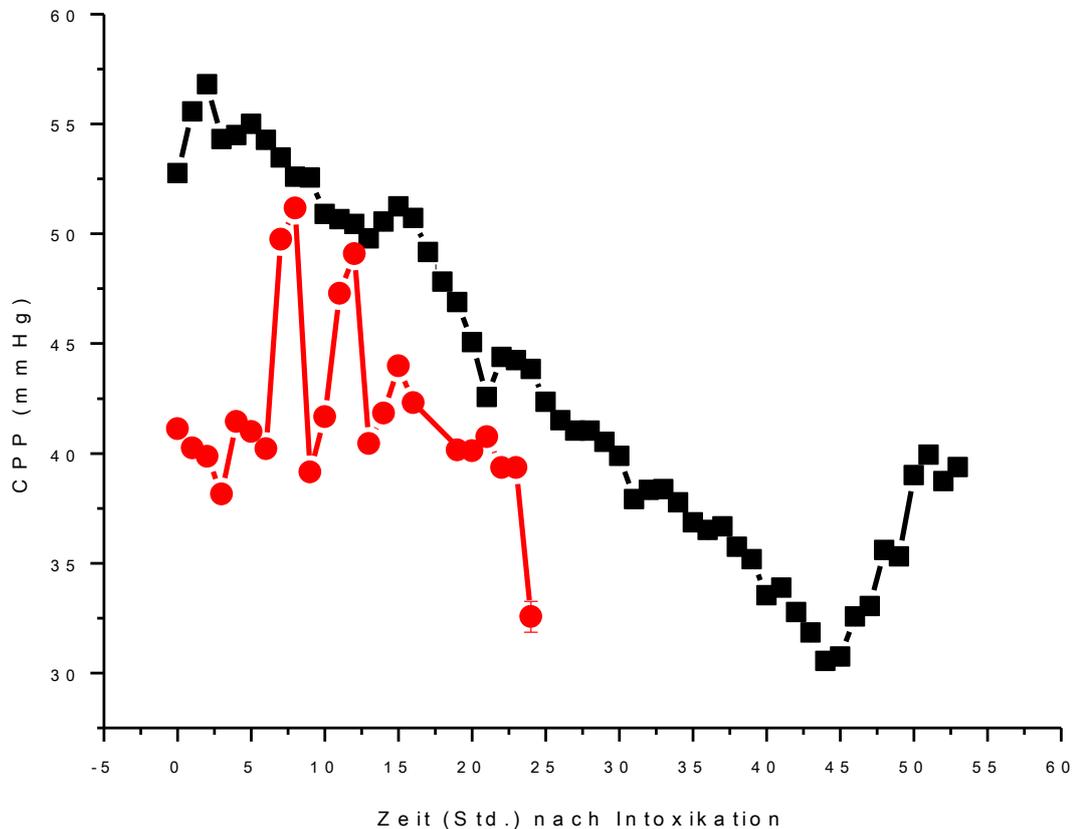


Abb. 19: Entwicklung CPP beim A-Wellen Tier (●) und bei Tieren ohne A-Welle (■) nach Intoxikation bis Exitus.

3.3.4 Entwicklung PtO₂

Der Verlauf und die gemessenen PtO₂ Werte zeigen im Vergleich der beiden Gruppen A-Wellen Tier gegenüber Tieren im Leberversagen ohne A-Welle eine auffällige Abweichung (**Abb. 20**). Die Ausgangsmesswerte zum Zeitpunkt Null bzw. zum Zeitpunkt der Paracetamol Intoxikation betragen beim A-Wellen Tier $3,5 \pm 0,7$, bei der Vergleichsgruppe mit Tieren ohne A-Welle $3,69 \pm 4,3$. Im

Verlauf lagen zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation die PtO₂ Werte bei dem A-Wellen Tier bei $11,7 \pm 0,4$ und in der Vergleichsgruppe bei $7,37 \pm 11,6$. Im Verlauf zeigten die PtO₂ Werte bei Tieren ohne A-Welle trotz Lebersversagens einen stabilen Verlauf. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Intoxikation lagen die PtO₂ Werte bei $4,53 \pm 7,5$, zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation bei $6,87 \pm 10,2$, nach 46 Stunden bei $4,32 \pm 6,1$. Nach 48 Stunden, dem Zeitpunkt an dem die meisten Tiere im LV verstarben, lagen die PtO₂ Werte weiterhin bei $6,32 \pm 8$. Der PtO₂ Verlauf beim A-Wellen Tier zeigte schon zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation im Vergleich zu den Tieren ohne A-Welle eine bessere Sauerstoffsättigung. Im weiteren Verlauf ergaben sich zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Intoxikation PtO₂ Werte von $17,18 \pm 0,9$, zum Zeitpunkt 20 Stunden nach Intoxikation Werte um $19,31 \pm 0,5$. Nach 22 Stunden konnten Werte um $18,52 \pm 0,8$ gemessen werden. Nach 23 Stunden brachen die PtO₂ Werte ein und fielen auf Werte um $14,47 \pm 1,8$. Nach 24 Stunden und unmittelbar vor Exitus lagen die PtO₂ Werte noch bei $8,41 \pm 3,3$. Die Messungen zeigen, dass die Sauerstoffsättigung bei gleichen Anfangswerten im Verlauf beim A-Wellen Tier eine Verbesserung verzeichnete. Der Kurvenanstieg begann bereits sieben Stunden nach Intoxikation und verbuchte vor Eintritt der A-Welle einen weiteren Anstieg mit Maximalwerten bis 22,31. Die Vergleichsgruppe zeigte keine deutliche PtO₂ Verbesserung im Verlauf und folgte einem recht stabilen Verlauf mit Maximalwerten bis 10,1.

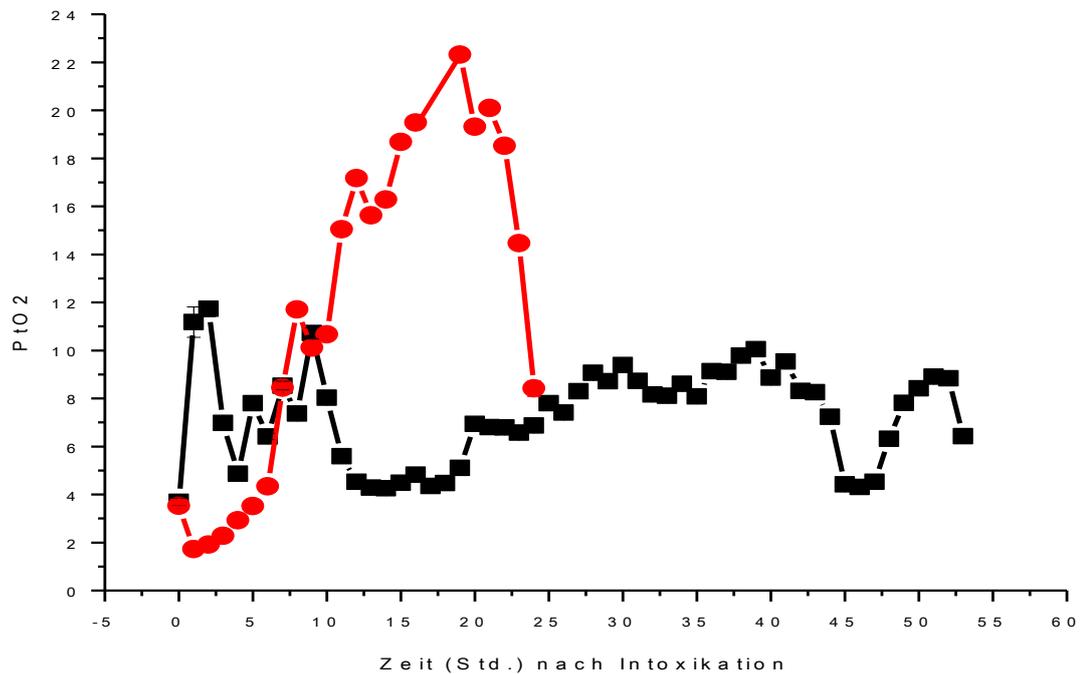


Abb. 20: Entwicklung PtO₂ beim A-Wellen Tier (●) und bei Tieren ohne A-Welle (■) nach Intoxikation bis Exitus.

3.3.5 Entwicklung PRx

PRx zeigte im Verlauf zwischen Tieren ohne A-Welle trotz Leberversagen und dem Tier mit A-Welle einen unterschiedlichen Kurvenverlauf (**Abb. 21**). Zum Zeitpunkt Null, also zum Zeitpunkt der Intoxikation, lagen die Einstiegswerte von PRx gleich auf. PRx beim A-Wellen Tier lag bei $0,07 \pm 0,4$, bei Tieren ohne A-Welle um $-0,006 \pm 0,4$. Im Verlauf stieg beim A-Wellen Tier der PRx nach vier Stunden auf Werte um $0,46 \pm 0,3$ an. Dieser Anstieg dauerte nicht an und so lag der PRx zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation bei $-0,008 \pm 0,3$. Nach zwölf Stunden ergab sich ein PRx von $-0,1 \pm 0,4$. Weitere acht Stunden später, zum Zeitpunkt 20 Stunden nach Intoxikation, stieg der PRx

rasch an und es konnten PRx Werte von $0,6 \pm 0,3$ gemessen werden. Im Verlauf, zwei Stunden vor Exitus lagen, die PRx Werte immer noch bei $0,54 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation und somit unmittelbar vor Exitus lag der PRx mit einer absteigenden Tendenz immer noch bei $0,45 \pm 0,4$. Im Vergleich zeigte sich in der PRx Kurve bei Tieren mit Leberversagen aber ohne A-Welle ein kontinuierlicher PRx Anstieg ohne große Sprünge im Verlauf und vor Exitus. Zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation $0,1 \pm 0,4$, zum Zeitpunkt zwölf Stunden $0,13 \pm 0,4$ und zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation $0,3 \pm 0,4$. Nach 48 Stunden, einem Zeitpunkt, an dem viele Tiere im Leberversagen verstarben, konnte ein PRx von $0,36 \pm 0,4$ bestimmt werden.

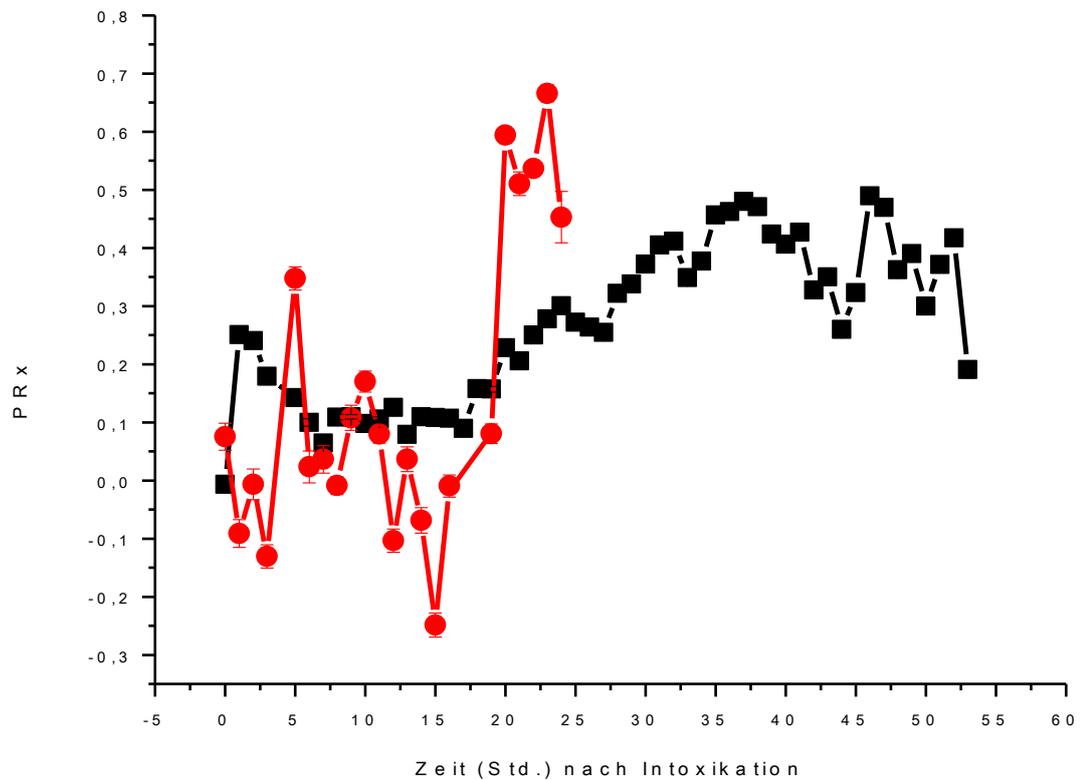


Abb. 21: Entwicklung PRx beim A-Wellen Tier (●) und bei Tieren ohne A-Welle (■) nach Intoxikation bis Exitus.

3.3.6 Entwicklung ORx

ORx als Korrelationskoeffizient für CPP und PtiO₂ hatte bei dem A-Wellen Tier einen Einstiegswert zum Zeitpunkt Null von $0,57 \pm 0,3$, die Vergleichsgruppe von Tieren mit Leberversagen ohne A-Welle einen Einstiegswert von $-0,04 \pm 0,3$ (Abb. 22). Im Verlauf zeigte das A-Wellen Tier nach acht Stunden einen ORx Wert von $0,55 \pm 0,2$, nach zwölf Stunden einen Wert von $0,49 \pm 0,2$. Nach diesem Zeitpunkt sah man im Verlauf einen Abfall des ORx. Zum Zeitpunkt 20 Stunden nach Intoxikation lag der Wert bei $0,12 \pm 0,2$. Nach 21

Stunden konnte ein ORx von $0,65 \pm 0,3$, zum Zeitpunkt 22 Stunden nach Intoxikation ein Wert von $0,53 \pm 0,3$ und nach 23 Stunden ein Wert von $0,095 \pm 0,1$ gemessen werden. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation und unmittelbar um den Zeitpunkt der A-Welle und des Exitus war der ORx bei $0,42 \pm 0,4$. Trotz Schwankungen spielte sich der ORx Verlauf beim A-Wellen Tier in einer gewissen Wertespanne ab. Im Vergleich dazu zeigte der Verlauf des ORx bei der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt acht Stunden nach Intoxikation Werte um $0,08 \pm 0,3$. Zwölf Stunden nach Intoxikation wurde ein ORx Wert von $0,11 \pm 0,3$ und nach 24 Stunden ein ORx Wert von $0,03 \pm 0,3$ bestimmt. Zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Intoxikation und dem durchschnittlichen Exitus Zeitpunkt der Tiere wurden ORx Werte von $0,11 \pm 0,3$ gemessen. Die Messergebnisse bei Tieren ohne A-Welle lagen unterhalb der ORx Werte vom A-Wellen Tier und zeigten einen sehr stabilen Verlauf.

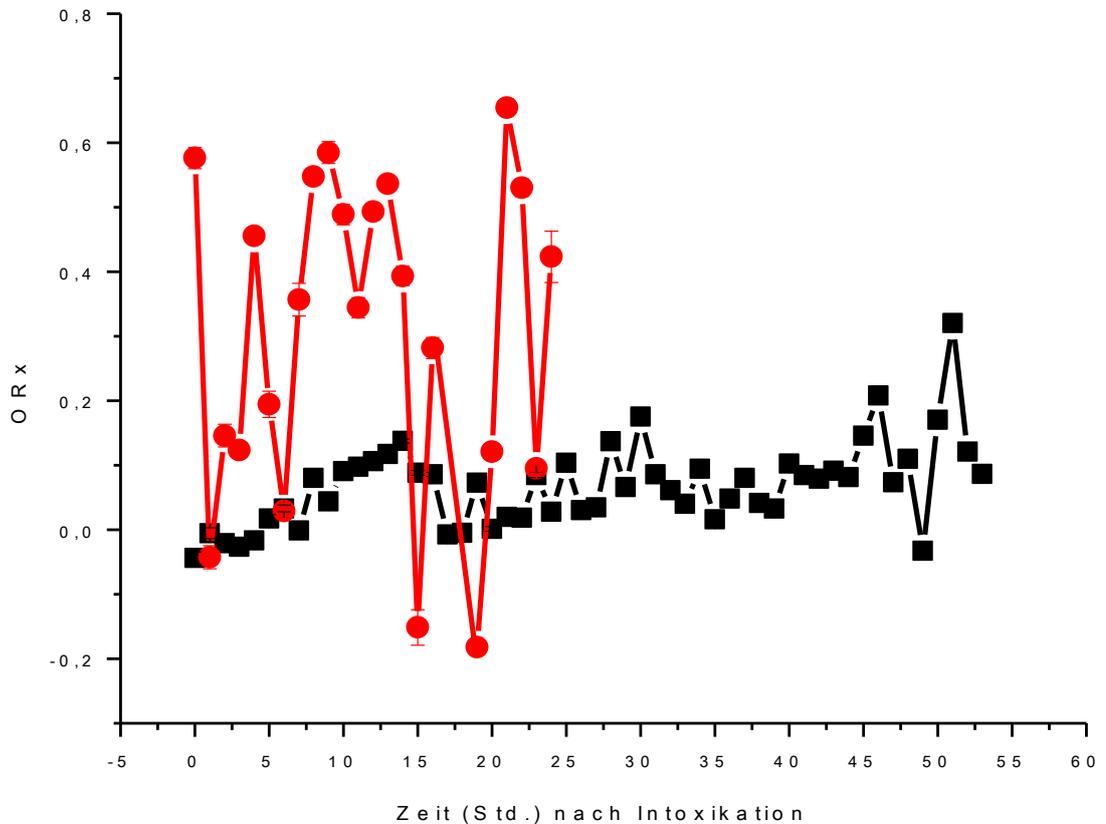


Abb. 22: Entwicklung ORx beim A-Wellen Tier (●) und bei Tieren ohne A-Welle (■) nach Intoxikation bis Exitus.

3.3.7 Entwicklung RAC

Auch im RAC Verlauf, der den Korrelationskoeffizienten von CPP und AMP (mittlere Amplitude von ICP in einem Zeitfenster von 9 Sekunden) darstellte, sah man bei dem A-Wellen Tier einen abweichenden Kurvenverlauf im Vergleich zu den Tieren im Leberversagen ohne A-Welle (Abb. 23). Der RAC zum Zeitpunkt Null betrug $0,011 \pm 0,5$ bei dem Tier mit einer A-Welle und $0,009 \pm 0,3$ bei Tieren ohne A-Welle. Am Zeitpunkt acht Stunden nach Paracetamol Intoxikation hatte das A-Wellen Tier einen RAC von $0,017 \pm 0,3$,

wohingegen der RAC bei der Vergleichsgruppe zu diesem Zeitpunkt $0,008 \pm 0,3$ betrug. Im Verlauf fiel der RAC bei dem A-Wellen innerhalb der folgenden Stunden auf tiefere Werte. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Intoxikation lag der RAC bei $-0,21 \pm 0,2$, wohingegen bei den Tieren ohne A-Welle zu diesem Zeitpunkt ein RAC von $-0,036 \pm 0,4$ gemessen wurde. Im Verlauf fiel in dieser Tiergruppe der RAC nur gering ab und verlief bis Exitus stabil. RAC zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation betrug $-0,015 \pm 0,4$ und nach 48 Stunden $0,027 \pm 0,3$. Das A-Wellen Tier hatte sich zum Zeitpunkt 20 Stunden nach Intoxikation wieder in den positiven Bereich begeben und hatte einen RAC von $0,1 \pm 0,4$. Im Verlauf der nächsten Stunden bis zum Ereignis der A-Welle und dem unmittelbar folgenden Exitus ergab sich ein kurzfristiger RAC Anstieg. Zum Zeitpunkt 21 Stunden nach Intoxikation lag er bei $0,06 \pm 0,5$. Zum Zeitpunkt 22 Stunden nach Intoxikation $0,019 \pm 0,5$, zum Zeitpunkt 23 Stunden nach Intoxikation $0,22 \pm 0,4$. Unmittelbar vor Exitus zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intoxikation, wurde ein RAC beim A-Wellen Tier $0,013 \pm 0,4$ bestimmt.

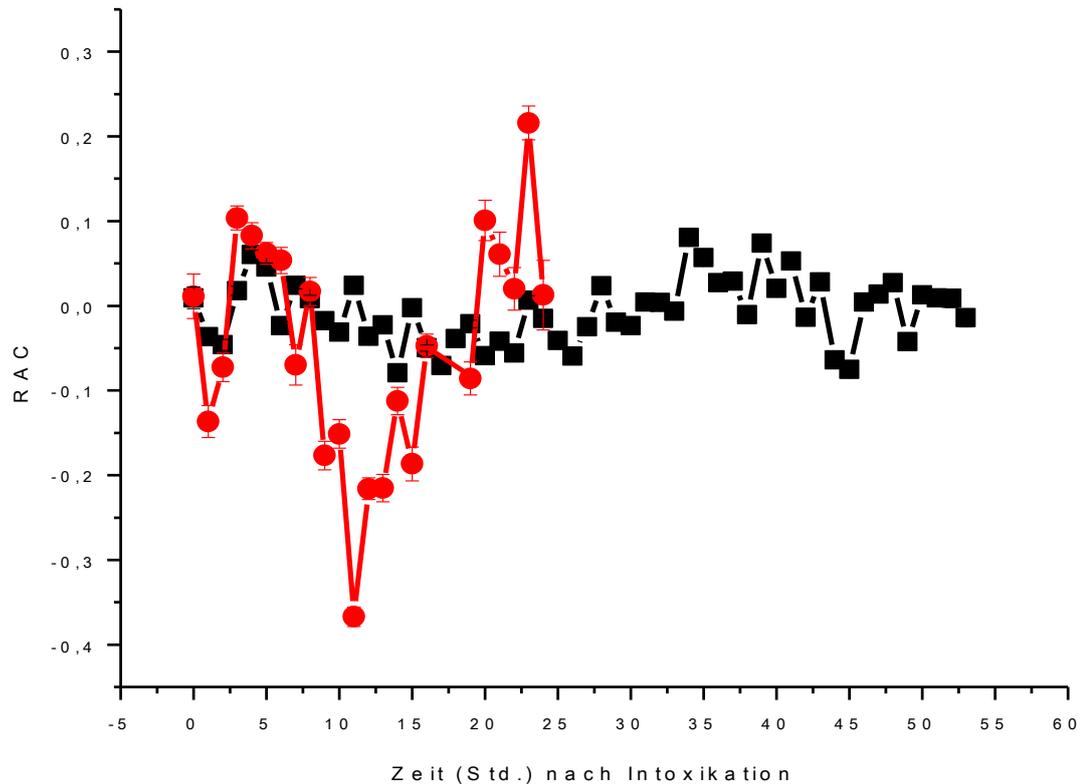


Abb. 23: Entwicklung RAC beim A-Wellen Tier (●) und bei Tieren ohne A-Welle (■) nach Intoxikation bis Exitus.

3.3.8 Entwicklung RAP

Die RAP Messergebnisse zeigten zum Zeitpunkt Null, also zum Zeitpunkt der Intoxikation, bei dem A-Wellen Tier einen Wert von $0,023 \pm 0,4$ (Abb. 24). Bei Tieren, die ohne A-Welle im Leberversagen verstarben, lag der RAP zum Zeitpunkt Null bei $0,02 \pm 0,4$. Acht Stunden nach Intoxikation wurde bei dem A-Wellen Tier ein RAP von $0,032 \pm 0,2$, bei der Vergleichsgruppe ein RAP von $-0,03 \pm 0,3$ gemessen. Vier Stunden später, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Intoxikation, konnte beim A-Wellen Tier ein RAP von $0,11 \pm 0,3$ und bei Tieren, die ohne A-Welle im Leberversagen verstarben, ein RAP von $0,09 \pm$

0,3 bestimmt werden. Im weiteren Verlauf wurde zum Zeitpunkt 20 Stunden nach Intoxikation beim A-Wellen Tier ein RAP von $-0,037 \pm 0,4$ erfasst. Nach 21 Stunden lag dieser bei $0,1 \pm 0,4$ und nach 22 Stunden bei $-0,053 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt 23 Stunden nach Intoxikation konnte ein RAP von $0,3 \pm 0,5$ und unmittelbar vor Exitus zum Zeitpunkt 24 Stunden ein RAP von $-0,09 \pm 0,6$ gemessen werden. Der RAP Verlauf beim A-Wellen Tier war sehr variabel. Es zeigten sich zwei Gipfel, der erste nach elf und der zweite nach 23 Stunden. Unmittelbar vor Exitus fiel der RAP bei diesem Tier erneut ab. Bei Tieren, die im Leberversagen starben und keine A-Welle zeigten, ergab sich nach 24 Stunden ein RAP Wert von $0,11 \pm 0,4$ und nach 48 Stunden bzw. dem Zeitpunkt, an dem die meisten Tiere dieser Gruppe verstarben, ein RAP Wert von $0,04 \pm 0,3$. Der Verlauf war stabil.

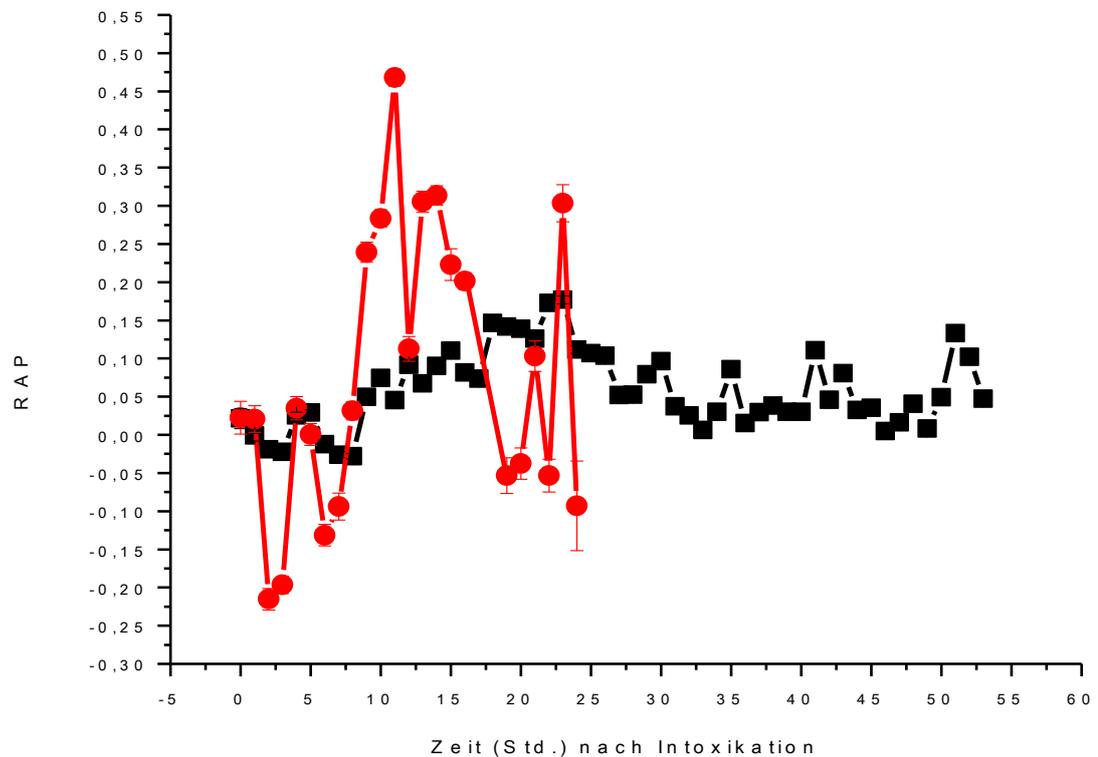


Abb. 24: Entwicklung RAP beim A-Wellen Tier (●) und bei Tieren ohne A-Welle (■) nach Intoxikation bis Exitus.

3.4 Unterschiedliche ICP Verläufe im Leberversagen

Im Rahmen der Auswertung wurden zwei Gruppen unterschieden. Eine Gruppe von Tieren, die bereits acht Stunden nach Leberversagen ICP Werte um 20 mmHg aufwies und somit einen raschen ICP Anstieg nach Eintritt des Leberversagens hatte. Und eine andere Gruppe, in der die Tiere acht Stunden nach Leberversagen ICP Werte im Bereich von 12-13 mmHg aufzeigten. Diese Gruppe zeigte im Verlauf einen geringeren und langsameren ICP Anstieg als die Vergleichsgruppe. Die Überlebenszeiten im Leberversagen konnten für Tiere,

die währenddessen einen langsamen ICP Anstieg hatten, im Durchschnitt mit 25,7 Stunden bestimmt werden. Tiere, die im Leberversagen einen schnellen ICP Anstieg aufzeigten, überlebten im Schnitt 20,9 Stunden nach Eintritt des akuten Leberversagens. Die Auswertung erfolgte mit Bezug auf das Leberversagen als Zeitpunkt Null.

3.4.1 Entwicklung MAP

Der MAP (Mean arterial pressure) Verlauf zeigte in der Auswertung keine großen Differenzen zwischen den zwei Vergleichsgruppen (**Abb. 25**). Zu Beginn der Messungen hatte die Gruppe mit schnellem ICP Anstieg einen höheren Einstiegswert. Zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Eintritt des Leberversagens lagen die MAP Werte bei der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg nach Leberversagen bei $74 \pm 3,6$ mmHg, bei der Gruppe mit langsamem ICP Anstieg nach Leberversagen bei $61 \pm 5,5$ mmHg. Zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen wurde ein MAP Wert in der Gruppe mit schnellem Anstieg nach LV von $64,4 \pm 10$ mmHg bestimmt. In der Vergleichsgruppe ergab sich ein MAP von $63,7 \pm 4$ mmHg. Unmittelbar vor Leberversagen, zum Zeitpunkt zwei Stunden vor Leberversagen, wurde in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg nach Leberversagen ein MAP von $55 \pm 6,9$ mmHg und in der Gruppe mit langsamem Anstieg ein MAP von $55,2 \pm 5,4$ mmHg ermittelt. Zum Zeitpunkt Null bzw. dem Eintritt des Leberversagens ergab sich ein MAP Wert von $53,6 \pm 5,3$ mmHg für die Tiere mit schnellem ICP Anstieg nach Leberversagen und ein MAP Wert von $53,7 \pm 6$ mmHg für die Tiere mit langsamem ICP Anstieg

nach Leberversagen. Zum Zeitpunkt acht Stunden nach Leberversagen wurden in der Tiergruppe mit schnellem ICP Anstieg nach Leberversagen MAP Werte von $55,2 \pm 9,6$ mmHg bestimmt. Vier Stunden später, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Leberversagen, ergaben sich für diese Gruppe Werte von $52,7 \pm 6,3$ mmHg. Zum Zeitpunkt 18 Stunden nach Leberversagen lag der MAP in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg nach Leberversagen bei $52,1 \pm 4,6$ mmHg, nach 24 Stunden bei $57,2 \pm 5,4$ mmHg. In der Vergleichsgruppe mit langsamem ICP Anstieg wurde zum Zeitpunkt acht Stunden nach Leberversagen ein MAP von $54 \pm 5,8$ mmHg, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Leberversagen ein MAP von $54,9 \pm 4$ mmHg gemessen. Nach 18 Stunden im Leberversagen lagen bei der Gruppe mit langsamem ICP Anstieg die MAP Werte bei $57,1 \pm 3,7$ mmHg, nach 24 Stunden bei $56,2 \pm 3,3$ mmHg. Diese Messwerte waren bei beiden Gruppen durch Katecholamintherapie verändert bzw. stabil gehalten worden.

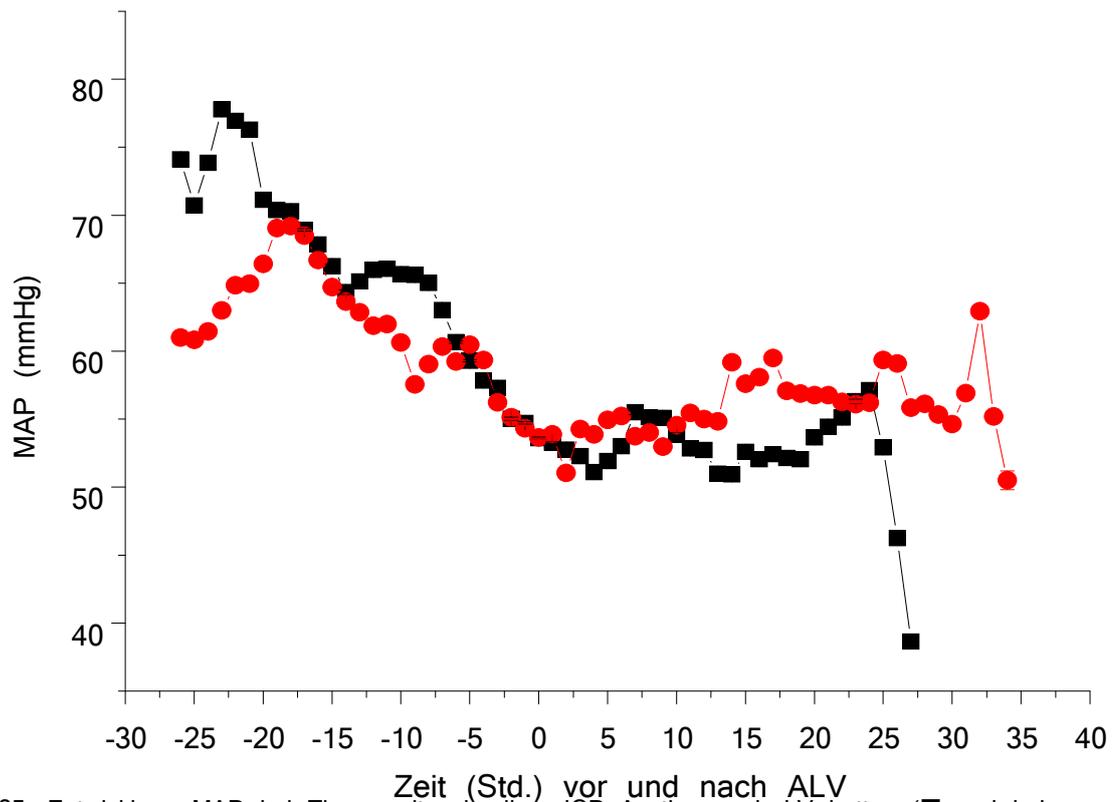


Abb. 25: Entwicklung MAP bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.4.2 Entwicklung ICP

Die ICP Messung bei beiden Gruppen begann zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen mit ähnlichen Werten (**Abb. 26**). Zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Eintritt des akuten Leberversagens lag der ICP bei der Gruppe mit einem schnellen ICP Anstieg nach Leberversagen bei $13,4 \pm 1$ mmHg, bei der Gruppe von Tieren mit einem langsamen ICP Anstieg nach Leberversagen bei $14,9 \pm 3,3$ mmHg. Im Verlauf bis zum Zeitpunkt Null bzw. dem Zeitpunkt des Leberversagens ergaben sich nur geringe Differenzen in den ICP Werten beider Gruppen. Zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen wurden ICP Werte bei der Gruppe mit einem schnellen Anstieg nach Leberversagen von $14,5 \pm 3,5$

mmHg und bei der Gruppe mit langsamem Anstieg nach Leberversagen von $12,7 \pm 3,1$ mmHg bestimmt. Zum Zeitpunkt zwei Stunden vor Leberversagen wurden bei der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg Werte von $13,3 \pm 2,4$ mmHg und bei der Gruppe mit langsamen ICP Anstieg Werte von $12,4 \pm 2,9$ mmHg gemessen. Im Zeitpunkt Null bzw. dem Eintritt des Leberversagens wurde bei der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein Wert von $12,9 \pm 2,3$ mmHg und bei der Vergleichsgruppe ein Wert von $12,2 \pm 2,6$ mmHg bestimmt. Bereits vier Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich bei der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein ICP Wert von $14,8 \pm 2,2$ mmHg. Zum Zeitpunkt acht Stunden nach Leberversagen lag der ICP in dieser Gruppe bei 20 ± 4 mmHg, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Leberversagen bei $21,2 \pm 3,8$ mmHg und nach 18 Stunden im Leberversagen bei $27,5 \pm 3,1$ mmHg. Nach 24 Stunden wurde in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein Wert von $33,5 \pm 2,1$ mmHg ermittelt. In der Vergleichsgruppe mit Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach Eintritt des Leberversagens hatten, zeigte sich zum Zeitpunkt acht Stunden nach Leberversagen ein ICP Wert von $12,9 \pm 2,2$ mmHg. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Leberversagen wurde ein ICP Wert von $12,7 \pm 1,2$ mmHg gemessen. Weitere sechs Stunden später, zum Zeitpunkt 18 Stunden nach Leberversagen, lag der ICP bei $14 \pm 2,5$ mmHg, nach 24 Stunden bei $17,3 \pm 3,6$ mmHg. Zu diesem Zeitpunkt waren in beiden Gruppen die meisten Tiere im Leberversagen verstorben. In der Gruppe mit langsamem ICP Anstieg, in der die Tiere eine durchschnittliche Überlebenszeit von 25,7

Stunden hatten, wurde auch zum Zeitpunkt 32 Stunden nach Leberversagen, ein ICP Wert von maximal $20 \pm 0,8$ mmHg bestimmt.

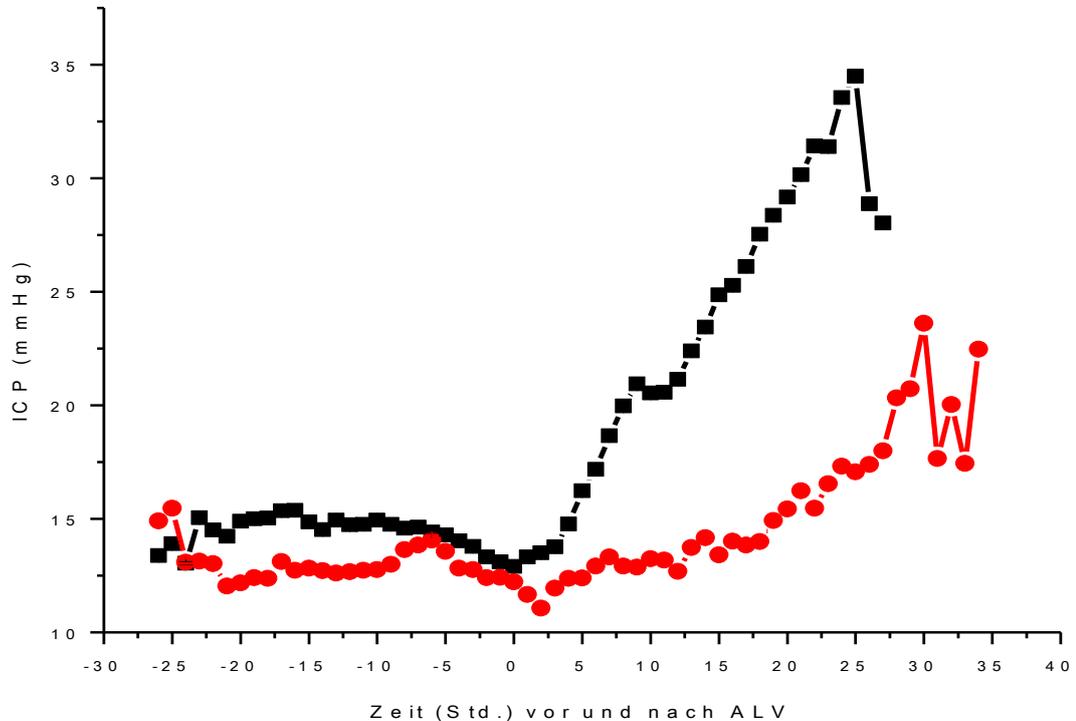


Abb. 26: Entwicklung ICP bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.4.3 Entwicklung CPP

Der CPP Verlauf begann mit Messwerten für CPP zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen für die Tiere mit schnellem ICP Anstieg im Leberversagen mit Werten von $60,7 \pm 4,5$ mmHg (Abb. 27). In der Vergleichsgruppe mit langsamem ICP Anstieg ergab sich für denselben Zeitpunkt ein CPP von $46,1 \pm 8,5$ mmHg. Zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen wurde für die Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein CPP von $49,8 \pm 9,3$ mmHg und für die

Gruppe mit langsamem ICP Anstieg ein CPP von $50,9 \pm 5,7$ mmHg gemessen. Zwei Stunden vor Leberversagen ergab sich für die Tiere mit schnellem ICP Anstieg im Leberversagen ein CPP von $41,7 \pm 7,4$ mmHg und für die Tiere mit langsamem ICP Anstieg ein CPP von $42,8 \pm 6,2$ mmHg. Zum Zeitpunkt Null bzw. dem Eintritt des Leberversagens konnte für die Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein CPP von $40,7 \pm 6,4$ mmHg, für die Vergleichsgruppe mit langsamem ICP Anstieg ein CPP von $41,4 \pm 6,9$ mmHg gemessen werden. Im weiteren Verlauf ergab sich zum Zeitpunkt acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens in der Gruppe mit einem schnellen ICP Anstieg im Leberversagen ein CPP von $35,2 \pm 12,2$ mmHg, nach weiteren vier Stunden, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Eintritt des LV, ein CPP von $31,6 \pm 8,8$ mmHg. Nach 18 Stunden im Leberversagen wurde in dieser Gruppe ein CPP von $24,6 \pm 5,6$ mmHg und nach 24 Stunden von $23,6 \pm 6,6$ mmHg bestimmt. In der Tiergruppe, die einen langsamen ICP Anstieg im Leberversagen zeigte, ergab sich zum Zeitpunkt acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens ein CPP von $41,1 \pm 6$ mmHg. Nach zwölf Stunden im Leberversagen lag der CPP in dieser Gruppe bei $42,3 \pm 4,2$ mmHg, nach 18 Stunden bei $43,1 \pm 3,3$ mmHg. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte für diese Gruppe mit Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg im Leberversagen zeigten, ein CPP von $38,9 \pm 3,4$ mmHg gemessen werden. Somit sah man, dass Tiere mit einem schnelleren ICP Anstieg einen

früheren und rapideren CPP Abfall aufwiesen, als Tiere mit einem langsamen ICP Anstieg.

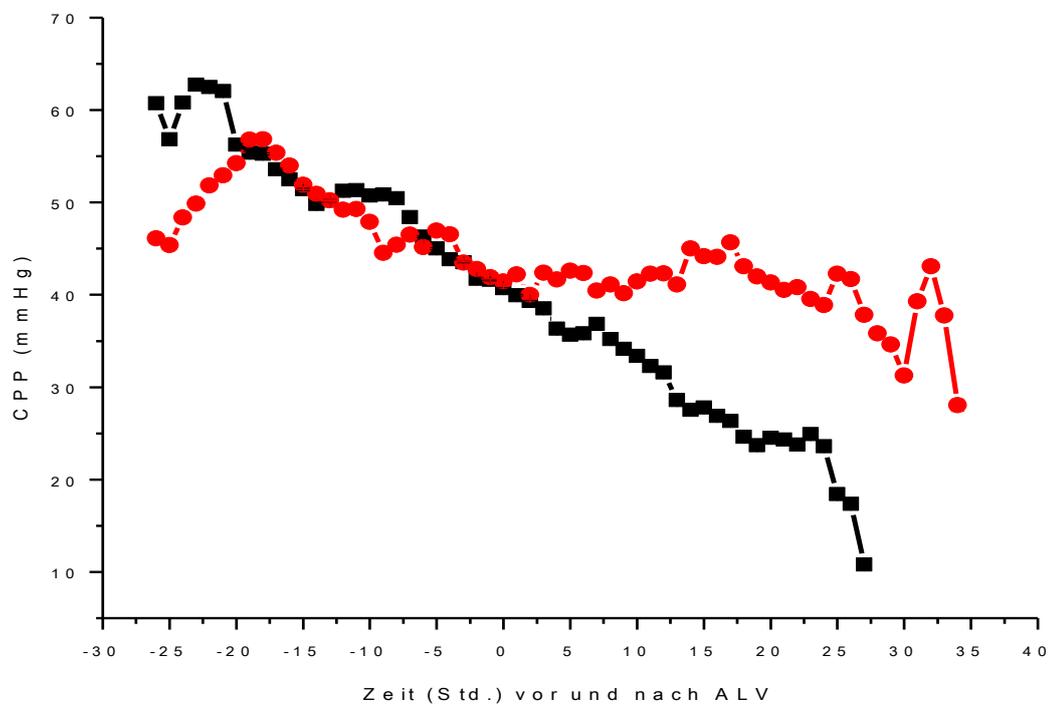


Abb. 27: Entwicklung CPP bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.4.4 Entwicklung PtO₂

Die Auswertung der PtO₂ Verläufe in den zwei Gruppen zeigte zu Beginn einen besseren Ausgangswert für die Gruppe mit schnellem ICP Anstieg nach Leberversagen (**Abb. 28**). Zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen konnte in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein PtO₂ von $62,9 \pm 17,1$ bestimmt werden, dieser Wert hatte sich bis zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen auf einen PtO₂ Wert von $4,9 \pm 6,7$ abgesenkt und eingependelt. Die Sonde musste sich erst adaptieren. In der Vergleichsgruppe mit Tieren, die

nach Leberversagen einen langsamen ICP Anstieg hatten, wurde zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen ein PtO₂ von $1,9 \pm 1,9$ bestimmt, der sich zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen auf einen Sauerstoffsättigungswert von $3,6 \pm 4,8$ eingespielt hatte. Unmittelbar vor Leberversagen und zum Zeitpunkt zwei Stunden vor Leberversagen wurde in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein PtO₂ von $7,5 \pm 10,7$ gemessen, in der Gruppe mit langsamem ICP Anstieg ein PtO₂ von $8,5 \pm 7,6$. Zum Zeitpunkt Null bzw. dem Eintritt des Leberversagens wurde in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein Wert von $6,5 \pm 10,6$ und in der Vergleichsgruppe ein PtO₂ Wert von $10 \pm 8,6$ gemessen. Im Verlauf ergab sich in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg nach Eintritt des Leberversagens nach acht Stunden im Leberversagen ein PtO₂ von $8,5 \pm 12$, nach weiteren vier Stunden, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Leberversagen, ein Wert von $7,5 \pm 11,5$. Zum Zeitpunkt 18 Stunden nach Eintritt des Leberversagens wurde bei den Tieren mit schnellem ICP Anstieg im Leberversagen ein PtO₂ Wert von $4,7 \pm 14,1$ und nach 24 Stunden ein Wert von $0,02 \pm 0,06$ gemessen, wobei die durchschnittliche Überlebenszeit in dieser Messgruppe bei 20,9 Stunden lag. In der Vergleichsgruppe mit Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach Leberversagen zeigten, konnte zum Zeitpunkt acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens ein PtO₂ von $11,4 \pm 7,8$ bestimmt werden. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Eintritt des Leberversagens lag der PtO₂ bei $13,8 \pm 8,4$. Nach 18 Stunden im Leberversagen wurde ein PtO₂ von $10 \pm 6,5$, nach 24 Stunden ein Wert von

$2,8 \pm 3$ gemessen. Im Verlauf lagen die PtO₂ Werte in der Gruppe mit langsamem ICP Anstieg um Werte von 5-10% Punkten höher als in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg nach Leberversagen.

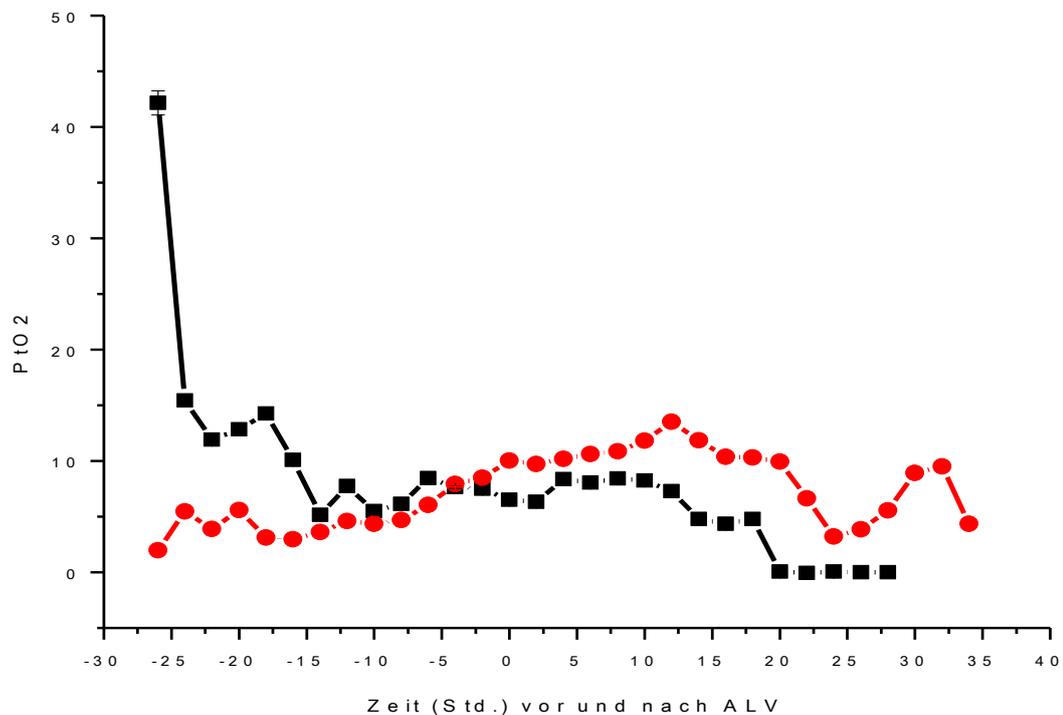


Abb. 28: Entwicklung PtO₂ bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.4.5 Entwicklung PRx

PRx als Korrelationskoeffizient von ICP und MAP zeigte im Verlauf bis einige Stunden nach Eintritt des Leberversagens einen annähernd gleichen Verlauf (Abb. 29). Zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen konnten PRx Werte von $0,25 \pm 0,4$ bei Tieren mit einem schnellen ICP Anstieg im Leberversagen und PRx Werte von $0,05 \pm 0,2$ bei den anderen mit langsamem ICP Anstieg bestimmt werden. 14 Stunden vor Leberversagen ergab sich für Tiere mit

schnellem ICP Anstieg ein PRx von $0,097 \pm 0,3$ und für Tiere mit langsamem ICP Anstieg ein PRx von $0,13 \pm 0,3$. Zwei Stunden vor Leberversagen betrug der PRx $0,36 \pm 0,3$ bei Tieren mit einem schnellen ICP Anstieg im Leberversagen und $0,35 \pm 0,4$ bei Tieren mit einem langsamen ICP Anstieg. Zum Zeitpunkt Null bzw. dem Eintritt des Leberversagens konnte bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg ein PRx von $0,35 \pm 0,3$ gemessen werden, bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg ein PRx von $0,33 \pm 0,4$. Acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich für Tiere mit einem schnellen ICP Anstieg im Leberversagen ein PRx von $0,44 \pm 0,4$, nach zwölf Stunden ein PRx von $0,46 \pm 0,4$ und nach 18 Stunden im Leberversagen ein PRx Wert von $0,42 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Eintritt des Leberversagens wurde bei diesen Tieren ein PRx von $0,26 \pm 0,4$ gemessen. In der Vergleichsgruppe mit Tieren, die im Leberversagen einen langsamen ICP Anstieg zeigten, ergab sich zum Zeitpunkt acht Stunden nach Leberversagen ein PRx von $0,35 \pm 0,5$, nach zwölf Stunden ein Wert von $0,34 \pm 0,4$ und nach 18 Stunden im Leberversagen ein PRx von $0,33 \pm 0,4$. Nach 24 Stunden lag der PRx bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg bei $0,46 \pm 0,5$. Die Kurvenabfälle gegen Ende sind darauf zurückzuführen, dass zu diesen Zeitpunkten bereits die meisten Tiere beider Gruppen verstorben waren.

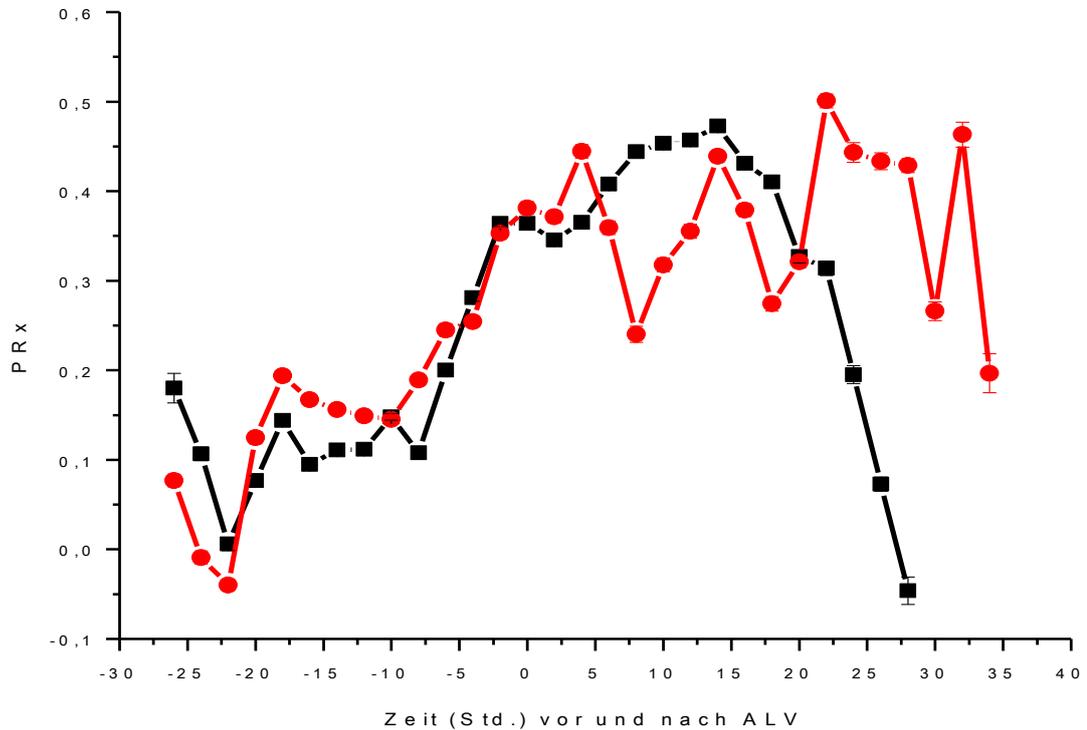


Abb. 29: Entwicklung PRx bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.4.6 Entwicklung ORx

ORx ergab zu Beginn, Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen, bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg im Leberversagen hatten, einen Wert von $-0,45 \pm 0,4$ und bei Tieren, die im Leberversagen einen langsamen ICP Anstieg hatten, einen Wert von $0,08 \pm 0,2$ (Abb. 30). Zum Zeitpunkt 14 Stunden vor LV konnten für Tiere mit schnellem ICP Anstieg ORx Werte von $0,14 \pm 0,3$ bestimmt werden, für Tiere mit einem langsamen ICP Anstieg von $0,013 \pm 0,2$. Zwei Stunden vor LV wurde für Tiere mit schnellem ICP Anstieg

ORx Werte von $0,13 \pm 0,3$ und für Tiere mit langsamem ICP Anstieg ORx von $-0,08 \pm 0,2$ gemessen. Zum Zeitpunkt Null bzw. bei Eintritt des Leberversagens konnte für Tiere mit schnellem ICP Anstieg im Leberversagen Werte von $0,074 \pm 0,3$ und für Tiere mit langsamem ICP Anstieg im Leberversagen Werte von $-0,0006 \pm 0,2$ gemessen werden. Zum Zeitpunkt acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich für Tiere mit schnellem ICP Anstieg ein ORx von $0,07 \pm 0,3$, vier Stunden später von $0,098 \pm 0,3$ und zum Zeitpunkt 18 Stunden nach Leberversagen ein Wert von $0,054 \pm 0,2$. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Eintritt des Leberversagens, dem durchschnittlichen Exituszeitpunkt, konnte ein ORx von $0,2 \pm 0,3$ bestimmt werden. In der Vergleichsgruppe mit Tieren, die im Leberversagen einen langsamen ICP Anstieg hatten, lag der ORx acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens bei $0,04 \pm 0,3$, zwölf Stunden nach Leberversagen bei $0,014 \pm 0,4$ und 18 Stunden danach bei $0,24 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte bei den Tieren mit langsamem ICP Anstieg ein ORx von $0,08 \pm 0,4$ gemessen werden. Unmittelbar nach diesem Zeitpunkt verstarben im Durchschnitt die meisten Tiere dieser Gruppe.

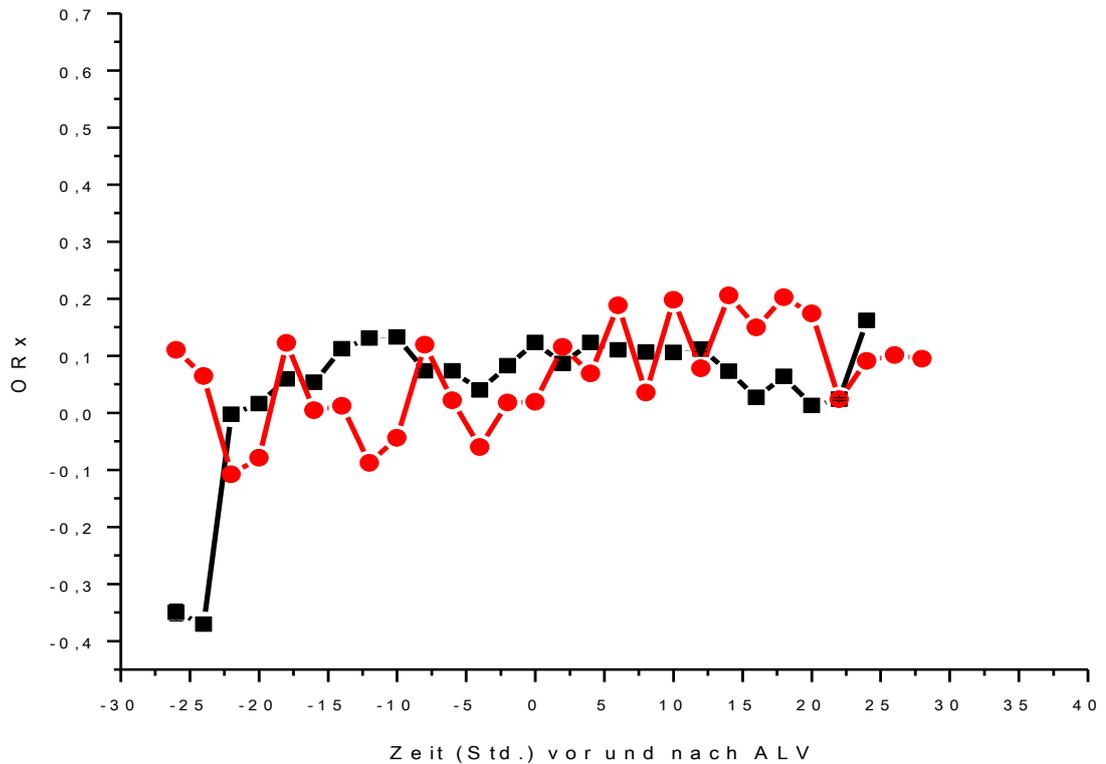


Abb. 30: Entwicklung ORx bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.4.7 Entwicklung RAC

RAC als Korrelationsparameter von CPP und AMP (mittlere Amplitude von ICP in einem Zeitfenster von 9 Sekunden) zeigte im Verlauf bis zum Zeitpunkt des Leberversagens Differenzen (Abb. 31). Zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen konnte für die Tiergruppe mit einem schnellen ICP Anstieg im Leberversagen ein RAC Wert von $-0,15 \pm 0,2$ und für die Vergleichsgruppe mit Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg im Leberversagen hatten, ein RAC von $-0,19 \pm 0,3$ bestimmt werden. Zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen ergaben sich RAC Werte für die Gruppe mit schnellem ICP

Anstieg von $0,032 \pm 0,3$ und für die Gruppe mit langsamem ICP Anstieg von $-0,13 \pm 0,3$. Zwei Stunden vor Eintritt des Leberversagens wurde für die Tiere mit schnellem ICP Anstieg im Leberversagen ein RAC Wert von $0,035 \pm 0,4$ und für die Tiere mit langsamem ICP Anstieg im Leberversagen ein RAC Wert von $-0,047 \pm 0,3$ bestimmt. Zum Zeitpunkt Null bzw. dem Eintritt des Leberversagens ergab sich für die Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein RAC Wert von $0,03 \pm 0,4$ und für die Vergleichsgruppe mit langsamem ICP Anstieg ein Wert von $0,03 \pm 0,4$. Im Verlauf nach Eintritt des Leberversagens zeigte die Tiergruppe mit schnellem ICP Anstieg im Leberversagen zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens einen RAC Wert von $0,028 \pm 0,4$ und die Gruppe mit langsamem ICP Anstieg einen RAC Wert von $0,024 \pm 0,3$. Acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens wurde in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein RAC von $-0,017 \pm 0,4$ gemessen, vier Stunden später, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Eintritt des Leberversagens, ein Wert von $0,117 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt 18 Stunden nach Leberversagen lag der RAC Wert in dieser Gruppe bei $-0,02 \pm 0,4$, nach 24 Stunden bei $-0,056 \pm 0,2$. In der Vergleichsgruppe mit langsamem ICP Anstieg nach Eintritt des Leberversagens konnte zum Zeitpunkt acht Stunden nach LV ein RAC von $0,058 \pm 0,4$ bestimmt werden. Nach zwölf Stunden im Leberversagen wurde in dieser Gruppe ein RAC von $-0,015 \pm 0,3$ gemessen, nach 18 Stunden ein RAC Wert von $-0,016 \pm 0,3$. Nach 24 Stunden lag der RAC Wert in dieser Tiergruppe bei $-0,002 \pm 0,3$. Die Messungen

zeigten, dass der RAC bei Tieren mit einem schnellen ICP Anstieg im Lebersversagen bereits 20 Stunden vor Eintritt des Lebersversagens deutlich höher lag, als bei den Tieren, die nach LV einen langsamen ICP Anstieg entwickeln. Diese deutlich höheren RAC Werte glichen sich zum Zeitpunkt des Lebersversagens aus und verliefen danach ohne große Abweichungen ähnlich.

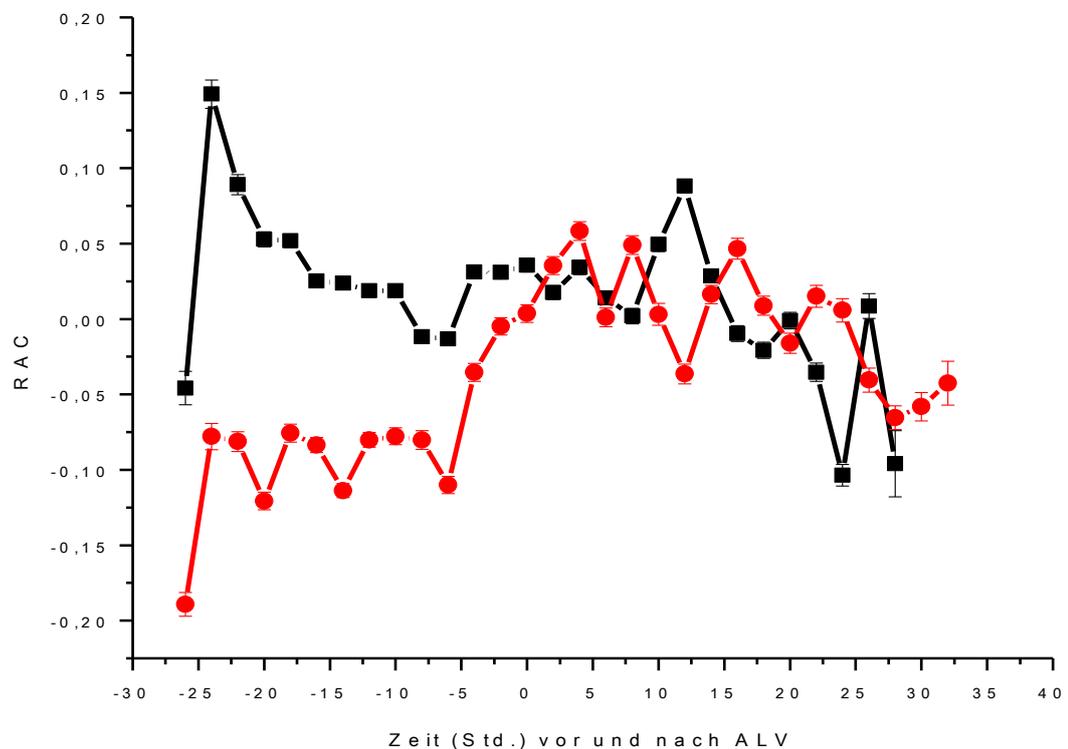


Abb. 31: Entwicklung RAC bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.4.8 Entwicklung RAP

RAP als Korrelationsparameter von ICP und AMP (mittlere Amplitude von ICP in einem Zeitfenster von 9 Sekunden) zeigte zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Lebersversagen bei den Tieren mit einem schnellen ICP Anstieg im

Leberversagen einen Wert von $0,013 \pm 0,3$ auf, bei den Tieren mit einem langsamen ICP Anstieg im Leberversagen einen Wert von $0,37 \pm 0,4$ (**Abb. 32**). Im weiteren Verlauf konnte zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen in der Gruppe mit schnellem ICP Anstieg ein RAP von $0,005 \pm 0,3$ und in der Gruppe mit langsamem ICP Anstieg ein RAP von $0,12 \pm 0,3$ gemessen werden. Zwei Stunden vor Eintritt des Leberversagens wurde bei den Tieren mit einem schnellen ICP Anstieg im Leberversagen ein RAP von $0,096 \pm 0,3$ bestimmt, bei den Tieren mit einem langsamen ICP Anstieg im Leberversagen ein RAP von $0,09 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt Null bzw. dem Eintritt des Leberversagens lag der RAP bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg bei $0,036 \pm 0,4$ und bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg bei $0,078 \pm 0,3$. Im Leberversagen hatten die Tiere mit einem schnellen ICP Anstieg zum Zeitpunkt acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens einen RAP von $0,03 \pm 0,3$ und zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Leberversagen von $0,002 \pm 0,3$. Weitere sechs Stunden später, zum Zeitpunkt 18 Stunden nach Eintritt des Leberversagens, konnte bei diesen Tieren ein RAP von $0,04 \pm 0,4$ und zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Leberversagen von $0,007 \pm 0,3$ gemessen werden. In der Vergleichsgruppe mit Tieren, die im Leberversagen einen langsamen ICP Anstieg zeigten, lag zum Zeitpunkt acht Stunden nach Eintritt des Leberversagens der RAP bei $0,024 \pm 0,3$. Weitere vier Stunden später konnte bei diesen Tieren ein RAP von $0,095 \pm 0,4$ bestimmt werden. Zum Zeitpunkt 18 Stunden nach Eintritt des Leberversagens hatten die Tiere

mit einem langsamen ICP Anstieg einen RAP von $0,06 \pm 0,3$ und zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Leberversagen von $0,15 \pm 0,3$. Die RAP Werte lagen somit im Schnitt höher als in der Vergleichsgruppe mit schnellem ICP Anstieg nach LV.

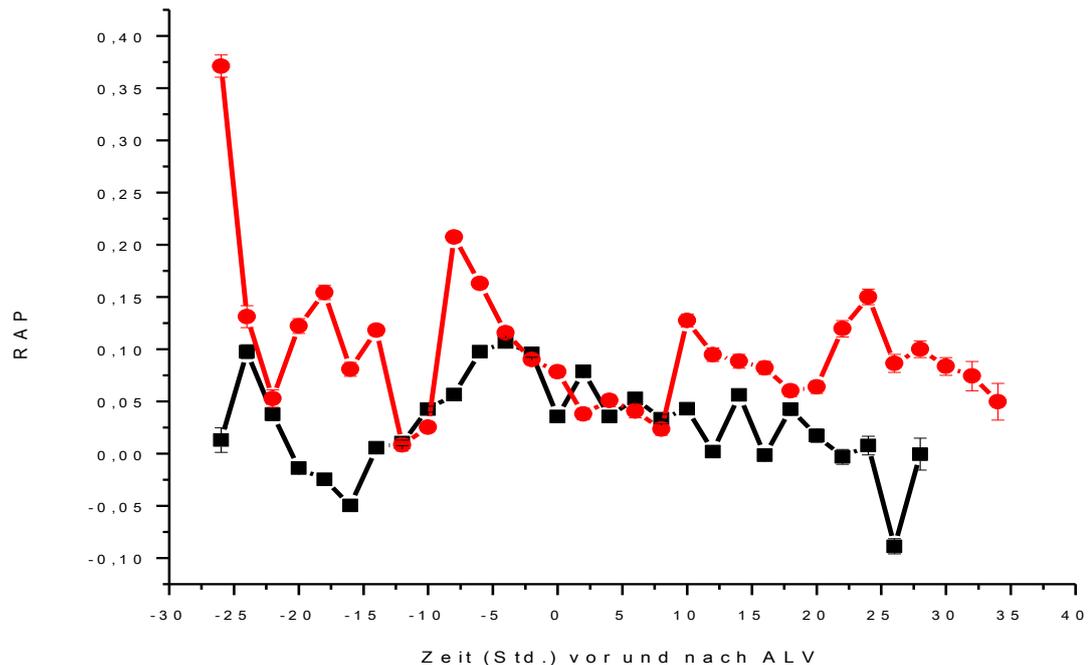


Abb. 32: Entwicklung RAP bei Tieren, die einen schnellen ICP Anstieg nach LV hatten (■) und bei Tieren, die einen langsamen ICP Anstieg nach LV hatten (●).

3.5 Therapievergleiche

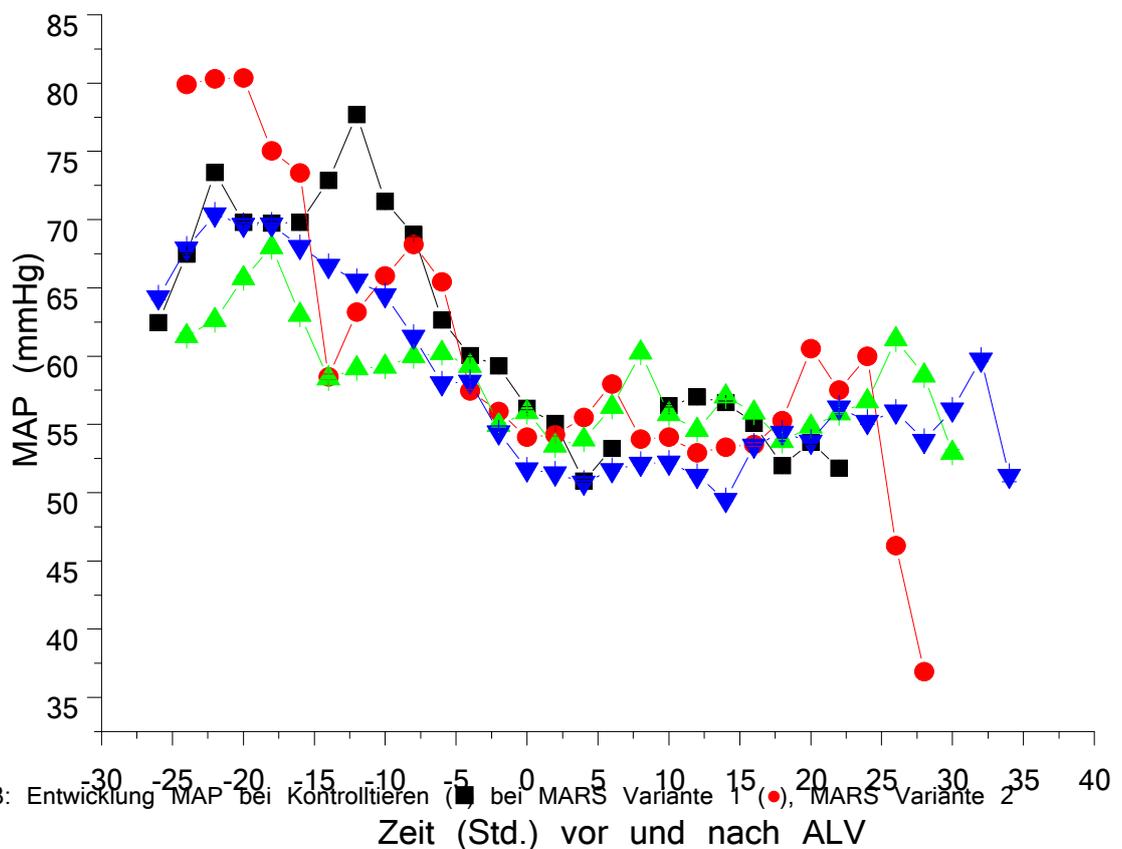
3.5.1 Entwicklung MAP

Die Messergebnisse zeigten für den MAP Verlauf bei allen vier Therapiegruppen keine großen Differenzen (Abb. 33). Tiere aus der Kontrollgruppe hatten zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen eine MAP von $62 \pm 0,5$ mmHg, Tiere aus MARS Variante 1 zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Leberversagen einen

MAP von $79,6 \pm 0,8$ mmHg, Tiere aus MARS Variante 2 einen MAP von $61 \pm 1,5$ mmHg und Tiere aus MARS Variante 3 zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen einen Wert von $64,4 \pm 7,7$ mmHg. Im Verlauf ergab sich für die Tiere der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen ein MAP von $72,9 \pm 12$ mmHg, zwei Stunden vor Leberversagen ein MAP von $60,7 \pm 4,6$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens ein MAP Wert von $56,1 \pm 5,2$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte bei der Kontrollgruppe ein MAP von $55,4 \pm 3,3$ mmHg, nach vier Stunden im Leberversagen ein Wert von $50,3 \pm 2,5$ mmHg, nach sechs Stunden ein MAP Wert von $53,9 \pm 1,6$ mmHg und nach zehn Stunden ein MAP von $56,1 \pm 2,5$ mmHg gemessen werden. Zwölf Stunden nach Eintritt des Leberversagens lag der MAP bei den Kontrolltieren bei $58,7 \pm 1,5$ mmHg und nach 23 Stunden bei $48,2 \pm 3,7$ mmHg. Tiere aus der Gruppe MARS Variante 1 hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen MAP von $57,1 \pm 6,2$ mmHg, zwei Stunden vor Leberversagen einen MAP von $55,6 \pm 3,5$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens einen MAP Wert von $53,5 \pm 3,5$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens und Beginn des Therapiezyklus lag der MAP bei Tieren mit MARS Variante 1 bei $53,2 \pm 5,2$ mmHg, nach vier Stunden im Leberversagen bei $54,7 \pm 2,9$ mmHg und nach acht Stunden im Leberversagen und Ende des ersten Therapiezyklus bei $53,1 \pm 2,8$ mmHg. Nach zehn Stunden im Leberversagen konnte ein MAP bei Tieren mit MARS Variante 1 von $54,9 \pm 3,4$ mmHg, nach zwölf Stunden ein Wert von $54,6 \pm$

4,8 mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen ein MAP von $61,1 \pm 2,1$ mmHg gemessen werden. MARS Variante 2 Tiere hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen MAP von 58 ± 4 mmHg, zwei Stunden vor Leberversagen einen Wert von $52,9 \pm 8,9$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens zum Zeitpunkt Null einen MAP von $55,9 \pm 5,4$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens und zu Beginn des MARS Variante 2 Therapiezyklus betrug der MAP in dieser Gruppe $53,2 \pm 3,1$ mmHg, nach zwei Stunden Therapie $53,3 \pm 9$ mmHg und nach acht Stunden im Leberversagen zu Therapiezyklusende $60,7 \pm 7,4$ mmHg. Nach zehn Stunden im Leberversagen konnte bei diesen Tieren ein MAP von $56,5 \pm 7,3$ mmHg, nach zwölf Stunden ein MAP von $54,2 \pm 4$ mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen ein Wert von $55,1 \pm 3,3$ mmHg bestimmt werden. Die Therapiegruppe mit Tieren aus MARS Variante 3 zeigten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen MAP von $66,5 \pm 6,5$ mmHg, zwei Stunden vor Eintritt des Leberversagens einen MAP von $54,5 \pm 5,4$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens einen Wert von $51,9 \pm 5,6$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens wurden MAP Werte bei Tieren aus MARS Variante 3 von $50,6 \pm 4,9$ mmHg, nach vier Stunden im Leberversagen Werte von $51 \pm 6,2$ mmHg und nach weiteren vier Stunden MAP Werte von $51,6 \pm 8,5$ mmHg erhoben. Nach zehn Stunden im Leberversagen betrug der MAP bei Tieren aus MARS Variante 3 $52,2 \pm 8,6$ mmHg, nach zwölf Stunden $51,6 \pm 6,8$ mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen $55,3 \pm 4,5$ mmHg. Die zu

Beginn bei MARS Variante 1 Tieren höheren MAP Werte glichen sich im Verlauf bis 12 Stunden vor Leberversagen und bis zum Zeitpunkt des Leberversagens (Zeitpunkt 0) an. Bei Therapieentscheidung waren somit keine wesentlichen Unterschiede zu sehen und auch keine relevanten Einflüsse auf den Verlauf oder eine Beeinflussung der Therapien hierdurch zu sehen.



3.5.2 Entwicklung ICP

Beim Vergleich der ICP Entwicklung in den unterschiedlichen Therapieansätzen ergaben sich leichte Unterschiede (Abb. 34). Zu Beginn lag der ICP bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen bei $16,4 \pm 0,06$

mmHg, bei MARS Variante 1 Tieren zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Lebersversagen bei $18,6 \pm 0,1$ mmHg, bei MARS Variante 2 Tieren zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Lebersversagen bei $8,6 \pm 0,3$ mmHg und bei MARS Variante 3 zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Lebersversagen bei $14,5 \pm 3$ mmHg. Die Kontrollgruppe zeigte im Verlauf zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Lebersversagen einen ICP von $17,5 \pm 0,6$ mmHg, zwei Stunden vor Lebersversagen einen ICP von $11,7 \pm 0,5$ mmHg und bei Eintritt des Lebersversagens einen ICP Wert von $11,5 \pm 0,6$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Lebersversagens konnte bei der Kontrollgruppe ein ICP von $11,5 \pm 2$ mmHg, nach vier Stunden im Lebersversagen ein ICP von $15,8 \pm 0,6$ mmHg, nach sechs Stunden von $16,8 \pm 0,5$ mmHg und nach zehn Stunden von $14,1 \pm 0,4$ mmHg gemessen werden. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Eintritt des Lebersversagens betrug der ICP $16,4 \pm 0,5$ mmHg und nach 23 Stunden $27,3 \pm 3,3$ mmHg. Tiere aus der Gruppe MARS Variante 1 hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Lebersversagen einen ICP von $10,7 \pm 3,1$ mmHg, zum Zeitpunkt zwei Stunden von $13,3 \pm 2,1$ mmHg und bei Eintritt des Lebersversagens einen ICP Wert von $13 \pm 1,9$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Lebersversagens und Therapiezyklusbeginn lag der ICP bei dieser Gruppe bei $13 \pm 2,5$ mmHg, nach zwei Stunden Therapie bei $14,2 \pm 2,1$ mmHg und nach acht Stunden im Lebersversagen und Therapiezyklusende bei $19,7 \pm 2,3$ mmHg. Zum Zeitpunkt zehn Stunden im Lebersversagen ergab sich für Tiere mit MARS Variante 1 ein ICP von $22,5 \pm 1,8$ mmHg, nach zwölf

Stunden ein Wert von $22,4 \pm 3,1$ mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen ein ICP von $32,3 \pm 2,4$ mmHg. Bei der Gruppe MARS Variante 2 betrug der ICP zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen $13,5 \pm 4,5$ mmHg, zum Zeitpunkt zwei Stunden vor Leberversagen $13 \pm 2,8$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens $12,5 \pm 2,3$ mmHg. Nach zwei Stunden im Leberversagen und zu Beginn des Therapiezyklus konnte bei MARS Variante 2 Tieren ein ICP von $12,4 \pm 2,9$ mmHg, nach vier Stunden von $13,2 \pm 3,5$ mmHg und nach acht Stunden im Leberversagen und Therapiezyklusende ein ICP von $16,4 \pm 4,5$ mmHg erhoben werden. Zum Zeitpunkt zehn Stunden im Leberversagen lag der ICP bei MARS Variante 2 bei $16,4 \pm 4,3$ mmHg, zum Zeitpunkt zwölf Stunden im Leberversagen bei $16,7 \pm 4,9$ mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen bei $14 \pm 1,2$ mmHg. Zum Zeitpunkt 30 Stunden nach Eintritt des Leberversagens und einem Zeitpunkt, an dem nicht mehr viele Tiere der Gruppe lebten, lag der ICP nur bei $23,3 \pm 3$ mmHg. Tiere, die in der Gruppe MARS Variante 3 waren, hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen ICP von $13,9 \pm 2,3$ mmHg, zwei Stunden vor Leberversagen einen ICP Wert von $13,3 \pm 2,8$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens von $13 \pm 2,8$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich ein ICP für MARS Variante 3 Tiere von $13,2 \pm 2,8$ mmHg, zwei Stunden später lag er bei $14,1 \pm 2,6$ mmHg und nach weiteren vier Stunden und zum Zeitpunkt acht Stunden im Leberversagen ergab sich ein ICP Wert von $17,5 \pm 5,3$ mmHg. Zum Zeitpunkt zehn Stunden im

Leberversagen konnte ein ICP bei MARS Variante 3 Tieren von $18 \pm 5,7$ mmHg, nach zwölf Stunden im Leberversagen von $18,8 \pm 5,4$ mmHg und nach 24 Stunden ein Wert von $27,7 \pm 7,1$ mmHg erhoben werden. Zum Zeitpunkt 30 Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich für die übriggebliebenen Tiere der MARS Variante 3 immer noch nur ein ICP von $23,7 \pm 6,2$ mmHg.

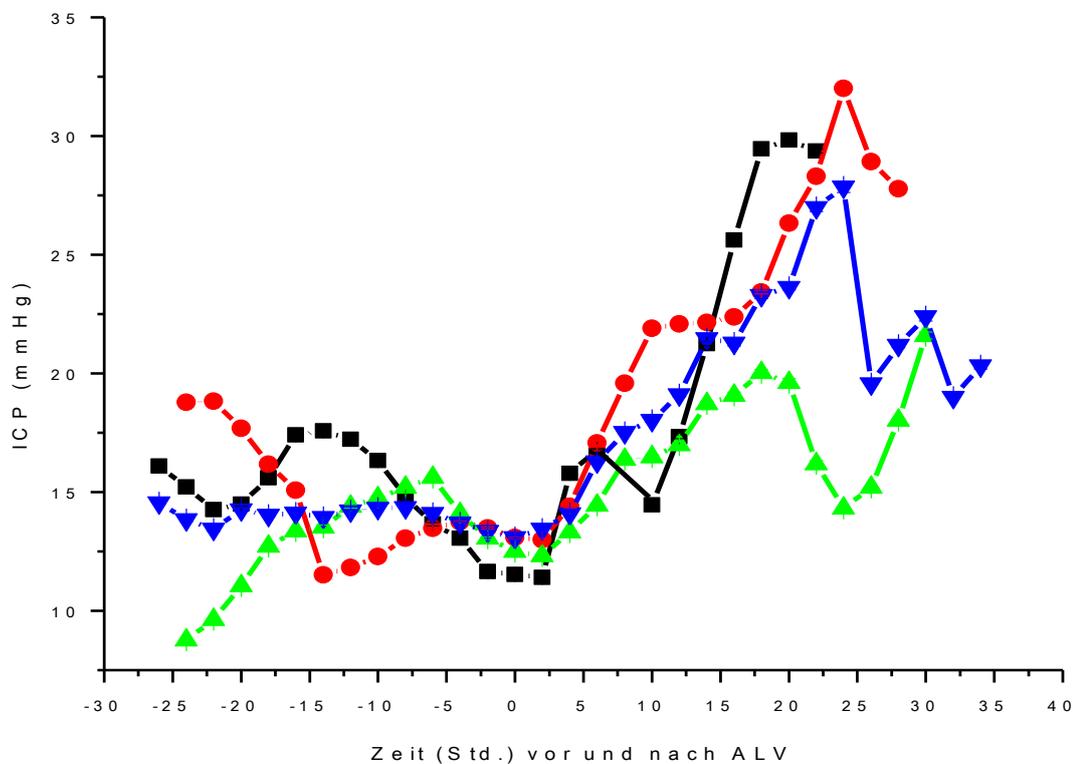


Abb. 34: Entwicklung ICP bei Kontrolltieren (■) bei MARS Variante 1 (●), MARS Variante 2 (▲) und MARS Variante 3 (▼) im Verlauf vor und nach Eintritt des ALV.

3.5.3 Entwicklung CPP

CPP konnte zu Beginn bei den Tieren der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen mit $45,8 \pm 0,5$ mmHg, bei MARS Variante 1 zum

Zeitpunkt 24 Stunden vor Leberversagen mit $62,3 \pm 0,8$ mmHg, bei MARS Variante 2 zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Leberversagen mit $52,4 \pm 1,4$ mmHg und bei MARS Variante 3 zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen mit $49,9 \pm 10$ mmHg festgelegt werden (**Abb. 35**). Im Verlauf zeigte sich für die Kontrolltiere zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen ein CPP von $55,4 \pm 11,6$ mmHg, zum Zeitpunkt zwei Stunden vor Leberversagen ein Wert von $48,9 \pm 4,6$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens ein CPP Wert von $44,6 \pm 5$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich für die Kontrolltiere ein CPP von $43,9 \pm 4,3$ mmHg, nach vier Stunden im Leberversagen ein Wert von $34,4 \pm 2,5$ mmHg, nach sechs Stunden im Leberversagen ein CPP von $37 \pm 1,2$ mmHg und nach zehn Stunden im Leberversagen ein CPP Wert von $41,9 \pm 2,5$ mmHg. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte für die Kontrolltiere ein CPP von $42,2 \pm 1,1$ mmHg und zum Zeitpunkt 22 Stunden nach Eintritt des Leberversagens ein Wert von $22,8 \pm 1,6$ mmHg bestimmt werden. Tiere der MARS Variante 1 zeigten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen CPP von $46,3 \pm 3,8$ mmHg, zum Zeitpunkt zwei Stunden vor Leberversagen einen CPP von $42,2 \pm 3,5$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens einen CPP von $40,5 \pm 4,2$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens und dem MARS Therapiebeginn lag der CPP bei diesen Tieren bei $40,5 \pm 6,2$ mmHg, nach vier Stunden im Leberversagen bei $40,4 \pm 2,5$ mmHg und nach acht Stunden und dem MARS Therapieende bei $33,4 \pm 4,1$ mmHg. Zum

Zeitpunkt zehn Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte bei MARS Variante 1 Tieren ein CPP von $32,5 \pm 4,6$ mmHg, nach zwölf Stunden ein CPP von $32,2 \pm 3,7$ mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen ein CPP Wert von $28,8 \pm 2,5$ mmHg bestimmt werden. Für Tiere, die mit MARS Variante 2 therapiert wurden, ergab sich zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Eintritt des Leberversagens ein CPP von $44,5 \pm 6,2$ mmHg, für den Zeitpunkt 2 Stunden vor Leberversagen ein CPP von $40 \pm 9,2$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens ein CPP von $43,4 \pm 7,1$ mmHg. Zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens und Therapiebeginn betrug der CPP bei MARS Variante 2 Tieren $40,9 \pm 4,4$ mmHg, nach zwei Stunden Therapie $40,3 \pm 8,5$ mmHg und nach Therapieende zum Zeitpunkt acht Stunden im Leberversagen $44,4 \pm 6,3$ mmHg. Nach zehn Stunden im Leberversagen konnte für diese Tiere ein CPP von $40,2 \pm 9,2$ mmHg, nach zwölf Stunden ein CPP von $37,50 \pm 7$ mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen ein CPP von $41,1 \pm 2,6$ mmHg bestimmt werden. Tiere aus dem Therapiezweig MARS Variante 3 hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Eintritt des Leberversagens einen CPP von $52,6 \pm 6,9$ mmHg, zwei Stunden vor Leberversagen einen CPP von $41,3 \pm 6,3$ mmHg und bei Eintritt des Leberversagens einen CPP von $38,9 \pm 6,6$ mmHg. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich für MARS Variante 3 Tiere ein CPP von $37,4 \pm 5,4$ mmHg, nach vier Stunden im Leberversagen ein CPP von $36,9 \pm 6,8$ mmHg und nach acht Stunden im Leberversagen ein CPP von $34,2 \pm 12,3$ mmHg. Nach zehn Stunden im

Leberversagen konnte für diese Tiere ein CPP von $34,2 \pm 12,2$ mmHg, nach zwölf Stunden ein CPP von $32,9 \pm 11$ mmHg und nach 24 Stunden im Leberversagen ein CPP von $27,6 \pm 9,9$ mmHg erhoben werden. Zum Zeitpunkt 30 Stunden nach Eintritt des Leberversagens ergab sich auch für die übriggebliebenen Tiere von MARS Variante 3 ein CPP von $32,7 \pm 12,9$ mmHg.

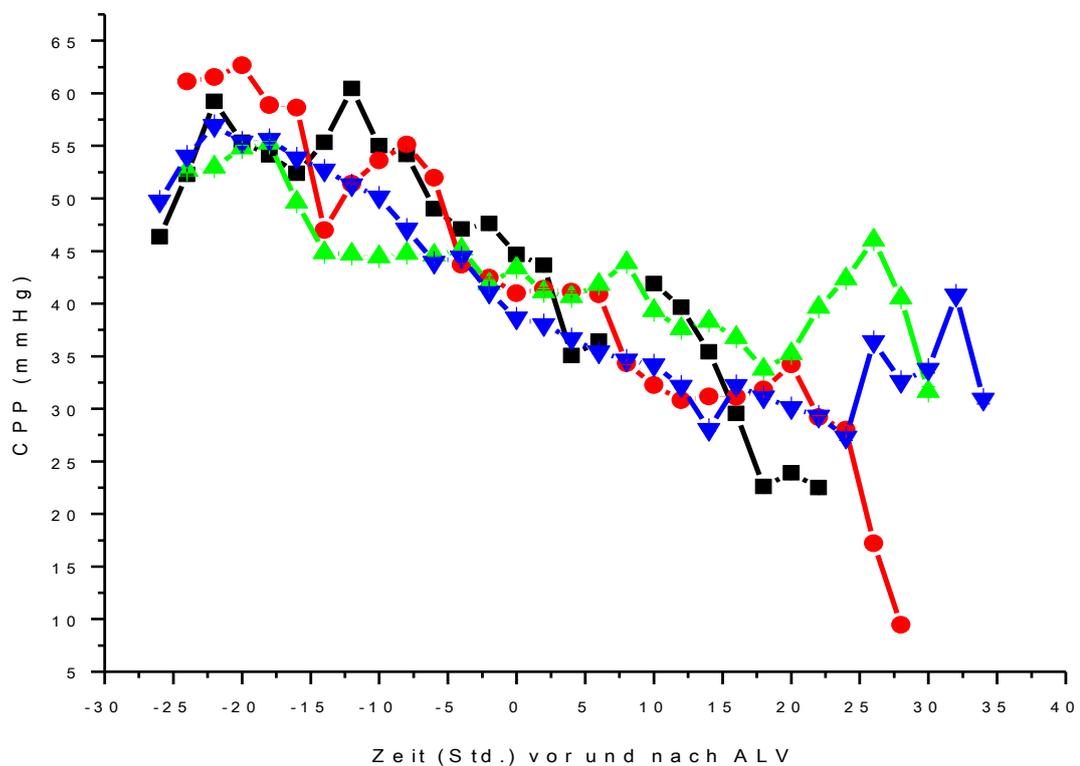


Abb. 35: Entwicklung CPP bei Kontrolltieren (■) bei MARS Variante 1 (●), MARS Variante 2 (▲) und MARS Variante 3 (▼) im Verlauf vor und nach Eintritt des ALV.

3.5.4 Entwicklung PRx

PRx als Korrelationskoeffizient von ICP und MAP ergab zu Beginn Werte von $-0,31 \pm 0,05$ für Kontrolltiere zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen, $0,08 \pm 0,3$ für MARS Variante 1 Tiere zum Zeitpunkt 24 Stunden vor

Leberversagen, $0,09 \pm 0,3$ für MARS Variante 2 Tiere zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Leberversagen und $0,1 \pm 0,3$ für MARS Variante 3 Tiere zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen (**Abb. 36**). Im Verlauf ergab sich für Tiere der Kontrollgruppe ein PRx von $0,02 \pm 0,3$ zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen, ein PRx von $0,25 \pm 0,2$ zum Zeitpunkt zwei Stunden vor Leberversagen und ein PRx von $0,18 \pm 0,2$ bei Eintritt des Leberversagens. Nach zwei Stunden im Leberversagen lag der PRx bei der Kontrollgruppe bei $0,32 \pm 0,3$, nach vier Stunden im Leberversagen bei $0,43 \pm 0,38$, nach sechs Stunden im Leberversagen bei $0,55 \pm 0,4$ und nach zehn Stunden im Leberversagen bei $0,59 \pm 0,2$. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte für diese Tiere ein PRx von $0,63 \pm 0,3$ und nach 23 Stunden im Leberversagen ein PRx von $0,44 \pm 0,5$ erhoben werden. Tiere, die mit der MARS Variante 1 therapiert wurden, zeigten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen eine PRx von $-0,048 \pm 0,2$, zwei Stunden vor Leberversagen einen Wert von $0,3 \pm 0,4$ und zum Zeitpunkt des Leberversagens einen PRx Wert von $0,27 \pm 0,3$. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens und zu Therapiebeginn mit MARS Variante 1 betrug der PRx $0,23 \pm 0,4$, nach zwei Stunden Therapie $0,23 \pm 0,4$ und nach acht Stunden im Leberversagen zu Therapieende $0,23 \pm 0,5$. Zum Zeitpunkt zehn Stunden im Leberversagen konnte für MARS Variante 1 Tiere ein PRx von $0,33 \pm 0,3$, zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Leberversagen ein PRx von $0,32 \pm 0,4$ und nach 24 Stunden im Leberversagen ein PRx Wert von $0,06 \pm$

0,2 bestimmt werden. Für MARS Variante 2 Tiere ergab sich zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Eintritt des Leberversagens ein PRx von $0,17 \pm 0,3$, zwei Stunden vor Leberversagen ein Wert von $0,41 \pm 0,3$, und bei Eintritt des Leberversagens lag der PRx Wert bei $0,47 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens und Therapiebeginn konnte für MARS Variante 2 Tiere ein PRx von $0,33 \pm 0,4$, nach zwei Stunden Therapie ein PRx von $0,55 \pm 0,4$ und weitere vier Stunden später ein PRx von $0,54 \pm 0,4$ gemessen werden. Nach zehn Stunden im Leberversagen lag der PRx bei diesen Tieren bei $0,55 \pm 0,4$, nach zwölf Stunden im Leberversagen bei $0,5 \pm 0,4$ und nach 24 Stunden im LV bei $0,59 \pm 0,3$. Bei den verbleibenden Tieren von MARS Variante 2 konnte zum Zeitpunkt 30 Stunden nach Leberversagen ein PRx von $0,15 \pm 0,5$ erhoben werden. MARS Variante 4 Tieren hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen PRx Wert von $0,13 \pm 0,3$, zwei Stunden vor Leberversagen einen Wert von $0,38 \pm 0,3$ und bei Eintritt des Leberversagens einen PRx Wert von $0,36 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Beginn des Leberversagens ergab sich für MARS Variante 3 Tiere ein PRx von $0,35 \pm 0,4$, nach vier Stunden im Leberversagen ein PRx von $0,34 \pm 0,4$ und nach acht Stunden im LV ein PRx Wert von $0,39 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt zehn Stunden im Leberversagen lag der PRx bei MARS Variante 3 Tieren bei $0,33 \pm 0,4$, nach zwölf Stunden im LV bei $0,38 \pm 0,4$ und nach 24 Stunden im Leberversagen bei $0,39 \pm 0,5$.

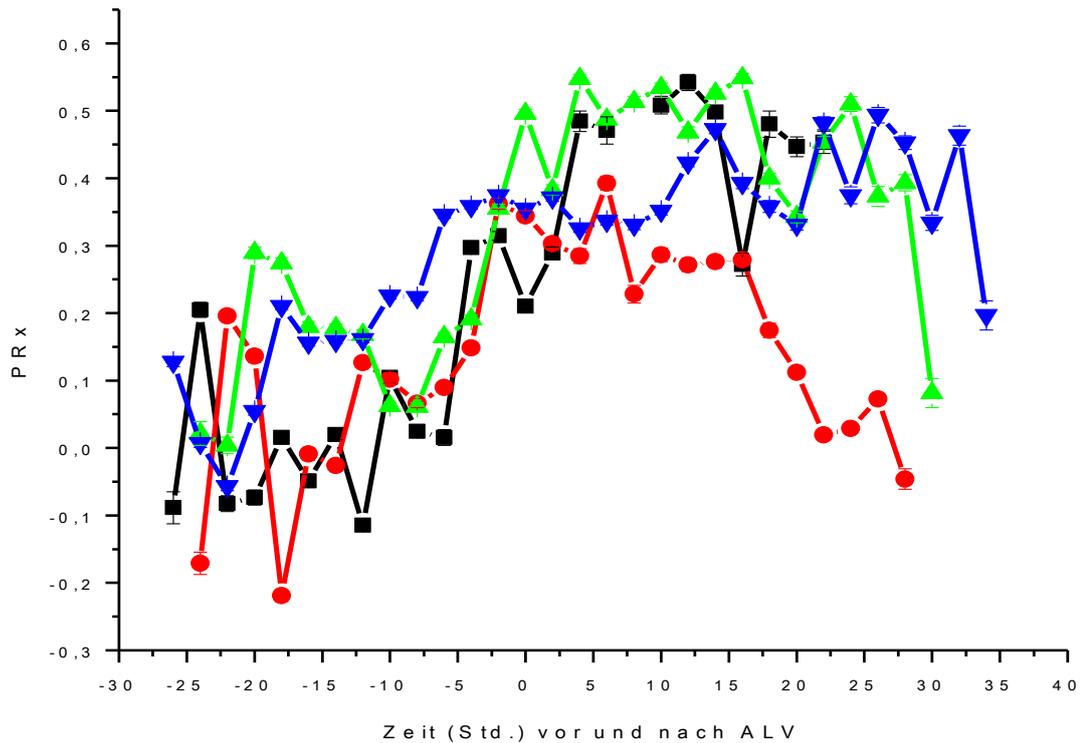


Abb. 36: Entwicklung PRx bei Kontrolltieren (■) bei MARS Variante 1 (●), MARS Variante 2 (▲) und MARS Variante 3 (▼) im Verlauf vor und nach Eintritt des ALV.

3.5.5 Entwicklung RAC

RAC zeigte im Verlauf in den unterschiedlichen Therapieansätzen Differenzen (Abb. 37). Als Ausgangswerte ergaben sich RAC Werte von $0,11 \pm 0,07$ für Kontrolltiere zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen, von $-0,07 \pm 0,3$ für MARS Variante 1 Tiere zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Leberversagen, von $-0,007 \pm 0,2$ für MARS Variante 2 zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Leberversagen und von $-0,19 \pm 0,2$ für MARS Variante 3 Tiere zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Eintritt des Leberversagens. Im Weiteren zeigte sich bei der Gruppe mit Kontrolltieren zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen ein

RAC von $-0,015 \pm 0,3$, zwei Stunden vor Leberversagen lag dieser dann bei $0,069 \pm 0,3$ und bei Eintritt des Leberversagens bei $0,025 \pm 0,3$. Zwei Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte bei der Kontrollgruppe ein RAC von $0,1 \pm 0,4$, nach vier Stunden im Leberversagen ein RAC von $-0,2 \pm 0,4$, nach sechs Stunden im Leberversagen ein Wert von $-0,03 \pm 0,3$ und zehn Stunden nach Eintritt des Leberversagens ein RAC Wert von $-0,1 \pm 0,4$ gemessen werden. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Beginn des Leberversagens lag der RAC Wert bei dieser Gruppe bei $0,15 \pm 0,4$ und nach 23 Stunden im Leberversagen bei $-0,07 \pm 0,2$. Tiere, die mit MARS Variante 1 therapiert wurden, zeigten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Eintritt des Leberversagens einen RAC Wert von $0,09 \pm 0,4$, zwei Stunden vor Leberversagens einen Wert von $0,068 \pm 0,4$ und bei Eintritt des Leberversagens lag dieser bei $-0,02 \pm 0,4$. Nach zwei Stunden im Leberversagen und dem Therapiebeginn mit MARS Variante 1 betrug der RAC für Tiere von MARS Variante 1 $0,01 \pm 0,4$, nach zwei Stunden Therapie war der RAC Wert $-0,04 \pm 0,4$ und nach weiteren vier Stunden, zum Zeitpunkt acht Stunden im Leberversagen, lag er bei $-0,02 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt zehn Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte für MARS Variante 1 Tiere ein RAC von $0,05 \pm 0,3$, nach zwölf Stunden ein RAC von $0,04 \pm 0,4$ und nach 24 Stunden im Leberversagen ein RAC Wert von $-0,03 \pm 0,2$ erhoben werden. MARS Variante 2 Tiere hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden nach Eintritt des Leberversagens einen RAC von $-0,05 \pm 0,3$, zum Zeitpunkt zwei Stunden

vor Leberversagen einen RAC Wert von $-0,03 \pm 0,4$ und bei Eintritt des Leberversagens einen Wert von $0,06 \pm 0,5$. Nach zwei Stunden im Leberversagen ergab sich für MARS Variante 2 Tiere ein RAC Wert von $0,08 \pm 0,4$, zwei Stunden nach MARS Therapiebeginn lag dieser bei $-0,001 \pm 0,4$, und nach acht Stunden im Leberversagen und Therapieende war der RAC bei $0,06 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt zehn Stunden im Leberversagen konnte für MARS Variante 2 Tiere ein RAC von $0,09 \pm 0,4$ erhoben werden. Nach zwölf Stunden lag der RAC bei diesen Tieren bei $0,098 \pm 0,3$ und nach 24 Stunden im Leberversagen bei $-0,035 \pm 0,3$. Die Gruppe mit Tieren, die mit MARS Variante 3 therapiert wurden, hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen RAC von $-0,03 \pm 0,3$, zwei Stunden vor Leberversagen einen Wert von $-0,0007 \pm 0,4$, und bei Eintritt des Leberversagens lag der RAC Wert bei diesen Tieren bei $0,04 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt zwei Stunden im Leberversagen betrug der RAC Wert bei diesen Tieren $-0,013 \pm 0,3$, nach vier Stunden im Leberversagen $0,1 \pm 0,4$ und nach weiteren vier Stunden $-0,01 \pm 0,4$. Zum Zeitpunkt zehn Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte bei MARS Variante 3 Tieren ein RAC Wert von $-0,03 \pm 0,4$, nach zwölf Stunden ein Wert von $0,06 \pm 0,4$ und nach 24 Stunden im Leberversagen ein RAC Wert von $-0,02 \pm 0,3$ erhoben werden. Zum Zeitpunkt 30 Stunden nach Leberversagen wurde bei den verbleibenden Tieren der MARS Variante 3 ein RAC Wert von $-0,14 \pm 0,4$ gemessen.

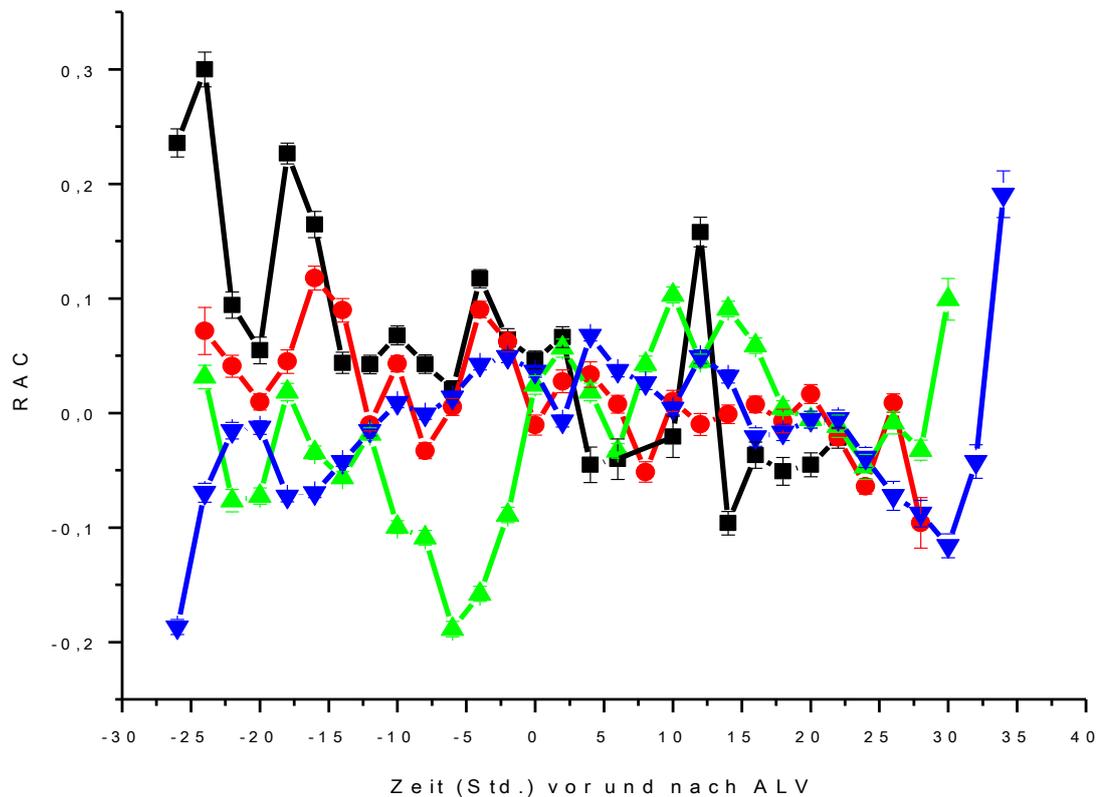


Abb. 37: Abb. 3.27: Entwicklung RAC bei Kontrolltieren (■) bei MARS Variante 1 (●), MARS Variante 2 (▲) und MARS Variante 3 (▼) im Verlauf vor und nach Eintritt des ALV.

3.5.6 Entwicklung RAP

RAP als Korrelationskoeffizient von ICP und AMP zeigte im Verlauf und im Vergleich der unterschiedlichen Therapien Unterschiede (Abb. 38). Zu Beginn ergaben sich RAP Werte von $-0,034 \pm 0,1$ für Kontrolltiere zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Leberversagen, von $0,08 \pm 0,2$ für MARS Variante 1 Tiere zum Zeitpunkt 24 Stunden vor Leberversagen, von $0,02 \pm 0,2$ für MARS Variante 2 Tiere 24 Stunden vor Leberversagen und von $0,29 \pm 0,4$ für MARS Variante 3 Tiere zum Zeitpunkt 26 Stunden vor Eintritt des Leberversagens. Im Verlauf hatten Tiere der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen

RAC Werte von $-0,089 \pm 0,2$, zwei Stunden vor Leberversagen von $-0,046 \pm 0,3$, und bei Eintritt des Leberversagen lagen die RAC Werte bei $-0,19 \pm 0,2$. Nach zwei Stunden im Leberversagen betrug der RAC bei den Tieren der Kontrollgruppe $0,12 \pm 0,4$, nach vier Stunden $-0,21 \pm 0,4$, nach sechs Stunden $0,038 \pm 0,3$ und nach zehn Stunden im Leberversagen $0,06 \pm 0,2$. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden nach Eintritt des Leberversagens konnte für diese Tiere ein RAC von $0,11 \pm 0,3$ gemessen werden. Nach 23 Stunden im Leberversagen lag dieser in der Kontrollgruppe bei $0,06 \pm 0,2$. Tiere, die mit MARS Variante 1 therapiert wurden, hatten zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen RAC von $-0,04 \pm 0,3$, zwei Stunden vor Leberversagen einen RAC von $0,044 \pm 0,4$ und bei Eintritt des Leberversagens einen RAC Wert von $0,03 \pm 0,3$. Nach zwei Stunden im Leberversagen und mit Beginn des MARS Therapiezyklus betrug der RAC Wert bei MARS Variation 1 Tieren $0,12 \pm 0,4$, nach zwei Stunden Therapie lag er bei $-0,12 \pm 0,3$, und nach acht Stunden im Leberversagen und am Ende des Therapiezyklus war der RAC bei $-0,059 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt zehn Stunden nach Eintritt des Leberversagens wurden bei MARS Variation 1 Tieren RAC Werte von $0,06 \pm 0,3$ bestimmt. Zwei Stunden später, zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Eintritt des Leberversagens lag dieser bei $-0,1 \pm 0,4$ und nach 24 Stunden im Leberversagen bei $0,03 \pm 0,1$. Der RAC bei MARS Variation Tiere lag zum Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen bei $0,008 \pm 0,2$, zwei Stunden vor Leberversagen bei $0,14 \pm 0,3$ und bei Eintritt des Leberversagen bei $0,16 \pm$

0,4. Zum Zeitpunkt zwei Stunden im Leberversagen und Beginn der MARS Therapie ergaben sich für MARS Variation 2 Tiere RAC Werte von $0,15 \pm 0,4$, nach vier Stunden im Leberversagen Werte von $0,04 \pm 0,4$ und nach acht Stunden im Leberversagen und zum Ende des Therapiezyklus RAC Werte von $0,019 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt zehn Stunden im Leberversagen konnten RAC Werte von $0,06 \pm 0,3$, nach zwölf Stunden Werte von $0,057 \pm 0,3$ und nach 24 Stunden im Leberversagen RAC Werte von $0,08 \pm 0,3$ für MARS Variation 2 Tiere bestimmt werden. Die verbleibende Menge an MARS Variation 2 Tieren hatten zum Zeitpunkt 30 Stunden nach Leberversagen einen RAC Wert von $0,02 \pm 0,4$. Nach MARS Variation 3 therapierte Tiere zeigten für den Zeitpunkt 14 Stunden vor Leberversagen einen RAC Wert von $0,11 \pm 0,3$, für den Zeitpunkt 2 Stunden vor Leberversagen einen Wert von $0,12 \pm 0,3$ und bei Eintritt des Leberversagens betrug dieser $0,07 \pm 0,3$. Zum Zeitpunkt zwei Stunden im Leberversagen konnte für MARS Variation 3 Tiere ein RAC von $0,02 \pm 0,3$ erhoben werden. Zum Zeitpunkt vier Stunden nach Eintritt des Leberversagens lag er bei $0,14 \pm 0,3$, nach acht Stunden im Leberversagen bei $0,08 \pm 0,3$ und nach zehn Stunden bei $0,07 \pm 0,4$. Zwölf Stunden nach Eintritt des Leberversagens wurde bei MARS Variation 3 Tieren ein RAC von $0,018 \pm 0,4$ gemessen. Dieser betrug nach 24 Stunden im Leberversagen $0,017 \pm 0,3$ und bei den verbleibenden Tieren von MARS Variation 3 nach 30 Stunden $0,09 \pm 0,4$.

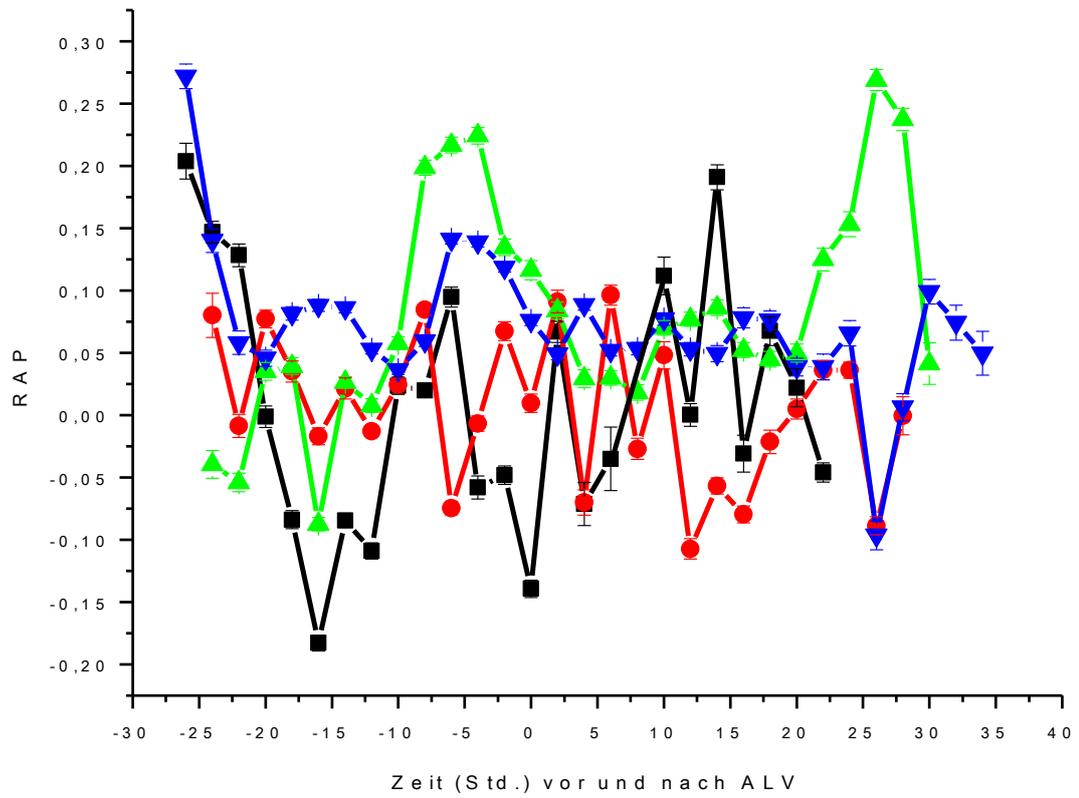


Abb. 38: Entwicklung RAP bei Kontrolltieren (■) bei MARS Variante 1 (●), MARS Variante 2 (▲) und MARS Variante 3 (▼) im Verlauf vor und nach Eintritt des ALV.

4 DISKUSSION

Die Grundlage der Studie war die Entwicklung eines Tiermodells, welches die Möglichkeit bot, den klinischen Verlauf eines akuten Leberversagens, induziert durch Paracetamol, widerzuspiegeln und ermöglichte therapeutisch zu intervenieren und Daten zu erfassen (31;36;37;45). Das Modell sollte zur Testung verschiedener Leberdialyseverfahren dienen. Als Ausgangspunkt für die Umsetzung des Modells wurden die Anforderungen nach Terblanche und Hickmann sowie weitere Definitionen von Filipponi und Mosca berücksichtigt. (29;36;71;88) Unser Tiermodell erwies sich grundsätzlich als gut standardisierbar und zeigte eine gute Basis, die klinischen Verläufe zu erfassen und eine breite Masse an biochemischen, histologischen und physiologischen Daten zu erhalten (89;90). Es wurde das Kriterium der Reproduzierbarkeit des Krankheitsbildes erfüllt. Die Tiere starben alle an den Folgen des Leberversagens. Ein therapeutisches Fenster von durchschnittlich 22,1 Stunden im Leberversagen war gegeben. Bei der Studie handelte es sich um ein Großtiermodell. Der Situs und die Physiologie bei Landschweinen macht eine Übertragung auf den Menschen und den klinischen Verlauf bei diesem einfach und leicht nachvollziehbar. Eine Verwendung von Paracetamol als Indikator des akuten Leberversagens bot die Möglichkeit einer möglichen Regeneration der Leber, welche bei anderen Modellen mit Leberresektion nicht gegeben ist (3;28). Auf Grund von Vorstudien ergab sich eine nicht allzu hohe Bolusgabe mit im Anschluss stündlich verabreichter spiegelangepasster Paracetamolmengen bis zum

Leberversagen als klinisch reproduzierbar. Initial deutliche höhere Paracetamolmengen führten oft zu einer massiven Methämoglobinämie und einem raschen Exitus meist vor Eintritt des Leberversagens. Eine niedrigere Intoxikationsdosis brachte in den Vorstudien nur teilweise Versuchstiere ins Leberversagen, weshalb sie nicht standardisiert reproduzierbar war. Ebenfalls in Vorabtests wurden optimale Verabreichungsweg getestet. Intoxikation über die Vene oder die Magensonde waren nicht sehr erfolgreich, wie auch in anderen Studien bereits gezeigt wurde (61). Da Paracetamol hauptsächlich im oberen Jejunum resorbiert wird, konnte über eine gezielte Anlage der Sonde eine unmittelbare Absorption ohne weitere Beeinflussung des Gastrointestinaltraktes gewährleistet werden.

Es gab Schweine, die im klinischen Verlauf auf Grund des Leberversagens kardiale Probleme, pulmonale Schwierigkeiten oder einen Ileus auf Grund der invasiven Eingriffe und toxischen Substanzen entwickelten. Das beschriebene Modell mag einen Mangel an Standardisierung im Verlauf der therapeutischen Maßnahmen aufzeigen. Jedoch lässt sich die klinische Situation des akuten Leberversagens dadurch umso mehr reproduzieren. Im klinischen Alltag wird im Intensivmanagement bei Patienten mit akutem Leberversagen, zum Beispiel nach einer Paracetamolvergiftung, auch je nach Komplikation und klinischem Befinden entschieden und die Therapie angepasst. Eine Intensivtherapie ist in diesem Sinne also nicht standardisiert, richtet sich dennoch nach gewissen Leitlinien und Zielwerten (69;90). Ein weiterer möglicher Kritikpunkt des Studiendesigns ist

das unterschiedliche Erreichen des Leberversagens im Vergleich zum Menschen, der eine Überdosis Paracetamol zu sich nimmt. Die Tiere waren vor Eintritt eines akuten Leberversagens bereits sediert, mit Antibiotika behandelt und operiert. In der Klinik hat jedoch jeder Patient ebenfalls eine andere Ausgangsposition und Vorgeschichte, welche sich nicht ignorieren lässt. Da eine Gefährdung der an der Studie beteiligten Personen ebenfalls nicht gegeben war, ist trotz der o.g. Kritikpunkte ein Tiermodell entstanden, welches in vielen Punkten die Voraussetzungen von Terblanche und Hickmann erfüllt.

Das Neuromonitoring und die Auswertung der dadurch erlangten Daten stellten den Schwerpunkt dieser Dissertationsarbeit dar und geben nur einen Ausschnitt der oben angesprochenen Studie wieder. Die eingesetzten Transducer und Sonden für die Erfassung intrakranieller Prozesse entstammten direkt dem klinischen Alltag und erfüllten das Ziel, eine Übertragung der Messungen auf den Menschen zu gewährleisten. Die Entscheidung für eine intraparenchymale ICP Messung und gegen eine subdurale, epidurale oder intraventrikuläre Erfassung des ICP ergab sich vor allem aus der Verlässlichkeit und Genauigkeit des Systems. Darüber hinaus war eine therapeutische Intervention durch Liquordrainage als Therapieoption in der Studie nicht vorgesehen. Andere therapeutische Maßnahmen bezüglich hirngestützter Störungen mit Mannitol oder ähnlichem wurden nicht durchgeführt. So konnten die Daten alleine in Bezug auf die unterschiedlichen Leberersatzverfahren und die Kontrollgruppe, welche nur eine symptomatische Therapie nach Eintritt in ein akutes Leberversagen erhielt, ausgewertet werden. Die Datengewinnung verlief im

Wesentlichen problemlos. Der fehlende Nullabgleich in Vivo und die Bildung von hämorrhagischen Herden durch die Traumatisierung des Hirnparenchyms bei Anlage führte gelegentlich zu Artefakten. Auch eine Verfälschung der Messwerte durch eine Drift darf nicht ausgeschlossen werden. Trotz einer Weiterentwicklung der Sonden über die Jahre sind diese bei wiederholter Verwendung nicht sehr robust. Es kam auf Grund von Fiberglasbrüchen im Verlauf gelegentlich zu Sondenverlusten. Die aktuell verwendeten Sondentypen beruhen meistens auf dem piezoelektrischen Prinzip (Codman®, Raumedic®). Diese Sonden erweisen sich im klinischen Alltag bei Einmalverwendung dennoch als zuverlässig. Ein sorgsamer Umgang mit diesem Typ von Transducer ist jedoch weiterhin Grundlage für einen Erfolg. Spiegelberg Sonden finden ebenfalls noch Anwendung, werden jedoch wegen ihrer epiduralen Lage nicht so häufig eingesetzt (52). Beim PtO₂ Monitor zeigte sich im Studienverlauf, dass die Raumedic® Sonden nicht immer valide Oxygenierungswerte gemessen hatten und somit nicht in der Auswertung verwendet werden konnten. Die Licox® Sonden jedoch, welche die oben verwendeten Daten ergaben, zeigten ebenfalls teilweise deutlich niedrigere PtO₂-Werte als im Vergleich zu bekannten Richtwerten im menschlichen Gehirn (15-50mmHg) (58;66). Als ursächlich sind am ehesten die Rückenlage der Tiere, die Schweinespezies und der durch die Sonde nur recht kleine erfasste Teil im Parenchym zu sehen (73;91). Ähnlich verhielt es sich mit den ICP Werten, welche initial vor Umlagerung der Tiere deutlich höher waren als in Rückenlagerung. Eine Makrohämodynamik oder eine

Beeinflussung durch Methämoglobinämie ist nicht vollständig auszuschließen, jedoch bei einer Reihe von Voruntersuchungen mit deutlich erhöhtem Methämoglobinämie und vergleichbaren Werten nicht als maßgeblich für die niedrigen PtO₂ Werte zu sehen. Eine Überlegung für zukünftige Studien wäre der Einsatz von transkranieller Doppler Sonographie, die für ein atraumatisches Monitoring steht und bereits in mehreren Studien als mögliche Alternative zum invasiven Neuromonitoring diskutiert wurde (10;11). Der dem Messverfahren zugrunde liegende Pulsatilitätsindex weist jedoch einen hohen Prozentsatz falscher Messungen auf, weswegen dieses Verfahren auch heute noch nur als Näherungsverfahren zur Hirndruckmessung benutzt und am ehesten als ergänzendes Verfahren zum invasiven Monitoring hinzugezogen werden kann. Die Möglichkeit, aus ICP, PtO₂ und MAP als vorhandene Messparameter neuere Parameter wie PRx, ORx, RAC und RAP ohne großen Aufwand und kosten-technisch zu gewinnen, gab und gibt für weitere Studien und auch für die Klinik einen breiten Ansatzpunkt, die physiologischen Prozesse und klinischen Verläufe im Gehirn, die aufgrund des Leberversagens eintreten, genauer zu erfassen und zu interpretieren.

Ein Ansatzpunkt bei der Auswertung war der Vergleich von Tieren, die nach Intoxikation durch Paracetamol in ein akutes Leberversagen kamen, mit Tieren, die trotz Intoxikation kein akutes Leberversagen erlitten. Dieser Vergleich konnte

die typischen klinischen Verläufe eines Leberversagens und dessen Folgen deutlich machen.

Der arterielle Mitteldruck sank bei Tieren im Leberversagen trotz intensiver Katecholamintherapie unter 55 mmHg. Bereits knapp fünf Stunden nach Intoxikation war eine Differenz zwischen den Gruppen auszumachen.

Tiere, die nach Paracetamol Intoxikation in ein akutes Leberversagen kamen, zeigten nach Eintritt dieses Ereignisses eine kontinuierliche ICP Erhöhung. Bei Tieren im Leberversagen stieg der ICP im Schnitt von 14 mmHg bei Eintritt des Leberversagens auf maximal 29,9 mmHg im Verlauf an. Grundsätzlich wird ein ICP unter 20 mmHg als nicht interventionsbedürftig bzw. unschädlich betrachtet.

Der CPP fiel bei Tieren, die nach Intoxikation ins Leberversagen kamen, ebenfalls bereits fünf Stunden nach Intoxikation ab und zeigte vor Eintreten des Leberversagens Werte unter 45 mmHg. Es wird klinisch als erwiesen angesehen, dass CPP Werte über 40 mmHg für eine physiologische Versorgung erforderlich sind. Als Optimum gelten Werte zwischen 60 und 75 mmHg.

PRx als Parameter für die Integrität der Autoregulation der Hirngefäße (19) und somit der Hirndurchblutung stieg vor allem bei Tieren, die ins Leberversagen kamen an. Tiere ohne LV hatten einen geradlinigeren, niedrigeren Kurvenverlauf, wobei der PRx zwar anstieg, jedoch immer wieder abfiel. Der PRx stieg nur bei Tieren die ins Leberversagen kamen weiter an, ohne abzufallen und

erreichte maximale Werte von 0,46. Ist also der Autoregulationsmechanismus gestört und PRx erhöht, dann korreliert der ICP direkt mit dem MAP (mittleren arteriellen Druck).

Es bestätigte sich somit erneut, die Erwägung PRx als Parameter für eine optimale CPP Therapie zu verwenden. Dieser Versuch wurde bereits in anderen Studien untersucht. Diese zeigten, dass PRx als Parameter herangezogen werden kann, um eine direkte CPP orientierte Therapie durchzuführen (87). Es kann der optimale CPP bestimmt werden, der eine intakte Autoregulation erhält, um eine notwendige Hirndurchblutung und Hirnoxxygenierung zu gewährleisten. Neuere Studien nahmen auch PtO₂ als Parameter heran, um den optimalen CPP zu bestimmen (59). Bei Abweichung unterhalb des optimalen CPP riskieren die Patienten, einen hypoxischen Hirnschaden zu erleiden. Eine Optimierung der Autoregulation durch einen Zielbereich von CPP ermöglicht ebenfalls eine mildere hämodynamische Therapie, da nicht ziellos der CPP oder der MAP angehoben werden muss. Eine obere Grenze für CPP wurde noch nicht gefunden. Bis jetzt geht man davon aus, dass ein Überschreiten des optimalen CPP keinerlei negative Wirkung hat. Eine CPP Therapie nach PRx oder PtO₂ ist sinnvoll, wobei PRx schneller auf minimale CPP Veränderungen reagiert als PtO₂. Allerdings ergaben Studien, dass nicht bei allen der optimale CPP durch PRx bestimmt werden kann und eine PtO₂ bezogene CPP Therapie durchaus eine Alternative darstellt (39). PtO₂ ist also nicht nur ein einfacher Wert, sondern hilft auch, die physiologischen Mechanismen, die intrakraniellen

Veränderungen zu Grunde liegen, besser zu verstehen. PtO₂ scheint unabhängig vom Zustand der Autoregulation zu sein und folgt normalerweise CPP (68). Er zeigt im Vergleich zu MAP, CPP und ICP immer eine etwas verzögerte Veränderung. Darüber hinaus ist bewiesen, dass PtO₂ als Marker für die CBF verwendet werden kann (24;42;94).

Der ORx bei den von uns untersuchten Tieren, die ins Leberversagen kamen, lag stabil um 0,1-0,3. Tiere ohne Leberversagen zeigten einen ORx Abfall acht Stunden nach Intoxikation auf Werte zwischen -0,1 und -0,3. Die normale Spanne für ORx liegt zwischen 1 und -1. Eine positive Korrelation bedeutet, dass PtO₂ passiv CPP direkt folgt und legt die Vermutung einer gestörten Autoregulation nahe (41). Wenn die Autoregulation also intakt ist, so dürfte es zwischen CPP und PtO₂ keine Korrelation geben und ORx läge um Null. ORx als Parameter wurde erstmals von Jaeger beschrieben (41). Die von ihm beschriebenen Aussagen bestätigen sich in den Ergebnissen unserer Tiere. Tiere mit Leberversagen hatten höhere Werte als Tiere ohne Leberversagen, was für eine gestörte Autoregulation bei erkrankten Schweinen sprach. Zusammenfassend ergab dieser Vergleich von Tieren mit und ohne Leberversagen nach Intoxikation, dass Tiere im Leberversagen eine Störung in der Autoregulation der Hirngefäße erlitten. PRx (ICP/MAP) und ORx (CPP/PtO₂) konnten als Parameter herangezogen werden, um die Funktionsfähigkeit der Autoregulation zu beurteilen. Durch Absinken des CPP unter die

Autoregulationsschwelle zeigte sich eine Verminderung der Hirndurchblutung, die im Verlauf des akuten Leberversagens Schluss endlich zum Erliegen kam.

Im zweiten Ansatz konnte ein A-Wellen Tier analysiert und mit Tieren verglichen werden, die nach Intoxikation in ein Leberversagen kamen und in diesem durchschnittlich nach 22 Stunden im Rahmen eines hepatorenenalen Syndroms oder Hirnödems verstarben. Das A-Wellen Tier verstarb nicht wie die anderen Tiere an den Folgen des Leberversagens, sondern unmittelbar nach Eintritt der A-Welle nach Lundberg an einem raschen und hohen ICP Anstieg. Dieser führte zu einer massiven Druckerhöhung im Bereich des Hirnstamms und konnte daher nicht kurzfristig kompensiert werden wie z.B. bei einem langsameren ICP Anstieg. Die Hirnstammherniation hatte zur Folge, dass es zu einer Schädigung des Kreislaufzentrums kam, welche nicht mit dem Leben vereinbar war (99). Interessant war, dass das Tier, im Vergleich zu Tieren, die im Leberversagen keine A-Welle entwickelten, sondern einen ICP Anstieg aufgrund des langsam entstehenden Hirnödems hatten, unmittelbar vor Eintritt der A-Welle eine Erhöhung der RAC (CPP/AMP), PRx (ICP/MAP) und PtO₂ Werte zeigte. Im Schnitt lagen die ORx Werte beim A-Wellen Tier durchgehend höher. Wie im oberen Abschnitt bereits erwähnt, sah man dort bei Tieren, die nicht ins Leberversagen kamen, einen negativeren ORx Wert. Dies wurde als Zeichen einer intakteren Autoregulation gewertet und bestätigte somit auch hier im Vergleich A-Wellen Tier und Tiere, die ohne A-Welle im Verlauf ihres

Leberversagens verstarben, dass eine gestörte Autoregulation zu vermehrten Komplikationen und einem schlechteren Outcome führt. Negative ORx Werte bzw. Werte nahe Null stehen für eine bessere Prognose im klinischen Verlauf bzw. als Zeichen für eine bessere Verarbeitung und Reaktion des Schweines auf die Intoxikation durch Paracetamol (67). A-Wellen, auch Plateauwellen genannt, sind ein an sich häufig auftretendes Phänomen bei Hirnschädigung. Sie lassen sich nicht immer mit einem schlechteren klinischen Verlauf in Verbindung bringen, sondern sind in erster Linie als Warnhinweis zu werten und im Rahmen einer vitalen Bedrohung zu sehen, welche bei ausbleibenden therapeutischen Konsequenzen bzw. Häufung der A-Welle oder länger anhaltender Drucksteigerung zum Tode durch Hirnstammschädigung führen kann (15;16;63;98). RAP (ICP/AMP) als Korrelationskoeffizient zeigte bei unserem Tier mit A-Welle einen sehr variablen Verlauf. Jedoch unmittelbar vor Exitus bzw. der irreversiblen Schädigung des Hirnstamms durch die intrakranielle Druckerhöhung war ein Abfall in den RAP Werten zu sehen. Dieser Abfall unterstützt bereits aufgestellte Theorien, dass ein Abfall einer positiven Korrelation bzw. negative RAP Werte gehäuft unmittelbar vor einer Hirnstammherniation auftreten und als Vorhersageparameter genutzt werden könnte. Negative Korrelationen, die für eine entgegengesetzte Entwicklung der Parameter ICP und AMP Werte stehen oder Korrelationen um Null, die für nicht miteinander korrelierende Parameter ICP und AMP Parameter stehen, zeigen somit eine deutliche Störung im sensiblen Autoregulationsmechanismus

des Stoffwechsels im Gehirn, im Gegensatz zu der bei positiver Korrelation intakten Regulation zwischen den Parametern. Zusammenfassend lässt sich somit formulieren, dass eine Kombination aus ICP Werten über 20 mmHg über einen längeren Zeitraum und einer geringen Korrelation zwischen AMP und ICP ($RAP \leq 0,5$) als Zeichen für einen schlechteren klinischen Verlauf sprechen kann (17).

Im Weiteren konnte ein unmittelbarer Anstieg von PRx, RAC und PtO₂ vor dem bevorstehenden Eintritt der A-Welle mit anschließendem Tod infolge massiver Schädigung des Kreislaufzentrums durch Druckerhöhung in der Auswertung gesehen werden. Diese zunächst festgestellte Beobachtung könnte ggf. als weiteres prognostisches Maß für den klinischen Verlauf gesehen werden. Diese Warnzeichen könnten in Zukunft und nach weiterer Etablierung im optimalen Falle für therapeutische Zwecke herangezogen werden.

Für sich betrachtet und interpretiert ist der Anstieg von PRx möglicherweise auf einen Cushing Reflex unmittelbar vor Herniation zurückzuführen (2;97). Die physiologische Relevanz des Cushing Reflexes wird jedoch immer wieder kontrovers diskutiert. Neuere Studien sehen den Cushing Reflex eher als Kompensationsmechanismus, um bei steigendem ICP durch einen gleichzeitig steigenden MAP eine suffiziente Perfussion im Hirngewebe zu gewährleisten. Dieser als Kompensationsmechanismus vermutete Reflex ist aber nur bis zu einem gewissen Maße wirksam und kann bei einer Schädigung im Hirnstamm durch Absterben der Zellen nicht mehr helfen (98). Wir gehen, wie bereits

oben beschrieben und durch andere Studien bestätigt, bei erhöhten PRx Werten von einem Warnzeichen für einen schlechteren klinischen Verlauf und Ausgang aus (7), der, wenn rechtzeitig erkannt, ein schlechtes Outcome oder eine Schädigung im Hirnstamm verhindern kann. Warum es zu unmittelbaren Erhöhungen von RAC und PtO₂ kam und warum gerade dieses Tier eine A-Welle nach Lundberg entwickelte, konnte nicht erklärt werden. Als mögliche Überlegungen könnte man den PtO₂ Anstieg durch die nicht funktionierende Autoregulation der Hirngefäße und eine dadurch fehlende Vasokonstriktion der Gefäße mit einem größeren O₂ Angebot interpretieren. Es wird angenommen, dass bei einem CPP von 40 mmHg die Vasodilatation am größten ist (17). Der CPP lag beim A-Wellen Tier vor Eintritt der A-Welle und zum Zeitpunkt des PtO₂ Anstiegs bei 40 mmHg. Allerdings ließ sich diese Vermutung nicht an anderer Stelle bestätigen. Alternativ wäre eine akute Stressreaktion als mögliche Ursache für die unmittelbar vor A-Welle eingetretene Erhöhung zu überlegen.

Auf Grund der im Verlauf ausgewerteten Messdaten konnten zusätzlich zum vorgesehenen Studiendesign zwei Tiergruppen im Leberversagen isoliert und analysiert werden. Es ergab sich eine Gruppe von Tieren, die bereits vier bis acht Stunden nach Eintritt des akuten Leberversagens einen ICP Anstieg über 20 mmHg entwickelten und eine andere Gruppe von Tieren, die im Verlauf nach Eintritt des akuten Leberversagens einen langsamen und weniger hohen

ICP Anstieg bis zum Zeitpunkt ihres Todes hatten. Es lag auf der Hand, diese zwei Gruppen nach Unterschieden oder mögliche Vorzeichen für den klinischen Verlauf im Leberversagen zu untersuchen. Die Hirnoxygenierung bzw. der PtO₂ Wert lag bei Tieren mit einem schnellen ICP Anstieg nach Eintritt des Leberversagens im Schnitt um fünf bis zehn mmHg unterhalb der Tiere, die einen langsamen ICP Anstieg zeigten. Diese besseren Oxygenierungswerte stehen für eine geringere Gefahr der Unterversorgung und Schädigung des Hirnparenchyms und geben den Tieren eine bessere Prognose.

Der CPP fiel bei Tieren mit raschem ICP Anstieg im Leberversagen schneller ab. Diese Entwicklung liegt gemäß der zugrundeliegende Rechnung $CPP = MAP - ICP$ natürlich auf der Hand.

Der ORx zeigte im Verlauf bei Tieren mit langsamem ICP Anstieg im Leberversagen niedrigere Werte. Diese Beobachtung bestätigte die in den oberen Abschnitten erwähnte Aussage, dass negativere ORx Werte für einen besseren klinischen Verlauf sprechen und als Vorhersageparameter verwendet werden können. Allerdings waren die ORx Unterschiede nicht so eindeutig wie bei den anderen Vergleichen mit Tieren, die nach Intoxikation ins LV bzw. nicht ins LV kamen, und dem Vergleich A-Wellen Tier mit Tieren, die im Leberversagen ohne A-Welle verstarben.

Der PRx Verlauf ergab in der Auswertung dieser isolierten Tiergruppe keine großen Unterschiede bei den verschiedenen ICP Verläufen im Leberversagen.

RAC als Korrelationskoeffizient, welcher sich aus CPP und AMP ergibt, war bereits 20-25 Stunden vor Leberversagen bei Tieren mit schnellem ICP Anstieg im Leberversagen erhöht, lag jedoch nach Eintritt des Leberversagens bei beiden Gruppen etwa gleich auf und verlief bis zum Tode annähernd gleich. Außer dieser Beobachtung ergibt sich somit die Überlegung, RAC als Vorhersageparameter zu verwenden, bevor es überhaupt zu einem Leberversagen kommt und mögliche Risikogruppen dadurch frühzeitig zu isolieren. Man könnte frühzeitig therapeutisch eingreifen und so den Verlauf bei Eintritt des Leberversagens möglicherweise günstig beeinflussen. Bleibende Schäden durch einen zu raschen ICP Anstieg mit dadurch entstehender hypoxischer Schädigung des Gehirns könnten so möglichst gering gehalten werden.

RAP als Korrelationsparameter aus ICP und AMP zeigte einen abfallenden Verlauf bei Tieren mit einem schnellen ICP Anstieg nach Eintritt des Leberversagens. RAP könnte somit ebenfalls als Parameter für den klinischen Verlauf, jedoch nach Eintritt des Leberversagens, gesehen werden. Diese Beobachtung bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse beim A-Wellen Tier. Hier zeigte sich ebenfalls ein Abfall der RAP Werte zum Zeitpunkt der A-Welle. Somit haben beide Gruppen mit schlechterem Outcome (A-Welle, rascher ICP Anstieg) verglichen mit Tieren mit günstigeren Verläufen niedrigere RAP Werte und Verläufe. Zusammenfassend heißt das, dass eine RAP Entwicklung von positiven Werten in Richtung negativer Werte ein Zeichen für eine

bevorstehende Herniation bzw. einen schlechteren klinischen Verlauf darstellt (17;20). Der am deutlichsten zu sehende klinische Vorteil der Tiere mit einem langsameren ICP Anstieg im Leberversagen gegenüber den Tieren mit schnellem ICP Anstieg war die im Schnitt 5 Stunden längere Überlebenszeit, welche im Leberversagen zum Beispiel bei Überbrückung bis zu einer möglichen Lebertransplantation ausschlaggebend sein kann.

Nach Erhebung der o.g. möglichen Vorhersageparameter und Auswertung stellte sich abschließend die Frage nach einer Korrelation zwischen ORx und PRx. Während Jaeger eine Korrelation beschrieben hat (40), gab es auch Studien wie z.B. die von Radolovich oder Diedler, die dies nicht bestätigen konnten (22;67). Als mögliche Begründung dieser unterschiedlichen Ergebnisse könnte die Überlegung nahestehen, dass es sich bei ORx um einen lokal bestimmten Parameter handelt und PRx als Parameter zu sehen ist, der Aussagen über die gesamte Autoregulation der Gefäße im Gehirn macht (22). Die Ergebnisse unserer Studie zeigten im Hinblick auf die Frage nach einer möglichen Korrelation zwischen PRx und ORx eine Bestätigung der von Jaeger beschriebenen Übereinstimmung. Sowohl bei Tieren mit und ohne LV nach Intoxikation als auch dem A-Wellen Tier im Vergleich zu Tieren mit LV ohne A-Welle bestand eine mögliche Korrelation zwischen ORx und PRx. PRx und ORx waren bei Tieren mit Leberversagen nach Intoxikation und beim A-Wellen Tier höher als in den Vergleichsgruppen.

Abschließend ist nun auf die ursprüngliche Fragestellung nach den Unterschieden der verschiedenen Therapieverfahren und die durch diese Arbeit speziell daraufhin untersuchten Neuromonitoringdaten einzugehen und mögliche Unterschiede zu beschreiben. Allgemein konnte zunächst bei den verschiedenen MARS Therapieverfahren und der Kontrollgruppe Unterschiede in den klinischen Verläufen, den Entwicklungen und Überlebenszeiten beschrieben werden. Tiere, die mit MARS Variation 2 oder Variation 3 therapiert wurden, zeigten im Verlauf einen langsameren ICP Anstieg und einen geringeren CPP Abfall mit einem stabileren CPP Verlauf. Mit der Konsequenz eines längeren Überlebens im akuten Leberversagen. Tiere der MARS Variante 3 lebten im Schnitt 24,5 Stunden nach Eintritt des Leberversagens. Tiere, die MARS Variante 2 durchliefen, überlebten 22,9 Stunden im Leberversagen. Wohingegen Tiere, die keine Mars Therapie erhielten, also der Kontrollgruppe angehörten und nur intensivmedizinisch betreut wurden, nach 19,8 Stunden im Leberversagen starben. Tiere, die mit MARS Variante 1 behandelt wurden, verstarben im Schnitt 16,1 Stunden nach Eintritt eines akuten Leberversagens.

RAC als möglicher Vorhersageparameter vor Eintritt ins Leberversagen zeigte bei Tieren der Kontrollgruppe und Tieren, die mit MARS Variation 1 behandelt wurden, höhere Werte bis zum Eintritt des Leberversagen mit einem Quick unter 30. Interpretationsgemäß müsste das für einen schlechteren klinischen Verlauf im Leberversagen sprechen und kann da erst bei Eintritt ins Leberversagen die Entscheidung über die Therapie fiel nicht auf die

unterschiedlichen Verfahren übertragen werden. RAP als Korrelationsparameter aus ICP und AMP allerdings wurde oben bereits als möglicher Parameter für den Verlauf im Leberversagen beschrieben und wäre somit direkt auf die unterschiedlichen Therapieverfahren übertragbar. RAP war bei Tieren der MARS Variante 2 und MARS Variante 3 höher und bestätigte somit mit besseren Überlebenszeiten die Vermutung, dass RAP bei Werten gegen Null und darunter als Parameter für eine klinische Verschlechterung und einen schlechteren Ausgang gelten kann.

Der Nachteil in der Auswertung der Daten und der Vergleiche der unterschiedlichen MARS Therapien war jedoch, dass die gewünschte Durchflussrate während des MARS Zyklus nicht erreicht werden konnte. Im Schnitt konnte lediglich eine Durchflussrate von 60-80 ml/min ermöglicht werden. Als Ziel und Richtwert war jedoch eine Durchflussrate von 100 ml/min vorgegeben bzw. von dem Hersteller gewünscht. Dadurch könnten natürlich die Effizienz und der Therapieerfolg sowohl aller MARS Verfahren als auch der einzelnen unterschiedlichen MARS Variationen verringert worden sein. Es werden weitere Untersuchungen und Studien nötig sein, um die Effizienz und die Auswirkungen der MARS Therapien zu evaluieren. Es war allerdings bereits erkennbar, dass manche Leberersatzverfahren die Überlebenszeit im Leberversagen deutlich verlängern und eine positive Wirkung auf Neuroparameter haben (23;25;75;77;96). Hier zeigten sich vor allem MARS Variante 2 und 3 der Kontrollgruppe mit alleiniger symptomatischer intensivmedizinischer Therapie

und der Gruppe mit MARS Variante 1 überlegen. Allerdings handelt es sich bei MARS Variante 3 um ein Therapieverfahren, welches aus einem Dialyseverfahren und unmittelbar nach Eintritt des Leberversagens verabreichter Antidotgabe mit NAC besteht. Es ist somit schwierig zu differenzieren, ob NAC, die Dialyse oder die Kombination aus NAC Gabe und Dialyse das längere Überleben dieser Tiere bedingt hat. Bei Tieren der MARS Variante 1 und Tieren der Kontrollgruppe, die nur eine intensivmedizinische Betreuung erhalten hatten, ergab sich sogar eine schlechtere Überlebenszeit, niedrigere RAP Werte und ähnliche CPP und ICP Verläufe. Dieses Ergebnis darf auf Grund der nicht suffizienten Durchflussrate im Dialyseverfahren nicht überinterpretiert werden, bedarf jedoch einer genauen Analyse.

Mit Blick auf die Zukunft wären noch zwei Überlegungen und mögliche Ansatzpunkte zu nennen. Zum einen könnte man Ammoniakwerte für die Auswertung und Interpretation heranziehen und in Bezug auf die Entwicklung des ICP, die klinischen Verläufe und die unterschiedlichen Therapieverfahren betrachten. Zum anderen könnte eine genauere Auswertung der ICP Werte mit einer ICP Wave Analyse interessant sein (8). B-Wellen nach Lundberg könnten mit EEG Aufzeichnungen verglichen und in Beziehung gebracht werden. Möglicherweise würde sich hierdurch eine Bestätigung der bereits vorbeschriebenen „Neuropacemaker“ Hypothese ergeben. Diese Hypothese besagt, dass ICP Veränderungen eine sekundäre Reaktion auf

zentralneurologische Signale sind. Die Theorie geht davon aus, dass eine Veränderung in der zerebralen elektrischen Aktivität (sichtbar durch das EEG), welche durch den zerebralen Schrittmacher verursacht wird, eine Erhöhung des metabolischen Sauerstoffverbrauchs und dadurch des CBF und des ICP verursacht. Es wird eine signifikante Korrelation zwischen B-Wellen und EEG Veränderungen angenommen. Sowohl EEG Veränderungen als auch B-Wellen könnten somit als Vorhersageparameter des klinischen Verlaufs herangezogen werden und die in den oberen Abschnitten erwähnten Parameter weiter ergänzen (53).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Verständnis und die Therapie eines akuten Leberversagens haben sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt und verändert, sodass die Mortalität und Morbidität reduziert werden konnte. Es bestehen aber vor allem mit Hinblick auf die Schädigung des Gehirns noch Unklarheiten. Verschiedene Theorien über physiologische Abläufe und Zusammenhänge der unterschiedlichen Hirnparameter werden verfolgt. Diese Studie zeigte die Auswirkung, die ein akutes Leberversagen auf die Hirnparameter und Hirnphysiologie hat. Im Rahmen der Studie wurden unterschiedliche MARS Therapie Verfahren miteinander und im Hinblick auf eine ausschließlich intensivmedizinische Therapie verglichen. Hierbei konnten bei 22 Tieren der intrakranielle Druck, die Hirnoxxygenierung und weitere hirnspezifische Parameter bestimmt werden. Es wurden zusätzlich neuere Parameter wie PRx, ORx, RAP und RAC in die Auswertung mit einbezogen und berechnet.

Aus der Studie konnte ein Tier isoliert werden, das durch einen schnellen ICP Anstieg bzw. Eintritt einer A-Welle nach Lundberg rasch im Rahmen einer Schädigung des Kreislaufzentrums verstarben. Des Weiteren ergab sich bei der Studie die Möglichkeit, drei Tiere herauszugreifen, die trotz Intoxikation kein Leberversagen erlitten und als Sham Gruppe gewertet werden konnten. Als aussagekräftig erwies sich, dass die noch nicht lange etablierten Parameter PRx und ORx als Vorhersage- bzw. Zustandsparameter für die Autoregulation der Hirngefäße und in diesem Zusammenhang der Hirnoxxygenierung und des

Zustands des physiologischen Gleichgewichts im Gehirn herangezogen werden konnten. Negative ORx und PRx Werte sprachen für einen besseren klinischen Verlauf und eine intaktere Autoregulation der Hirngefäße. Eine Korrelation zwischen ORx und PRx konnte vermutet, jedoch nicht eindeutig bestätigt werden. Des Weiteren stellten sich die Korrelationsparameter RAC und RAP als Vorhersageparameter dar, um Aussagen über den klinischen Verlauf und die Schwere der hepatischen Enzephalopathie im Leberversagen treffen zu können. RAC zeigte sich als Parameter, der vor Eintritt des Leberversagens bei einer positiven Korrelation für einen schlechteren Verlauf nach Eintritt des Leberversagens sprach. RAP hingegen galt als Vorhersageparameter nach Eintritt des Leberversagens, indem eine Entwicklung der Korrelation Richtung Null und zu negativen Werten für einen schlechteren klinischen Verlauf und Ausgang sprach.

Es wird spannend sein zu sehen, ob sich der Zusammenhang der ICP Wellen, der elektrischen Hirnaktivität und die Theorie eines Schrittmacherzentrums im Gehirn bestätigt. Für weitere Untersuchungen wird es von Bedeutung sein, die Parameter PRx, ORx, RAC und RAP für neue Therapieverfahren bzw. eine Optimierung der intensivmedizinischen Betreuung heranzuziehen und zu integrieren, da sie eine sensiblere und frühzeitigere Erkennung eines entstehenden Hirnödems, der hepatischen Enzephalopathie und des klinischen Verlaufs zulassen und das Outcome bei raschem Eingreifen positiv beeinflussen könnten. Der Verlauf eines akuten Leberversagens mit Schädigung des Gehirns

durch Toxine oder Perfusionsstörung durch Hirndrucksteigerung kann durchaus verbessert werden. PRx, ORx, RAC und RAP stellen Parameter dar, die kostengünstig und ohne zusätzliches Monitoring aus dem Standardmonitoring des ICP, PtO₂ und MAP gewonnen werden können. Grundparameter des Neuromonitoring wie ICP und PtO₂ sind als Standard anzusehen und auch in Bezug auf eine CPP orientierte Therapie zu berücksichtigen. Im Hinblick auf Leberersatzverfahren, die eine Wartezeit bis zu einer Lebertransplantation überbrücken können, ist eine Weiterentwicklung voranzutreiben. Die Studie ergab zwar Unterschiede in den verschiedenen Therapieverfahren, ließ aber keine gravierenden Verbesserungen im Vergleich zu einer standardisierten intensivmedizinischen Therapie zu. Wünschenswert wäre, die MARS Therapie einzusetzen, bis der physiologische Selbstheilungsprozess der Leber wieder einsetzt und sie sich soweit regeneriert hat, dass sie eine adäquate Gerinnungs- und Entgiftungsfunktion gewährleistet. Ziel der MARS Therapie wäre es, eine Leberfunktion zu bieten, die nicht nur ein Überleben ermöglicht, sondern auch keine bleibenden zerebralen Schäden hinterlässt.

LITERATURVERZEICHNIS

Reference List

- (1) Acharya M, Lau-Cam CA. Comparison of the protective actions of N-acetylcysteine, hypotaurine and taurine against acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat. *J Biomed Sci* 2010;17 Suppl 1:S35.
- (2) Agrawal A, Timothy J, Cincu R, Agarwal T, Waghmare LB. Bradycardia in neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Apr;110(4):321-7.
- (3) Al-Chalabi A, Matevossian E, Preibetael A, Perren A, Yang Z, Schuster T, et al. A Model of Ischemic Isolated Acute Liver Failure in Pigs: Standardizing Monitoring and Treatment. *Eur Surg Res* 2010 Sep 18;45(2):86-97.
- (4) Alexander Monro. Observations on the structure and function of the nervous system. Creech and Johnson, Edinburgh 1823;S5.
- (5) Anthony Marmarou RLAJDWSCCHFYMEMAFLFMJAJ. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *Journal of Neurosurgery* Vol. 75 / No. 1s, Pages S59-S66. 1991. Ref Type: Abstract
- (6) Bacher A. Intracranial hypertension in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2006 Apr;38(3):783-5.
- (7) Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, Hiler M, Schmidt EA, Matta B, et al. Association between outcome, cerebral pressure reactivity and slow ICP waves following head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:25-8.
- (8) Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, Schmidt E, Smielewski P, Matta B, et al. Intracranial hypertension: what additional information can be

- derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir (Wien)* 2004 Feb;146(2):131-41.
- (9) Berger MM, Werner D, Revelly JP, Cayeux MC, Tappy L, Bachmann C, et al. Serum paracetamol concentration: an alternative to X-rays to determine feeding tube location in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003 Mar;27(2):151-5.
- (10) Bhatia A, Gupta AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. I. Intracranial pressure and cerebral blood flow monitoring. *Intensive Care Med* 2007 Jul;33(7):1263-71.
- (11) Bhatia A, Gupta AK. Neuromonitoring in the intensive care unit. II. Cerebral oxygenation monitoring and microdialysis. *Intensive Care Med* 2007 Aug;33(8):1322-8.
- (12) Budohoski KP, Czosnyka M, de RN, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, et al. The Relationship Between Cerebral Blood Flow Autoregulation and Cerebrovascular Pressure Reactivity After Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery* 2012 May 30.
- (13) Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism. *Hepatology* 2008 Nov;38(s1):S116-S121. The 6 Japan Society of Hepatology Single Topic Conference: Liver Failure: Recent Progress and Pathogenesis to Management. 28-29 September 2007, Iwate, Japan).
- (14) Carrera E, Kim DJ, Castellani G, Zweifel C, Czosnyka Z, Kasparowicz M, et al. What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J Neurotrauma* 2010 Feb;27(2):317-24.
- (15) Castellani G, Zweifel C, Kim DJ, Carrera E, Radolovich DK, Smielewski P, et al. Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. *Neurocrit Care* 2009;11(2):143-50.

- (16) Chan JY, Chang AY, Chan SH. New insights on brain stem death: from bedside to bench. *Prog Neurobiol* 2005 Dec;77(6):396-425.
- (17) Czosnyka M, Guazzo E, Whitehouse M, Smielewski P, Czosnyka Z, Kirkpatrick P, et al. Significance of intracranial pressure waveform analysis after head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138(5):531-41.
- (18) Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery* 1997 Jul;41(1):11-7.
- (19) Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke* 1996 Oct;27(10):1829-34.
- (20) Czosnyka M, Steiner L, Balestreri M, Schmidt E, Smielewski P, Hutchinson PJ, et al. Concept of "true ICP" in monitoring and prognostication in head trauma. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:341-4.
- (21) Detry O, De RA, Honore P, Meurisse M. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2006 Dec 14;12(46):7405-12.
- (22) Diedler J, Karpel-Massler G, Sykora M, Poli S, Sakowitz OW, Veltkamp R, et al. Autoregulation and brain metabolism in the perihematoma region of spontaneous intracerebral hemorrhage: an observational pilot study. *J Neurol Sci* 2010 Aug 15;295(1-2):16-22.
- (23) Ding YT, Xu QX, Qiu YD, Yang YJ. Molecular adsorbent recycling system in treating patients with acute liver failure: a bridge to liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004 Nov;3(4):508-10.
- (24) Doppenberg EM, Zauner A, Bullock R, Ward JD, Fatouros PP, Young HF. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow--a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol* 1998 Jun;49(6):650-4.

- (25) Doria C, Mandala L, Scott VL, Gruttadauria S, Marino IR. Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2006 Jan;51(1):47-53.
- (26) Feltracco P, Serra E, Barbieri S, Tiberio I, Rizzi S, Salvaterra F. Cerebral blood flow in fulminant hepatitis. *Transplant Proc* 2006 Apr;38(3):786-8.
- (27) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002 Mar;35(3):716-21.
- (28) Filipponi F, Boggi U, Meacci L, Burchielli S, Vistoli F, Bellini R, et al. A new technique for total hepatectomy in the pig for testing liver support devices. *Surgery* 1999 Apr;125(4):448-55.
- (29) Filipponi F, Mosca F. Animal models of fulminant hepatic failure: need to test liver support devices. *Dig Liver Dis* 2001 Oct;33(7):607-13.
- (30) G.Kellie. An account of the appearances observed in the dissection of two of the three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821 with some reflections on the pathology of the brain. *The Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh* 1824;84-169.
- (31) Gazzard BG, Hughes RD, Mellon PJ, Portmann B, Williams R. A dog model of fulminant hepatic failure produced by paracetamol administration. *Br J Exp Pathol* 1975 Oct;56(5):408-11.
- (32) Hassanein T, Blei AT, Perry W, Hilsabeck R, Stange J, Larsen FS, et al. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a

- clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2009 Jun;104(6):1392-400.
- (33) Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008 Feb;53(2):529-38.
- (34) Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol* 1973 Feb;47(2):415-21.
- (35) Henderson NC, Pollock KJ, Frew J, Mackinnon AC, Flavell RA, Davis RJ, et al. Critical role of c-jun (NH2) terminal kinase in paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2007 Jul;56(7):982-90.
- (36) Henne-Bruns D, Artwohl J, Broelsch C, Kremer B. Acetaminophen-induced acute hepatic failure in pigs: controversial results to other animal models. *Res Exp Med (Berl)* 1988;188(6):463-72.
- (37) Henne-Bruns D, Artwohl J, Dziwisch L, Kremer B. [Paracetamol poisoning in a swine model]. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 1988;21(5):255-63.
- (38) Hutchinson PJ, Corteen E, Czosnyka M, Mendelow AD, Menon DK, Mitchell P, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: the randomized multicenter RESCUEicp study (www.RESCUEicp.com). *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:17-20.
- (39) Jaeger M, Dengl M, Meixensberger J, Schuhmann MU. Effects of cerebrovascular pressure reactivity-guided optimization of cerebral perfusion pressure on brain tissue oxygenation after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2010 May;38(5):1343-7.
- (40) Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury

- using brain tissue oxygen pressure reactivity. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1783-8.
- (41) Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke* 2007 Mar;38(3):981-6.
- (42) Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Winkler D, Meixensberger J. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 2005 Jan;147(1):51-6.
- (43) Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 2003 Aug;23(3):271-82.
- (44) Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. *J Hepatol* 2005;42 Suppl(1):S115-S123.
- (45) Kelly JH, Koussayer T, He DE, Chong MG, Shang TA, Whisennand HH, et al. An improved model of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure in dogs. *Hepatology* 1992 Feb;15(2):329-35.
- (46) Kieslichova E, Ryska M, Pantoflicek T, Ryska O, Zazula R, Skobova J. Hemodynamic parameters in a surgical devascularization model of fulminant hepatic failure in the minipig. *Physiol Res* 2005;54(5):485-90.
- (47) Kieslichova E, Ryska M, Pantoflicek T, Ryska O, Zazula R, Skobova J. Hemodynamic parameters in a surgical devascularization model of fulminant hepatic failure in the minipig. *Physiol Res* 2005;54(5):485-90.
- (48) Kim DJ, Kasprowicz M, Carrera E, Castellani G, Zweifel C, Lavinio A, et al. The monitoring of relative changes in compartmental compliances of brain. *Physiol Meas* 2009 Jul;30(7):647-59.

- (49) Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003 Jan 8;289(2):217-22.
- (50) Knubben K, Thiel C, Schenk M, Etspuler A, Schenk T, Morgalla MH, et al. A new surgical model for hepatectomy in pigs. *Eur Surg Res* 2008;40(1):41-6.
- (51) Kristiansen RG, Lindal S, Myreng K, Revhaug A, Ytrebo LM, Rose CF. Neuropathological changes in the brain of pigs with acute liver failure. *Scand J Gastroenterol* 2010 May 6.
- (52) Lang JM, Beck J, Zimmermann M, Seifert V, Raabe A. Clinical evaluation of intraparenchymal Spiegelberg pressure sensor. *Neurosurgery* 2003 Jun;52(6):1455-9.
- (53) Lescot T, Naccache L, Bonnet MP, Abdennour L, Coriat P, Puybasset L. The relationship of intracranial pressure Lundberg waves to electroencephalograph fluctuations in patients with severe head trauma. *Acta Neurochir (Wien)* 2005 Feb;147(2):125-9.
- (54) Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. A preliminary report. *J Neurosurg* 1965 Jun;22(6):581-90.
- (55) Lv S, Song HL, Zhou Y, Li LX, Cui W, Wang W, et al. Tumour necrosis factor-alpha affects blood-brain barrier permeability and tight junction-associated occludin in acute liver failure. *Liver Int* 2010 May 18.
- (56) Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2004 Jun;10(3):213-7.
- (57) Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 1978 Mar;48(3):332-44.

- (58) McCarthy MC, Moncrief H, Sands JM, Markert RJ, Hall LC, Wenker IC, et al. Neurologic outcomes with cerebral oxygen monitoring in traumatic brain injury. *Surgery* 2009 Oct;146(4):585-90.
- (59) Meixensberger J, Jaeger M, Vath A, Dings J, Kunze E, Roosen K. Brain tissue oxygen guided treatment supplementing ICP/ CPP therapy after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jun;74(6):760-4.
- (60) Mousseau DD, Butterworth RF. Current theories on the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994 Sep;206(4):329-44.
- (61) Newsome PN, Henderson NC, Nelson LJ, Dabos C, Filippi C, Bellamy C, et al. Development of an invasively monitored porcine model of acetaminophen-induced acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2010;10:34.
- (62) Ortiz M, Cordoba J, Doval E, Jacas C, Pujadas F, Esteban R, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Sep 15;26(6):859-67.
- (63) Plets C. Arterial hypertension in neurosurgical emergencies. *Am J Cardiol* 1989 Feb 2;63(6):40C-2C.
- (64) Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 Sep;7(9):515-25.
- (65) Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol* 1980 Oct;10 Suppl 2:291S-8S.
- (66) Purins K, Enblad P, Sandhagen B, Lewen A. Brain tissue oxygen monitoring: a study of in vitro accuracy and stability of Neurovent-PTO and Licox sensors. *Acta Neurochir (Wien)* 2010 Apr;152(4):681-8.

- (67) Radolovich DK, Czosnyka M, Timofeev I, Lavinio A, Hutchinson P, Gupta A, et al. Reactivity of brain tissue oxygen to change in cerebral perfusion pressure in head injured patients. *Neurocrit Care* 2009;10(3):274-9.
- (68) Radolovich DK, Czosnyka M, Timofeev I, Lavinio A, Kim DJ, Jaeger M, et al. Transient changes in brain tissue oxygen in response to modifications of cerebral perfusion pressure: an observational study. *Anesth Analg* 2010 Jan 1;110(1):165-73.
- (69) Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001 Mar;27(3):467-76.
- (70) Rahman TM, Hodgson HJ. Review article: liver support systems in acute hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Oct;13(10):1255-72.
- (71) Rahman TM, Hodgson HJ. Animal models of acute hepatic failure. *Int J Exp Pathol* 2000 Apr;81(2):145-57.
- (72) Rahman TM, Selden AC, Hodgson HJ. A novel model of acetaminophen-induced acute hepatic failure in rabbits. *J Surg Res* 2002 Aug;106(2):264-72.
- (73) Rickels E. [Monitoring intracranial pressure. Indication, limits, practice]. *Anaesthesist* 2009 Apr;58(4):398-404.
- (74) Ryska M, Kieslichova E, Pantoflicek T, Ryska O, Zazula R, Skibova J. [A model of acute hepatic failure in a minipig from the surgical and anesthesia point of view]. *Rozhl Chir* 2004 Sep;83(9):436-42.
- (75) Ryska M, Laszikova E, Pantoflicek T, Kieslichova E, Ryska O, Prazak J, et al. [Biological and non-biological elimination therapy of acute liver failure. Experimental study on large laboratory animal]. *Cas Lek Cesk* 2008;147(7):367-75.
- (76) Ryska M, Laszikova E, Pantoflicek T, Kieslichova E, Ryska O, Prazak J, et al. [Biological and non-biological elimination therapy of acute liver

- failure. Experimental study on large laboratory animal]. *Cas Lek Cesk* 2008;147(7):367-75.
- (77) Ryska M, Laszikova E, Pantoflicek T, Ryska O, Prazak J, Koblihova E. Fractionated plasma separation and adsorption significantly decreases intracranial pressure in acute liver failure: experimental study. *Eur Surg Res* 2009;42(4):230-5.
- (78) Santos E, Diedler J, Sykora M, Orakcioglu B, Kentar M, Czosnyka M, et al. Low-frequency sampling for PRx calculation does not reduce prognostication and produces similar CPPopt in intracerebral haemorrhage patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2011 Nov;153(11):2189-95.
- (79) Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004 Sep;10(9):1109-19.
- (80) Sen S, Jalan R. The role of the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) in the management of liver failure. *Perfusion* 2004;19 Suppl 1:S43-S48.
- (81) Sen S, Jalan R, Williams R. Extracorporeal albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: will it stand the test of time? *Hepatology* 2002 Oct;36(4 Pt 1):1014-6.
- (82) Sen S, Jalan R, Williams R. Liver failure: basis of benefit of therapy with the molecular adsorbents recirculating system. *Int J Biochem Cell Biol* 2003 Sep;35(9):1306-11.
- (83) Sen S, Rose C, Ytrebo LM, Davies NA, Nedredal GI, Drevland SS, et al. Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: a randomized study. *Crit Care Med* 2006 Jan;34(1):158-64.

- (84) Sen S, Williams R. New liver support devices in acute liver failure: a critical evaluation. *Semin Liver Dis* 2003 Aug;23(3):283-94.
- (85) Sen S, Ytrebo LM, Rose C, Fuskevaag OM, Davies NA, Nedredal GI, et al. Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs. *Intensive Care Med* 2004 Mar;30(3):496-501.
- (86) Siesjo BK. Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann N Y Acad Sci* 1988;522:638-61.
- (87) Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Chatfield D, Menon DK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002 Apr;30(4):733-8.
- (88) Terblanche J, Hickman R. Animal models of fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991 Jun;36(6):770-4.
- (89) Thiel C, Thiel K, Etspueler A, Morgalla MH, Rubitschek S, Schmid S, et al. A reproducible porcine model of acute liver failure induced by intrajejunal acetaminophen administration. *Eur Surg Res* 2011;46(3):118-26.
- (90) Thiel C, Thiel K, Etspueler A, Schenk T, Morgalla MH, Koenigsrainer A, et al. Standardized intensive care unit management in an anhepatic pig model: new standards for analyzing liver support systems. *Crit Care* 2010;14(4):R138.
- (91) Thomas Schenk. *Neuromonitoring bei Akutem Leberversagen* 2006.
- (92) Timofeev I, Czosnyka M, Carpenter KL, Nortje J, Kirkpatrick PJ, Al-Rawi PG, et al. Interaction between brain chemistry and physiology after traumatic brain injury: impact of autoregulation and microdialysis catheter location. *J Neurotrauma* 2011 Jun;28(6):849-60.

- (93) Timofeev I, Kirkpatrick PJ, Corteen E, Hiler M, Czosnyka M, Menon DK, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: outcome following protocol-driven therapy. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:11-6.
- (94) Valadka AB, Hlatky R, Furuya Y, Robertson CS. Brain tissue PO₂: correlation with cerebral blood flow. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:299-301.
- (95) Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005 Dec;11(12):1581-9.
- (96) Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007 May;27(4):465-74.
- (97) Wan WH, Ang BT, Wang E. The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci* 2008 Mar;15(3):223-8.
- (98) Wan WH, Ang BT, Wang E. The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci* 2008 Mar;15(3):223-8.
- (99) Webster S, Gottstein J, Levy R, Blei AT. Intracranial pressure waves and intracranial hypertension in rats with ischemic fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1991 Oct;14(4 Pt 1):715-20.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle gilt Herrn Professor Dr. M. Tatagiba und Herrn Prof. Königsreiner mein besonderer Dank für die Ermöglichung dieser Studien und Arbeit.

Mein spezieller Dank gilt Herrn Prof. Dr. M.H. Morgalla für die Mitarbeit und Unterstützung dieser Arbeit. Sein Interesse an diesem Projekt und sein Engagement haben das Gelingen erst ermöglicht.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitgliedern des Forschungsprojekts bedanken, insbesondere bei meinem Betreuer, Dr. Martin Schenk, der immer geduldig meine Fragen beantwortet hat und mich bei der Bearbeitung und Ausarbeitung der Rohdaten sehr unterstützt hat.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Anja Zeller
Geburtsdaten: 25.02.1984 in Stuttgart
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1990-1994 Sommerrain Grundschule, Stuttgart
1994-2000 Gottlieb-Daimler-Gymnasium, Stuttgart
2000-2001 Bartram Trail High School, Jacksonville, Florida
2001-2003 Gottlieb-Daimler-Gymnasium, Stuttgart
2003 Abitur

Studium:

WS 03/04-SS 05 Humanmedizin an der Universität Tübingen
(Vorklinik)
1. Staatsexamen 2005 Universität Tübingen
WS 05/06-WS09/10 Humanmedizin an der Universität Tübingen
(klinischer Abschnitt)
2. Staatsexamen 11.Mai 2010 Universität Tübingen