

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative  
Intensivmedizin

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken -

**Effekte der kontinuierlichen Infusion von Glipizid (einem  
ATP-sensitiven Kalium-Kanal-Blocker) auf die  
kardiopulmonale Hämodynamik und den globalen  
Sauerstofftransport in der hyperdynamen  
Endotoxinämie im Schaf**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Bommert, Mareike Anna Katharina

aus Münster

2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Edwin Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken -

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Edwin Herrmann

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Effekte der kontinuierlichen Infusion von Glipizid (einem ATP-sensitiven Kalium-Kanal-Blocker) auf die kardiopulmonale Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport in der hyperdynamen

Endotoxinämie im Schaf

**Bommert, Mareike**

Die hämodynamische Therapie des septischen Schocks ist häufig durch eine Tachyphylaxie gegenüber exogen zugeführten Katecholaminen erschwert. Obwohl die Aktivierung von Adenosintriphosphat (ATP)-sensitiven Kalium ( $K_{ATP}$ )-Kanälen eine grundlegende Rolle in der Pathogenese des hyperdynamen vasodilatatorischen Schocks spielt, konnten vorherige tierexperimentelle Studien nur einen vorübergehenden Anstieg des mittleren arteriellen Druckes (MAP) nach Bolusapplikation verschiedener  $K_{ATP}$ -Kanal-Blocker zeigen. Wir stellten die Hypothese auf, dass eine kontinuierliche Infusion des Sulfonylharnstoffes und  $K_{ATP}$ -Kanal-Blockers Glipizid, die arterielle Hypotension in einem Großtiermodell der Sepsis dauerhaft aufhebt.

**Methoden und Ergebnisse:** Nach Genehmigung des Versuchsvorhabens (Tierversuchsvorhaben G 28/2004) durch die Bezirksregierung Münster (Aktenzeichen 50.0835.1.0) gemäß Tierschutzgesetz wurden 18 erwachsene Schafe chronisch instrumentiert. Nach einer Baseline-Messung in gesunden Schafen, wurde Endotoxin (*Salmonella typhosa*,  $10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) über 19 Stunden infundiert. Nach 16 Stunden der Endotoxinämie wurden die überlebenden Schafe ( $n=14$ ) in zwei Gruppen randomisiert (jeweils  $n=7$ ), die entweder mit Glipizid ( $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von  $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) oder Placebo (0,9%ige Kochsalzlösung) behandelt wurde. Nach 16 Stunden der Endotoxinämie und während der dreistündigen Intervention wurden weitere Messungen vorgenommen. Die endotoxininduzierte hyperdynamie Kreislaufreaktion wurde durch die kontinuierliche Glipizidinfusion über den gesamten Beobachtungszeitraum konvertiert. Dies zeigte sich durch einen signifikanten Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandsindex und des MAP sowie durch Abfälle des Cardiac Index und der Herzfrequenz (jeweils  $P < 0.001$ ). Zusätzlich bewirkte Glipizid eine Diuresesteigerung verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe ( $P < 0.001$ ). Der antizipierte Abfall der Blutglukosekonzentration konnte durch eine begleitende Glukoseinfusion verhindert werden.

**Schlussfolgerungen:** Die kontinuierliche Glipizidinfusion stellt eine potentielle therapeutische Option zur Behandlung der sepsisinduzierten arteriellen Hypotension dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

*Für meine Familie  
und meinen Freund Markus*

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Sepsis</b>	<b>1</b>
1.1.1 Geschichte und Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Pathophysiologie	10
1.1.3.1 Entstehung einer Sepsis	10
1.1.3.2 Erregerspektrum und Infektionsquellen	12
1.1.3.3 Rolle des Endotoxins	13
1.1.4 Diagnostik	14
1.1.5 Klinik	16
1.1.5.1 Hämodynamische Veränderungen in der Sepsis	17
1.1.5.1.1 Makrozirkulation	17
1.1.5.1.2 Mikrozirkulation	24
1.1.5.2 Veränderungen des Sauerstofftransportes in der Sepsis	24
1.1.6 Therapie	26
1.1.6.1 Kausale Therapie	26
1.1.6.2 Supportive Therapie	27
1.1.6.3 Adjunktive Therapie	29
1.2 Sulfonylharnstoffe	30
1.3 Fragestellung	35
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>37</b>
2.1 Tierexperimentelle Studie	37
2.2 Medikamente und Medizinprodukte	37

<b>2.3 Instrumentierung der Versuchstiere</b>	<b>40</b>
2.3.1 Pulmonalarterienkatheter	40
2.3.2 Arterieller Katheter	42
2.3.3 Harnblasenkatheter	43
2.3.4 Peri- und postoperative Maßnahmen	44
<b>2.4 Messverfahren</b>	<b>44</b>
2.4.1 Hämodynamische Parameter	44
2.4.2 Blutgasanalysen	46
2.4.3 Urinproben	48
<b>2.5 Versuchsprotokoll</b>	<b>48</b>
2.5.1 Versuchsdurchführung	48
2.5.2 Gruppeneinteilung	49
<b>2.6 Statistische Auswertung</b>	<b>52</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>53</b>
3.1 Effekte der Endotoxininfusion	53
3.1.1 Allgemeine Reaktion	53
3.1.2 Systemische Hämodynamik	53
3.1.3 Pulmonale Hämodynamik	53
3.1.4 Globale Sauerstoffversorgung	54
3.1.5 Säure-Basen-Haushalt, arterielle Laktat- und Glukosekonzentration	54
3.1.6 Diurese	54
3.2 Endotoxämische Kontrollgruppe	54
3.3 Endotoxämische Interventionsgruppe	54
3.3.1 Systemische Hämodynamik	55
3.3.2 Pulmonale Hämodynamik	55
3.3.3 Globale Sauerstoffversorgung	55
3.3.4 Säure-Basen-Haushalt, arterielle Laktat- und Glukosekonzentration	55
3.3.5 Diurese	55
<b>4. Diskussion</b>	<b>67</b>
4.1 Die chronische Endotoxinämie im Schaf	67

4.1.1 Modell der hyperdynamen Endotoxinämie	67
4.1.2 Effekte der Endotoxinämie auf die Versuchstiere	69
4.1.2.1 Systemische und pulmonale Hämodynamik	69
4.1.2.2 Globaler Sauerstofftransport	70
4.1.2.3 Säure-Basen-Status, Glukosekonzentration und Diurese	71
4.2 Stellenwert der Inhibition von $K_{ATP}$ -Kanälen in der Sepsis	73
4.2.1 Kenntnisse aus vorherigen experimentellen Untersuchungen	73
4.2.2 Effekte der kontinuierlichen Glipizidinfusion auf die Versuchstiere	74
4.2.2.1 Systemische und pulmonale Hämodynamik	74
4.2.2.2 Globaler Sauerstofftransport	75
4.2.2.3 Säure-Basen-Status, Glukosekonzentration und Diurese	77
4.2.3 Klinischer Stellenwert	78
4.3 Limitierungen der Studie	80
4.3.1 Verwendung eines Tiermodells	80
4.3.2 Mathematische Kopplung von Parametern	81
<b>5. Schlussfolgerungen</b>	<b>83</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>7. Danksagungen</b>	<b>99</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>100</b>
<b>9. Versuchsgenehmigung</b>	<b>101</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ALI	Acute lung injury
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
BE	Base excess
BL	Baseline-Messung
C	Komplement-Faktor
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
cAMP	Cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CCT	Craniale Computertomographie
cGMP	Cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat
CHAOS	Cardiovascular compromise, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction, suppression of the immune system
CI	Cardiac index
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
CVP	Central venous pressure
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
DO <sub>2crit</sub>	Kritisches Sauerstoffangebot
DO <sub>2l</sub>	Sauerstoffangebotsindex

---

EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
EEG	Elektroencephalogramm
ETX	Messung nach 16 Stunden Endotoxinämie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Glc	Glukosekonzentration
GLUT-2	Glukosetransport-Protein 2
Hb	Hämoglobinkonzentration
HCO <sub>3</sub>	Hydrogencarbonatkonzentration
HR	Heart rate
HZV	Herzzeitvolumen
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
Ig	Immunglobulin
IgGAM	Immunglobulin M-angereicherte Immunglobuline
IL	Interleukin
Indices	a = arteriell, cv = zentralvenös, v = gemischtvenös
iNOS	Induzierbare Stickmonoxid-Synthase
INR	International normalized ratio
K <sup>+</sup>	Kalium
K <sub>ATP</sub> -Kanäle	Adenosintriphosphat-sensitive Kalium-Kanäle
K <sub>Ca</sub> -Kanäle	Calcium-aktivierte Kalium-Kanäle
KG	Körpergewicht
K <sub>IR</sub> -Kanäle	Inward rectifier-Kalium-Kanäle
KOF	Körperoberfläche
K <sub>V</sub> -Kanäle	Spannungsgesteuerte Kalium-Kanäle
Lac	Laktatkonzentration
LBP	Lipopolysaccharid-Bindeprotein
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid
LVSWI	Left ventricular stroke work index

---

MAP	Mean arterial pressure
MARS	Mixed antagonistic response syndrome
mCD	Membrangebundener CD-Rezeptor
MLCK	Myosin light chain kinase
MLCP	Myosin light chain phosphatase
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
MOV	Multiorganversagen
MPAP	Mean pulmonary arterial pressure
Na <sup>+</sup>	Natrium
NFκB	Nuclear factor kappa B
NO	Sickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
O <sub>2</sub> -ER	Sauerstoffextraktionsrate
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAOP	Pulmonary arterial occlusion pressure
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PDH	Pyruvatdehydrogenase
PEEP	Positive endexpiratory pressure
pH	Potentia hydrogenii
PiCCO	Pulse contour cardiac output
PIRO	Predisposing condition, infection, host response, organ dysfunction
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PTT	Partial thromboplastin time
PVR	Pulmonary vascular resistance
PVRI	Pulmonary vascular resistance index
R <sub>1/2</sub>	Rest 1/2
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rhAPC	Rekombinantes aktiviertes Protein C

---

RVSWI	Right ventricular stroke work index
SAP	Systolic arterial pressure
SCCM	Society of Critical Care Medicine
sCD	Löslicher (soluble) CD-Rezeptor
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of the mean
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SUR	Sulfonylurea receptor
SVI	Stroke volume index
SVR	Systemic vascular resistance
SVRI	Systemic vascular resistance index
TGF-β	Transforming growth factor-β
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TNM	Tumor, Nodus, Metastase (Tumor-Staging-Score)
V <sub>1/2</sub> -Rezeptor	Vasopressin-Rezeptor 1/ 2
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch
VO <sub>2</sub> I	Sauerstoffverbrauchsindex
z. B.	Zum Beispiel
ZTE	Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung

## Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1.1	Unterteilung von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock	3
Tabelle 1.2	Diagnosekriterien der Sepsis bei nachgewiesener oder vermuteter Infektion	4
Tabelle 1.3	Basiselemente der PIRO-Klassifikation	6
Tabelle 1.4	Die fünf Grundpfeiler des septischen Prozesses	12
Tabelle 1.5	Diagnostische Kriterien des Multiorganversagens	16
Tabelle 1.6	Subtypen der K <sup>+</sup> -Kanäle in der glatten Gefäßmuskulatur	19
Tabelle 2.1	Verwendete Medikamente	38
Tabelle 2.2	Verwendete Geräte und Medizinprodukte	39
Tabelle 2.3	Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik	46
Tabelle 2.4	Parameter der Blutgasanalyse	47
Tabelle 2.5	Parameter der globalen Sauerstoffversorgung	47
Tabelle 2.6	Versuchsprotokoll	51
Tabelle 3.1	Parameter der systemischen Hämodynamik	56
Tabelle 3.2	Parameter der pulmonalen Hämodynamik	56
Tabelle 3.3	Parameter der globalen Sauerstoffversorgung	57
Tabelle 3.4	Parameter des Säure-Basen-Haushaltes, Laktatkonzentration, Glukosekonzentration und Körperkerntemperatur	58

## Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1.1	Zusammenhang zwischen Infektion, Sepsis und SIRS	2
Abbildung 1.2	Sepsisstadien nach Bone	7
Abbildung 1.3	Einfluss von LPS auf die Aktivierung von Entzündungsmediatoren und des Gerinnungssystems	14
Abbildung 1.4	Strukturformeln ausgewählter Sulfonylharnstoffderivate	31
Abbildung 1.5	Vereinfachtes Schema der glukoseinduzierten Insulinsekretion	32
Abbildung 1.6	Schematische Darstellung der sepsisinduzierten Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen durch Aktivierung ATP-abhängiger Kalium-Kanäle und der Inhibition durch Sulfonylharnstoffe	34
Abbildung 2.1	Schleusenset	41
Abbildung 2.2	Anlage der Schleuse in Seldinger-Technik	41
Abbildung 2.3	Spezifische Druckkurve des Pulmonalarterienkatheters während des Einschwemmens	42
Abbildung 2.4	Arterienset und Anlage des arteriellen Katheters	43
Abbildung 2.5	Blasenkatheterset und Anlage des transurethralen Katheters	43
Abbildung 3.1	Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes und des systemvaskulären Widerstandsindex	59
Abbildung 3.2	Veränderungen der Herzfrequenz und des Herzindex	60
Abbildung 3.3	Veränderungen des mittleren pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonavaskulären Widerstandsindex	61
Abbildung 3.4	Veränderungen der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung und des Sauerstoffangebotsindex	62
Abbildung 3.5	Veränderungen des Sauerstoffverbrauchsindex und der Sauerstoffextraktionsrate	63

---

Abbildung 3.6	Veränderungen der arteriellen Laktatkonzentration und des arteriellen Base-Excess	64
Abbildung 3.7	Veränderungen der Diurese	65
Abbildung 3.8	Veränderungen der Glukosekonzentration	66
Abbildung 4.1	Graphische Darstellung der oxygen-supply-dependency unterhalb des kritischen Sauerstoffangebotes bei septischen und gesunden Patienten	76

# 1. Einleitung

## 1.1 Sepsis

### 1.1.1 Geschichte und Definition

Im Laufe der Jahrtausende hat die Beschreibung und Definition der Sepsis einige Variationen und Veränderungen erfahren. Schon Hippokrates war 400 v. Chr. die Sepsis bekannt als eine oft tödlich endende Krankheit, die 7-14 Tage nach einer Verwundung mit Fieber beginnt, „das verursacht wird durch eine Materie, die fault“. Boerhaave postulierte im Jahre 1751, dass die Sepsis durch schädliche Substanzen aus der Luft verursacht würde. Semmelweis, ein Gynäkologe in einem Wiener Krankenhaus, machte um 1847 die Beobachtung, dass durch Einführung der Händewaschung in einer Chlorkalklösung vor der gynäkologischen Untersuchung die vormals hohe Mortalitätsrate des Kindbettfiebers von 18 % auf 2,5 % gesenkt werden konnte [107].

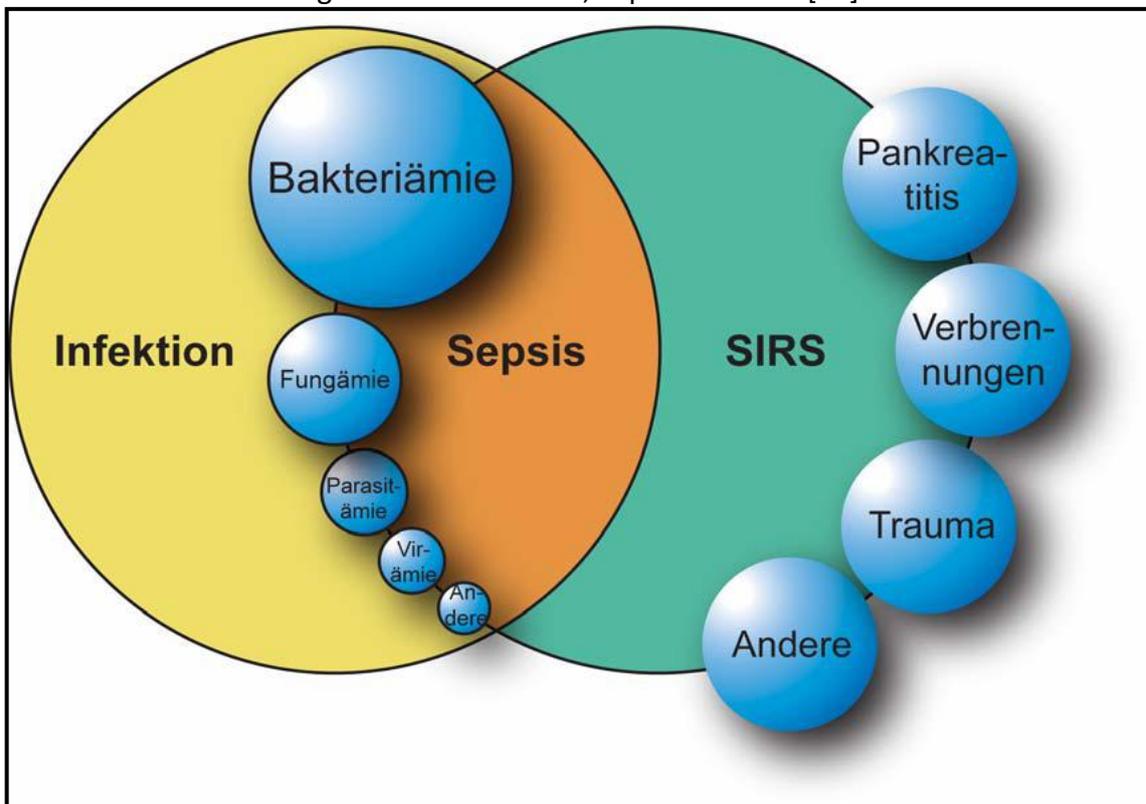
Louis Pasteur trug Mitte des 19. Jahrhunderts durch die Entdeckung von Bakterien, die, wie er vermutete, Krankheiten auslösen, entscheidend zu neuen Denkansätzen bei. Schottmüller legte 1914 den Grundstein für die moderne Sepsisdefinition: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb eines Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ [165]. Im Jahre 1928 erkannte Schwartzmann, dass neben den Bakterien auch deren Toxine, sogenannte Endotoxine, eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis spielen können [169]. Siegel weitete 1987 die Ursachen der Sepsis auch auf andere Mikroorganismen bzw. deren Bestandteile und Toxine aus [175]. Das „Sepsis Syndrome“ nach der Definition von Bone und Mitarbeitern aus dem Jahre 1989 machte weiterhin eine infektiöse Quelle als Krankheitsursache verantwortlich [24, 25]. Heutzutage ist bekannt, dass der Organismus sowohl auf infektiöse als auch auf nicht-infektiöse Reize mit einer systemischen, das heißt lokal

nicht abgrenzbaren, Entzündungsreaktion reagieren kann. Ist als auslösender Stimulus eine Infektion, das heißt Mikroorganismen oder deren Toxine, nachgewiesen, so spricht man von einer Sepsis.

Zur einheitlichen Definition und zur Standardisierung von Diagnostik und Therapie der Sepsis fand im Jahre 1991 in Nordamerika eine Konsensuskonferenz der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) und des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) statt [2]. In dieser Konferenz wurden die im Folgenden beschriebenen Begriffe definiert.

Bei einem „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) liegt keine Infektion als Ursache vor. Etwaige Auslöser können Polytraumen, Pankreatitiden, Intoxikationen, hämorrhagischer Schock oder Verbrennungen sein. Zur Diagnosestellung müssen zwei der sogenannten SIRS-Kriterien erfüllt sein (Tabelle 1.1). Demgegenüber ist die „Sepsis“ als ein infektionsbedingtes SIRS definiert (Abbildung 1.1).

**Abb. 1.1** Zusammenhang zwischen Infektion, Sepsis und SIRS [27]



**Legende:** SIRS = systemic inflammatory response syndrome

**Tabelle 1.1** Unterteilung von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock [2]

	Kriterien zur Unterscheidung
<b>SIRS (mindestens 2 Kriterien)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzfrequenz &gt; 90 min<sup>-1</sup></li> <li>• Körperkerntemperatur &lt; 36 °C oder &gt; 38 °C</li> <li>• Leukozytenzahl &lt; 4000 µl<sup>-1</sup> oder &gt; 12000 µl<sup>-1</sup> oder ≥ 10% unreife neutrophile Granulozyten im Differenzialblutbild</li> <li>• Atemfrequenz &gt; 20 min<sup>-1</sup> oder ein p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg</li> </ul>
<b>Sepsis</b>	Auslösender Stimulus ist eine Infektion (Mikroorganismen oder deren Toxine)
<b>Schwere Sepsis („severe sepsis“)</b>	Sepsis mit simultaner Organdysfunktion, Hypoperfusion oder arterieller Hypotension
<b>Septischer Schock („septic shock“)</b>	Persistierende Hypotension SAP < 90 mmHg trotz Volumensubstitution oder Einsatz vasoaktiver Substanzen zur Anhebung des MAP auf mindestens 60 mmHg

**Legende:** SAP = systolic arterial pressure, MAP = mean arterial pressure

Durch ein Fortschreiten der Erkrankung kann eine schwere Sepsis („severe sepsis“) entstehen, die zusätzlich mit dem Auftreten einer Organdysfunktion, einer Hypoperfusion oder einer sepsisinduzierten arteriellen Hypotension einhergeht. Als Hypoperfusionszeichen gelten eine Laktaterhöhung um das 1,5fache des oberen Referenzwertes, eine metabolische Azidose, eine Oligurie (Ausscheidung < 0,5 ml·kg KG<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> über zwei Stunden trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution) oder eine akut aufgetretene Enzephalopathie. Die Definition der sepsisinduzierten Hypotension umfasst einen dauerhaften systolischen Blutdruck unter 90 mmHg oder einen Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 40 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert.

Bei persistierender Hypotension trotz adäquater Volumensubstitution oder Einsatz vasoaktiver Substanzen zur Steigerung des mittleren arteriellen Blutdruckes auf mindestens 60 mmHg spricht man vom septischen Schock („septic shock“) (Tabelle 1.1). In Tabelle 1.2 sind erweiterte Diagnosekriterien der Sepsis aufgeführt.

Eine Bakteriämie wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz definiert als die Anwesenheit lebensfähiger Bakterien in der Blutbahn. Analog dazu sind die Begriffe Virämie, Fungämie und Parasitämie zu verstehen.

**Tabelle 1.2** Diagnosekriterien der Sepsis bei nachgewiesener oder vermuteter Infektion [109]

<b>Diagnosekriterien der Sepsis bei Erwachsenen (für Kinder und Neugeborene gelten andere Referenzwerte)</b>
<b>Allgemeine Parameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (Körperkerntemperatur &gt; 38 °C)</li> <li>• Hypothermie (Körperkerntemperatur &lt; 36 °C)</li> <li>• Herzfrequenz &gt; 90 min<sup>-1</sup></li> <li>• Tachypnoe &gt; 20 min<sup>-1</sup></li> <li>• Signifikantes Ödem oder positive Flüssigkeitsbilanz (&gt; 20 ml·kg KG<sup>-1</sup>)</li> <li>• Hyperglykämie (Blutzucker &gt; 120 mg·dl<sup>-1</sup>) bei negativer Diabetesanamnese</li> </ul>
<b>Entzündungsparameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozytose (Leukozytenzahl &gt; 12000·µl<sup>-1</sup>)</li> <li>• Leukopenie (Leukozytenzahl &lt; 4000·µl<sup>-1</sup>)</li> <li>• ≥ 10% unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild</li> <li>• C-reaktives Protein &gt; 2 SD oberhalb der Norm</li> <li>• Procalcitonin &gt; 2 SD oberhalb der Norm</li> </ul>
<b>Hämodynamische Parameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypotension (SAP &lt; 90 mmHg oder MAP &lt; 60 mmHg oder Abfall des SAP um &gt; 40 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert)</li> <li>• S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> &gt; 70 %</li> <li>• Cardiac index &gt; 3,5 l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup></li> </ul>
<b>Parameter der Organdysfunktion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypoxämie (p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> &lt; 75 mmHg) bei Raumluft</li> <li>• Akute Oligurie (Urinausscheidung &lt; 0,5 ml·kg KG<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)</li> <li>• Kreatininanstieg &gt; 0,5 mg·dl<sup>-1</sup> oder &gt; 2 SD oberhalb der Norm</li> <li>• Gerinnungsstörung (INR &lt; 1,5 oder PTT &gt; 60 sec)</li> <li>• Ileus</li> <li>• Akute Enzephalopathie</li> <li>• Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl &lt; 100000·µl<sup>-1</sup>)</li> </ul>
<b>Parameter der Gewebepfusion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperlaktatämie &gt; 1,5 SD oberhalb der Norm</li> <li>• Verlängerte kapilläre Füllungszeit bzw. marmorierte Haut</li> </ul>

**Legende:** SD = standard deviation, SAP = systolic arterial pressure, MAP = mean arterial pressure, S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> = venöse Sauerstoffsättigung, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck, INR = international normalized ratio, PTT = partial thromboplastin time

Eine häufige Komplikation, insbesondere mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung, ist das gleichzeitige oder sequentielle Versagen oder die schwere Dysfunktion einzelner oder mehrerer Organsysteme. Die Lunge, die Niere, aber auch der Gastrointestinaltrakt und die Leber sind besonders häufig hiervon betroffen [38]. Liegt den Dysfunktionen einzelner oder mehrerer Organsysteme eine systemische

Entzündungsreaktion zu Grunde, so spricht man vom „multiple organ dysfunction syndrome“ (MODS) oder bei Vorliegen ausgeprägter Störungen vom „Multiorganversagen“ (MOV).

Im klinischen Alltag erwies sich die im Jahre 1991 festgelegte Einteilung als nicht ausreichend spezifisch, da ein Großteil der auf Intensivstationen versorgten Patienten mindestens zwei der SIRS-Kriterien aufweisen. Um eine detailliertere und verlässlichere Schweregradeinteilung zu erhalten, wurde im Jahre 2001 auf einer zweiten Konsensuskonferenz das „PIRO-Konzept“ (**p**redisposing conditions, **i**nfection, **h**ost response, **o**rgan dysfunction) als Erweiterung der bereits vorhandenen Klassifikation erarbeitet (Tabelle 1.3) [109]. Hierbei wird, analog zum TNM-System (**T**umor, **N**odus, **M**etastase), unter Einbeziehung der Vorerkrankungen des Patienten, der Art und des Ausmaßes des auslösenden Ereignisses, der Wirtsantwort des Patienten und der vorliegenden Organdysfunktion ein Staging vorgenommen. Auf diese Weise soll dem klinisch verschiedengestaltigen Bild der Sepsis Rechnung getragen werden und das für jeden Patienten individuell aussichtsreichste Therapiekonzept ermittelt werden [109].

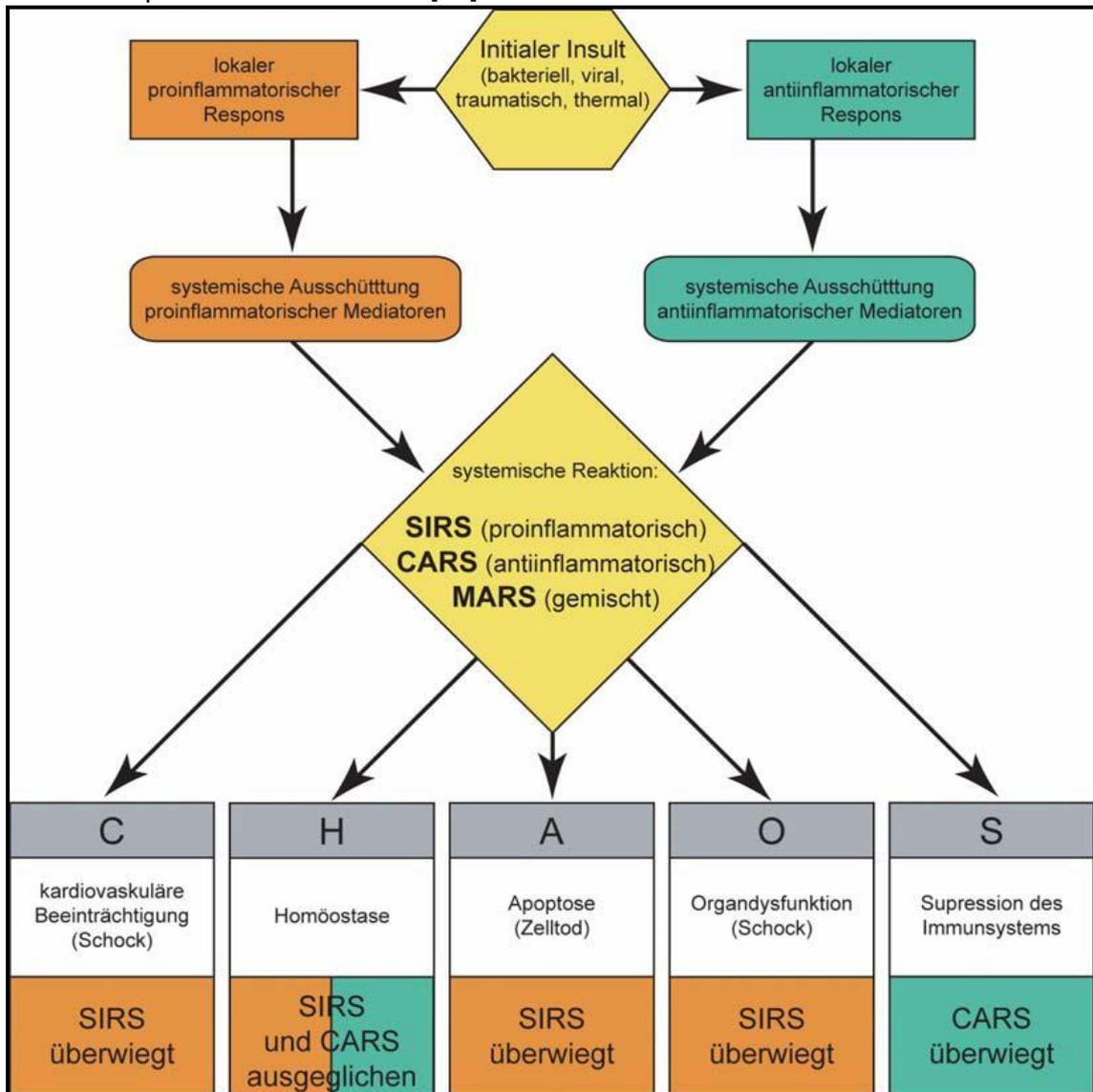
**Tabelle 1.3** Basiselemente der PIRO-Klassifikation [135]

<b>Basiselemente der PIRO-Klassifikation</b>		
<b>P</b>	<b>Prädisponierende Faktoren</b>	<p>ANGEBOREN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetische Polymorphismen</li> <li>• Gen-Defekte, der an der Immunantwort beteiligten Gene</li> <li>• Gerinnungssystem</li> <li>• Komplementrezeptoren</li> <li>• Intrazelluläre Signaltransduktion</li> </ul> <p>ERWORBEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbrennungen</li> <li>• Traumen</li> <li>• Erworbene Immundefizienz</li> </ul>
<b>I</b>	<b>Infektion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalisation</li> <li>• Quantität</li> <li>• Intrinsische Virulenz</li> <li>• Lokale versus systemische Infektion</li> </ul>
<b>R</b>	<b>Antwort (Response)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Antworten des Körpers auf Grund von Hyperreagibilität versus Hyporeagibilität-Immunsuppression</li> </ul> <p>ANTWORTMODIFIZIERENDE FAKTOREN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol</li> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ernährungszustand</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Andere Komorbiditäten</li> <li>• Physiologischer Status des Patienten</li> </ul>
<b>O</b>	<b>Organdysfunktion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl, Schwere und Struktur der Organdysfunktion</li> <li>• Primäre versus sekundäre Organschädigung</li> <li>• Vorbestehende Organschädigung versus sepsisverursachte Organschädigung</li> </ul>

Weiterhin wurden von Roger Bone die Bezeichnungen „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ (CARS) und „mixed antagonistic response syndrome“ (MARS) geprägt. CARS berücksichtigt eine antientzündliche Gegenreaktion, die im Rahmen eines SIRS oder einer Sepsis die überschießende proinflammatorische Immunantwort verhindern soll. Findet ein Wechsel zwischen pro- und antiinflammatorischer Immunreaktion im zeitlichen Verlauf statt, so wird dies als MARS bezeichnet.

Die aus dieser Kaskade möglichen resultierenden Endzustände werden von Bone als „cardiovascular compromise, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction und suppression of the immune system“ (CHAOS) bezeichnet (Abbildung 1.2) [28].

**Abb. 1.2** Sepsisstadien nach Bone [28]



**Legende:** SIRS = systemic inflammatory response syndrome, CARS = compensatory anti-inflammatory response syndrome, MARS = mixed antagonistic response syndrome

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Sepsis und schwere Sepsis stellen weltweit ein ernstzunehmendes Problem dar. Sie sind weiterhin die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen [8, 138]. Die Letalitätsrate hat sich auch durch immense Fortschritte im technischen Bereich, die Entwicklung hochpotenter und spezifischer Antibiotika und ständig verbesserte supportive Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren kaum verändert [208, 213].

Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie des „Kompetenznetzwerks Sepsis“ (SepNet) wurden 2005 erstmalig valide, epidemiologische Daten der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland erhoben [36]. In die Auswertung der Studie wurden 3877 Patienten auf Intensivstationen eingeschlossen, wovon bei 34,7 % der Patienten eine Infektion nachzuweisen war, bei 12 % eine Sepsis und bei 11 % eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock. Die Inzidenz für eine Sepsis sowie für eine schwere Sepsis oder septischen Schock beträgt jeweils 1,1 pro 1000 Einwohner und Jahr. Die 90-Tage-Mortalität der Sepsis liegt bei etwa 20 %, bei schwerer Sepsis oder septischem Schock bei 54 %.

In den USA liegt die Inzidenz der schweren Sepsis bei 3 pro 1000 Einwohner und Jahr [9], in Australien bei 2 pro 1000 Einwohner und Jahr [180]. Für die Niederlande wird nach einer Studie aus dem Jahre 2004 eine Inzidenz der schweren Sepsis von 0,5 pro 1000 Einwohner und Jahr [193] genannt, für Frankreich von 0,9 pro 1000 Einwohner und Jahr [35]. Studien belegen eine Zunahme der Inzidenz um bis zu 8,7 % jährlich [9, 116], wobei der Anteil der schweren Krankheitsformen ebenfalls steigt [47].

Eine Vielzahl von Faktoren sind für die ansteigende Inzidenz der verschiedenen Stadien der Sepsis verantwortlich. Hierzu zählt eine veränderte Bevölkerungsstruktur mit zunehmend älteren und multimorbiden Menschen, die durch die Fortschritte im Bereich der Intensivmedizin und Technik profitieren und zugleich eine Risikogruppe in Bezug auf septische Krankheitsbilder darstellen [1]. Ein weiteres wachsendes Risikokollektiv in Bezug auf diese Erkrankung sind Menschen mit eingeschränkter Funktion des Immunsystems, z. B. bei der Einnahme zytotoxischer Pharmaka, AIDS, Alkoholismus, Diabetes oder Malignomen. Ebenso begünstigt die zunehmende Anzahl

multiresistenter Mikroorganismen das Auftreten einer Sepsis [172]. In den letzten Jahrzehnten zeigte sich ein Wandel des Erregerspektrums von ehemals vorwiegend gramnegativen Bakterien zu aktuell zunehmend grampositiven Bakterien als Sepsisauslöser. Pilzinfektionen als Quelle der Sepsis spielen verglichen mit bakteriellen Infektionen eine untergeordnete Rolle, die Inzidenz ist jedoch ebenfalls steigend. Eine viral oder parasitär bedingte Sepsis ist selten [8, 116].

Die in Deutschland jährlich verursachten Kosten für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis belaufen sich auf etwa 1,77 Milliarden Euro. Dies entspricht pro Patient mit schwerer Sepsis einem finanziellen Aufwand von circa 23000 Euro für die intensivmedizinische Therapie [36].

Zur Abschätzung des Verlaufes sind sowohl der Infektionsort als auch die Anzahl der Organe mit Funktionseinschränkung oder -verlust bedeutend. Die Infektionsquelle ist am häufigsten im Bereich der Atemwege zu finden. Der Gastrointestinaltrakt und der Urogenitaltrakt folgen als weitere mögliche Infektionsquellen [17, 200].

Prognostisch wichtig sind neben dem Schweregrad der septischen Erkrankung auch das Patientenalter und die individuellen Komorbiditäten sowie deren Ausprägung (Tabelle 1.3). Liegt ein SIRS vor, konnte laut einer Studie kein unmittelbarer Rückschluss auf die zu erwartende Letalität gezogen werden [127]. Bei einer zunehmenden Anzahl vorliegender Diagnosekriterien eines SIRS und fortgeschrittenen Krankheitsstadien, ist jedoch ein Anstieg der Letalität zu beobachten. Es wird eine Letalität von 7 % bei zwei vorhandenen Kriterien bis hin zu einer Letalität von 16 % beim Vorliegen einer Sepsis, 20 % bei schwerer Sepsis und 46 % beim septischen Schock [147]. Je mehr und je länger Organsysteme im Rahmen eines MOV betroffen sind, desto höher ist die daraus resultierende Letalität [96].

### **1.1.3 Pathophysiologie**

Die pathophysiologischen Veränderungen der Sepsis sind Gegenstand zahlreicher aktueller Forschungsarbeiten, um die äußerst komplexe Entstehung dieses Krankheitsbildes exakt zu erfassen.

#### **1.1.3.1 Entstehung einer Sepsis**

Der Mensch verfügt über verschiedene Abwehrmechanismen, um sich vor pathogenen Mikroorganismen zu schützen, wie z. B. Flimmerepithel im Bereich der Atemwege, Säure-Barriere im Magen, Enzyme in der Tränenflüssigkeit und im Speichel. Neben diesen nicht-immunologischen Abwehrmechanismen besitzt der menschliche Organismus noch eine unspezifische und eine spezifische Immunabwehr.

Werden sämtliche vorhandenen Abwehrmechanismen umgangen oder durchbrochen, kommt es zum Eindringen pathogener Keime in den menschlichen Körper und zu einer zunächst lokal begrenzten Entzündung, die zum „septischen Fokus“ werden kann [167]. Eingebrachte Fremdkörper, wie invasive Beatmungshilfen, Harnblasenkatheter oder intravasale Kanülen können zu katheterassoziierten Infektionen führen, die die häufigste Ursache für nosokomial erworbene Bakteriämien darstellen [117]. Die weitere „Invasion“ wird durch erregerspezifische Virulenzfaktoren begünstigt, die die Erreger für bestimmte Abwehrzellen unkenntlich machen und einen Teil der Immunabwehr ausschalten können. Daraus folgen die Etablierung, Ausbreitung und Vermehrung eines Erregers. Bakterielle Abbauprodukte, wie z. B. Lipopolysaccharide (LPS), lösen eine ausgeprägte Entzündungsreaktion aus, die durch die Produktion von Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 1 (IL-1) durch Makrophagen und Monozyten gekennzeichnet ist. Die Zytokine besitzen eine zytotoxische Eigenschaft (direkte Schädigung) und amplifizieren zusätzlich durch Aktivierung anderer Immunzellen die Entzündungsreaktion (indirekte Schädigung). Dazu zählt die gesteigerte Bildung von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen mit erhöhter Gefäßpermeabilität, um die Granulozyten schneller an den Infektionsherd wandern zu lassen. Außerdem werden das Komplement-, Kinin- und Gerinnungssystem aktiviert [69, 154]. Dies führt über weitere Mediatoren zu einer zusätzlichen Permeabilitätserhöhung mit Ödembildung und Hypotonie bis hin zum Schock, sowie

durch überschießende Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität zu Mikrothromben und Blutungen mit der Gefahr einer „disseminierten intravasalen Gerinnung“ (DIG). Das aktivierte Komplementsystem unterhält die Aktivierung von Entzündungszellen (Faktor C3b), induziert die Mastzelldegranulation mit folgender Steigerung der Gefäßpermeabilität, Ödembildung und Hypotonie (Faktor C3a und C5a), hat chemotaktische Effekte auf Phagozyten und natürliche Killerzellen (Faktor C5a) und erzeugt über einen bioaktiven Membranangriffskomplex (Faktor C5b -9) eine lytische Wirkung durch Porenbildung an der Zellmembran der Zielzelle [154]. Die durch die Lyse freigesetzten Zellinhalte können allerdings zu einer erneuten Gewebeschädigung führen. Die beschriebene Phase wird auch als „Mediatorexplosion“ bezeichnet [167]. Die Mediatoren haben teilweise synergistische und teilweise antagonistische „zellschädigende Effekte“. Auf drei verschiedenen Wegen kann es zur Schädigung der Endothel- und Organzellen kommen:

1. Direkte strukturelle und funktionelle Zell- und Gewebeschäden durch zytotoxische Mediatoren wie Proteasen und Thromboxane.
2. Endotoxisch-hypoxische Zellschädigung durch Bildung freier Sauerstoffradikale oder Stickstoffmonoxid (NO) durch bakterielle Endotoxine.
3. Ischämisch-hypoxische Zellschädigung als Folge einer Mikro- und Makrozirkulationsstörung [154].

Die Summe der beschriebenen zellschädigenden Effekte kann zur Entwicklung von „MODS und MOV“ führen [167]. In Tabelle 1.4 sind die fünf Hauptkomponenten für die Entstehung einer Sepsis zusammengefasst.

**Tab. 1.4** Die fünf Grundpfeiler des septischen Prozesses, modifiziert nach [167]

<b>Die fünf Grundpfeiler des septischen Prozesses</b>	
<b>Septischer Fokus</b>	Infektionsherd/ Infektionsquelle
<b>Invasion</b>	Invasion pathogener Keim und toxischer Keimprodukte
<b>Mediatorexplosion</b>	Bildung und Aktivierung von Mediatoren
<b>Zellschädigung</b>	Zellfunktionsstörungen und morphologische Destruktion von Zellmembranen und Zellstrukturen und/ oder Auslösung von Apoptose als Grundlage der Organschädigungen
<b>Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen</b>	Multiorgandysfunktion/ -insuffizienz als Ausdruck der Zellschädigung; Multiorganversagen als Endpunkt

Neben der durch TNF- $\alpha$ , IL-1, Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-12 und IL-18 ausgelösten proinflammatorischen Immunreaktion, die sich klinisch als SIRS äußert, existiert auch eine antiinflammatorische Gegenreaktion, vermittelt durch Mediatoren wie IL-4, IL-10, IL-13, Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) und transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Eine überschießende proinflammatorische Immunantwort soll damit verhindert werden (Abbildung 1.2) [29].

### 1.1.3.2 Erregerspektrum und Infektionsquellen

Das Erregerspektrum einer Sepsis kann neben Bakterien und Viren auch Pilze und Parasiten umfassen [38]. Die bakterielle Genese ist die häufigste und es wird zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien als Auslöser unterschieden. Bei den grampositiven Erregern ist es vorwiegend die Produktion und Sekretion von Peptidoglykanen (Exotoxine) für die Sepsisentstehung von Bedeutung. Gramnegative Bakterien setzen LPS frei, was die Sepsiskaskade anstoßen und in der Folge das klinische Bild einer Sepsis hervorrufen kann. Diese bakteriellen Abbauprodukte werden auch als Endotoxine bezeichnet [38, 154].

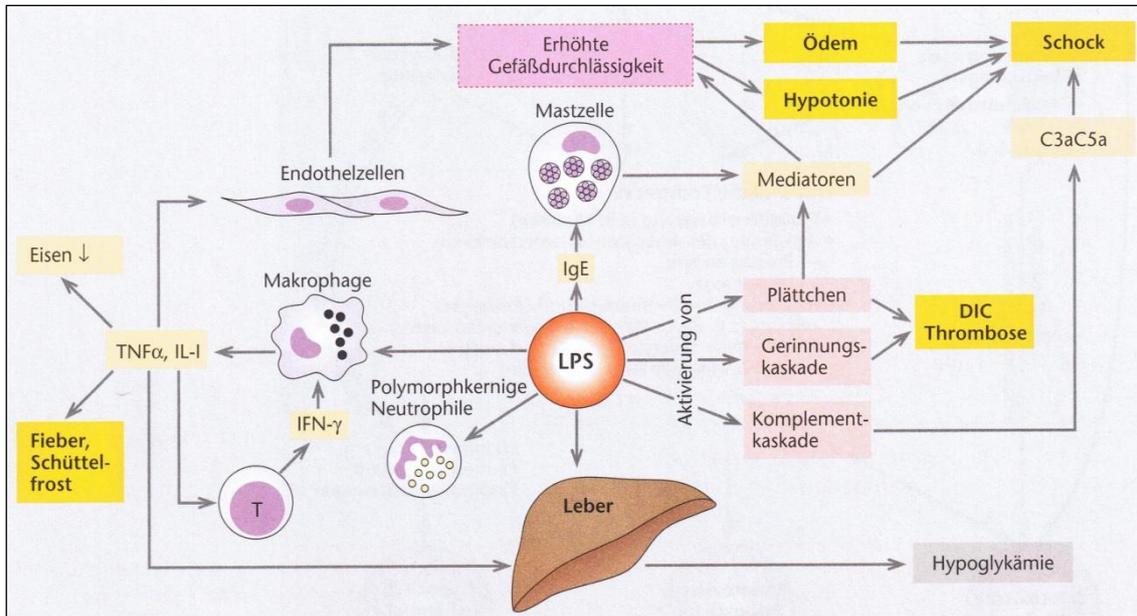
Die häufigste Infektionsquelle einer Sepsis ist laut einer Studie aus 2004 der Respirationstrakt mit 50,3 %. Abdominale Infektionen und hämatologische Infektionen folgen mit 19,3 % und 10,1 %. Zu 7,6 % ist eine Sepsis dermatologisch bedingt und zu 5,9 % urologisch. Eine katheterassoziierte Sepsis findet man in 3,2 % der Fälle [52].

### 1.1.3.3 Rolle des Endotoxins

Als Bestandteil der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien stellen Endotoxine als Hauptmediator den Beginn der Sepsiskaskade dar [177] und können das klinische Bild einer Sepsis erzeugen [14]. Das LPS wird als bakterielles Abbauprodukt in die Blutbahn freigesetzt, z. B. durch unspezifische oder spezifische Abwehrmechanismen, aber auch durch antibiotikainduzierten Zerfall [194].

Das freie LPS bindet mit einer hohen Affinität an das LPS-Bindeprotein (LBP), welches in der Leber als Akut-Phase-Protein synthetisiert wird [166]. Der neu entstandene LPS-LBP-Komplex bindet an zellständige CD<sub>14</sub>-Rezeptoren (mCD<sub>14</sub>), Oberflächenrezeptoren von Makrophagen und Monozyten, und sendet ein Signal durch den transmembranösen Toll-like-Rezeptor 4. Dies führt in der Folge zur Aktivierung von nuclear factor kappa B (NFκB), einem Transkriptionsfaktor, der über weitere Zwischenschritte eine Zunahme der Synthese proinflammatorischer Zytokine hervorruft [6]. CD<sub>14</sub>-Rezeptoren liegen auch in gelöster Form im Blut vor als sCD<sub>14</sub>-Rezeptoren [58]. Nach Bindung des LPS-LBP-Komplexes an den sCD<sub>14</sub>-Rezeptor erfolgt eine Bindung an sCD<sub>14</sub>-Rezeptor-tragende Zellen, zum Beispiel Endothelzellen, die dadurch aktiviert und gegenüber LPS sensibel werden [69, 82]. Abbildung 1.3 zeigt die Endotoxin vermittelten Einflüsse im Rahmen der Sepsis. Ist das LBP in der genetischen Anlage nicht vorhanden, so konnte in einer Studie mit Mäusen gezeigt werden, dass eine ausgeprägte Resistenz gegenüber LPS vorliegt und keine schädliche Wirkung erreicht wird [87].

**Abb. 1.3** Einfluss von LPS auf die Aktivierung von Entzündungsmediatoren und des Gerinnungssystems [154]



**Legende:** LPS = Lipopolysaccharid, DIC = disseminated intravascular coagulation, IFN- $\gamma$  = Interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , IgE = Immunglobulin E

### 1.1.4 Diagnostik

Die Sepsis stellt ein Krankheitsbild dar, welches auf Grund der Erkrankungsschwere und der hohen Letalität eine frühzeitige Diagnosestellung und einen raschen Beginn der therapeutischen Maßnahmen erfordert. Die Diagnose wird durch teilweise unspezifische Kriterien erschwert (siehe Kapitel 1.1.1, Tabelle 1.1), so dass derzeit intensive Forschungsbemühungen bestehen, spezifischere Parameter zur frühen Diagnosestellung zu finden.

Neben dem klinischen Bild mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Tachykardie, Tachypnoe, Fieber und Schüttelfrost oder Hypothermie existieren auch laborchemische Parameter, die auf eine Sepsis hindeuten können, wie eine Leukozytose oder Leukopenie (Tabelle 1.1 und 1.2) [167]. Auch das C-reaktive Protein (CRP) ist als Akut-Phase-Protein ein Marker für eine Aktivierung des Immunsystems, jedoch ebenfalls nicht spezifisch.

Ein Parameter mit höherer Spezifität und Sensitivität zur Erkennung einer Sepsis ist das Procalcitonin (PCT). Unter physiologischen Bedingungen liegt PCT, als Propeptid von Calcitonin, in nur sehr geringer Konzentration im Plasma vor (Normwert  $< 0,1 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ )

[150]. Ein Anstieg bis zu  $1,5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  kann aus einer lokalen oder viralen Infektion resultieren. Werte über  $2,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  sind bereits im Frühstadium der Sepsis typisch und steigen je nach Ausprägung der Erkrankung bis über  $30 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  bei schwerer Sepsis oder septischem Schock [7]. PCT ist auf Grund des frühzeitigen Anstieges und der Korrelation mit der Schwere der Erkrankung aktuell der verlässlichste Sepsisparameter [150]. Durch Verlaufsbestimmungen kann PCT auch als prognostischer Marker dienen [150].

Um die hämodynamischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis überwachen zu können, kommen invasive Verfahren wie der Pulmonalarterienkatheter (PAK) zum Einsatz. Bislang konnte jedoch kein mortalitätssenkender Effekt durch den Einsatz des PAK nachgewiesen werden [140]. Auf Grund der mit der Anwendung des PAK verbundenen Risiken sollte sein Einsatz nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen. Alternative und weniger invasive Verfahren stehen mit der Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ( $S_{\text{cvO}_2}$ ), der Echokardiographie und dem PiCCO („**p**ulse **c**ontour **c**ardiac **o**utput“)-System zur Verfügung.

Diagnostisch wertvoll ist eine exakte Flüssigkeitsbilanzierung, da ein Frühsymptom der Sepsis eine nicht durch andere Maßnahmen erklärbare positive Flüssigkeitsbilanz ist. Diese liegt bei dem überwiegenden Teil der Patienten bereits 24 Stunden vor Diagnosestellung vor [38].

Wünschenswert ist ein direkter Erregernachweis durch Blutkulturen, um eine zielgerichtete antibiotische Therapie vornehmen zu können. Dies gelingt jedoch nur bei jedem zweiten bis dritten Patienten [159].

Ein im Verlauf der Erkrankung auftretendes MODS oder MOV mit schweren Schädigungen von mindestens zwei Organsystemen kann mit Hilfe verschiedener diagnostischer Kriterien erkannt werden. Eine Übersicht über die organspezifischen Veränderungen zeigt Tabelle 1.5.

**Tab. 1.5** Diagnostische Kriterien des Multiorganversagens, modifiziert nach [168]

Organ	Diagnostische Kriterien des Multiorganversagens
Lunge	Akutes Lungenversagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxämie (<math>p_aO_2</math> unterhalb der Altersnorm bei Atmung von Raumluft)</li> <li>• Pathologischer radiologischer Befund im Thoraxbild</li> <li>• Maschinelle Beatmung erforderlich</li> </ul>
Herz-Kreislauf - System	Kreislaufschock/ Herzversagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistierende arterielle Hypotension trotz Volumensubstitution</li> <li>• Katecholamingabe erforderlich</li> </ul>
Niere	Akutes Nierenversagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkreatininanstieg <math>&gt; 3 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}</math></li> <li>• Kreatininclearance <math>&lt; 15 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\cdot\text{m}^{-2}</math> trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt</li> <li>• Urinausscheidung <math>&lt; 20 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}</math></li> <li>• Nierenersatzverfahren erforderlich</li> </ul>
Leber	Akutes Leberversagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumbilirubinanstieg <math>&gt; 2 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}</math></li> <li>• Transaminasenerhöhung <math>&gt;</math> zweifaches der Norm</li> </ul>
Gastrointestinaltrakt	Gastrointestinale Stressblutung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoskopische Erosionen oder Ulzera</li> <li>• Bluttransfusionen erforderlich</li> </ul>
Gerinnungssystem	DIC/ Verdünnungsthrombozytopenie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall der Thrombozytenzahl (Thrombopenie oder rascher Abfall um <math>150.000 \text{ mm}^{-3}</math>)</li> <li>• Abfall der Fibrinogenkonzentration (Hypofibrinogenämie oder rascher Abfall um <math>150 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}</math>)</li> <li>• Pathologische plasmatische Gerinnungstests, mindestens zwei (Quick-Wert, PTT, Faktor II, Faktor V, Faktor X)</li> </ul>
Gehirn	Enzephalopathie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologischer Status/ Glasgow-Coma-Scale</li> <li>• CCT/ EEG</li> <li>• Ammoniak</li> </ul>
Stoffwechsel	Hyperglykämie/ Proteolyse/ Lipolyse/ $DO_2$ - und $VO_2$ -Senkung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutzucker</li> <li>• Blutfette</li> <li>• Laktat</li> </ul>

**Legende:**  $p_aO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck, DIC = disseminated intravascular coagulation, PTT = partial thromboplastin time, CCT = craniale Computertomographie, EEG = Elektroencephalogramm,  $DO_2$  = Sauerstoffangebot,  $VO_2$  = Sauerstoffverbrauch

### 1.1.5 Klinik

Die Sepsis geht mit typischen Veränderungen im kardiovaskulären System und im Sauerstoffstoffwechsel einher. Allgemeine klinische Frühzeichen sind eine heiße, trockene und gerötete Haut, Tachykardie, Tachypnoe, Fieber und Schüttelfrost oder selten eine Hypothermie. Im Verlauf treten häufig weitere Veränderungen ein wie eine

kühle, feuchte Haut, Blässe, zunehmende Blutdruckinstabilität mit erhöhtem Volumen- und Katecholaminbedarf, petechiale Einblutungen, typische laborchemische Verschiebungen (Laktaterhöhung, Gerinnungsaktivierung, Transaminasenanstieg, Anstieg des Serumkreatinins, Hyperglykämie) und neurologische Symptome wie Somnolenz oder Unruhe und Verwirrtheit [168].

### **1.1.5.1 Hämodynamische Veränderungen in der Sepsis**

#### **1.1.5.1.1 Makrozirkulation**

Für die Sepsis typisch ist eine hypotensive-hyperdynamie Kreislaufsituation mit erniedrigtem mittleren arteriellen Druck (MAP) und systemvaskulären Widerstand (SVR), erhöhter Herzfrequenz (HR) und einem Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) [139, 151]. Zwei Pathomechanismen liegen diesen Veränderungen hauptsächlich zu Grunde: Zum einen die Eröffnung von arteriovenösen Shunts und eine generalisierte Vasodilatation mit Pooling des Blutes in den Kapazitätsgefäßen. Zum anderen führt die erhöhte Gefäßpermeabilität zu einem Ausstrom von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum. Zusätzlich können Erbrechen, Durchfälle, Schwitzen und Perspiratio insensibilis bei Fieber oder eine geringe orale Flüssigkeitsaufnahme zu weiteren Volumendefiziten führen, so dass insgesamt ein relativer und absoluter Volumenmangel entsteht [23]. Bei nicht ausreichender Volumentherapie führt dieser kombinierte Volumenmangel zu einer Erniedrigung der Vorlastparameter zentraler Venendruck (CVP) und pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP) sowie einer Reduktion des HZV [139]. Trotz aggressiver Volumentherapie wird jedoch häufig keine ausreichende Stabilisierung der systemischen Hämodynamik erreicht.

Neben der exzessiven Vasodilatation ist eine verminderte myokardiale Kontraktilität mit Reduktion der rechts- und linksventrikulären Ejektionsfraktion hierfür mitverantwortlich [67, 197]. Eine Rechtsverschiebung des Frank-Starling-Mechanismus mit Dilatation des linken Ventrikels und erhöhtem enddiastolischen Volumen gegenüber gesunden Patienten stellt einen Kompensationsmechanismus der eingeschränkten Kontraktilität dar. Eine Studie konnte zeigen, dass bei Patienten, die eine Sepsis überlebten, der genannte Mechanismus als kompensatorische Antwort auf

die myokardiale Einschränkung vorhanden war. Die verstorbenen Patienten hingegen wiesen keine Ventrikeldilatation mit Erhöhung des enddiastolischen Volumens auf [38]. Die Ventrikeldilatation war vollständig reversibel und stellte offenbar als Kompensationsmechanismus der sepsisinduzierten kardialen Depression einen Überlebensvorteil dar [137, 138].

Bei Schockformen, wie z. B. dem hämorrhagischen oder kardiogenen Schock, folgt auf den Abfall des HZV und der arteriellen Hypotension eine kompensatorische periphere Vasokonstriktion. Der septische Schock, als eine Unterform und häufigster Auslöser des vasodilatatorischen Schocks, ist hingegen durch eine exzessive Dilatation auf Ebene der Widerstandsgefäße und der Kapazitätsgefäße gekennzeichnet [101]. Ein weiteres Merkmal des vasodilatatorischen septischen Schocks ist eine gesteigerte Resistenz gegenüber Katecholaminen, wodurch eine pharmakologische vasoaktive Therapie deutlich erschwert wird. Eine Erhöhung der endogenen Plasma-Katecholaminspiegel und die Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** (RAAS) führen in der Sepsis, im Gegensatz zu anderen Schockformen, typischerweise zu keinem ausreichenden Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes [16, 101]. Im Folgenden soll auf die drei wesentlichen Pathomechanismen der exzessiven katecholaminrefraktären Vasodilatation in der Sepsis detailliert eingegangen werden.

1. Aktivierung Adenosintriphosphat (ATP)-sensitiver Kalium ( $K^+$ )-Kanäle ( $K_{ATP}$ -Kanäle) in der Plasmamembran der glatten Gefäßmuskulatur
2. Stimulation der induzierbaren Isoform der NO-Synthase (iNOS)
3. Relativer Mangel an Arginin-Vasopressin (AVP)

zu 1. Aktivierung von  $K_{ATP}$ -Kanälen in der Plasmamembran glatter Gefäßmuskulatur

$K^+$ -Kanäle sind maßgeblich an der Regulation des Membranpotentials beteiligt und folglich an der Aufrechterhaltung des Gefäßmuskeltonus. Ist der periphere Gefäßmuskeltonus in der arteriellen Endstrombahn zu niedrig, kommt es zu einer peripheren Vasodilatation mit konsekutivem Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes. Im physiologischen Zustand sind die  $K^+$ -Kanäle zum größten Teil

geschlossen [101]. Es kann grundsätzlich eine Einteilung der  $K^+$ -Kanäle in vier verschiedene Subtypen vorgenommen werden, die in Tabelle 1.6 dargestellt ist.

**Tab. 1.6** Subtypen der  $K^+$ -Kanäle in der glatten Gefäßmuskulatur [132]

Subtyp	
Spannungsgesteuerte $K^+$ ( $K_v$ )-Kanäle	Aktivierung durch Membrandepolarisation
Calcium ( $Ca^{2+}$ )-aktivierte $K^+$ ( $K_{Ca}$ )-Kanäle	Reaktion auf Veränderungen der intrazellulären $Ca^{2+}$ -Konzentration, Kontrolle des Muskeltonus kleiner Arterien
Einwärts gerichtete $K^+$ ( $K_{IR}$ )-Kanäle	Regulation des Membranpotentials in glatter Gefäßmuskulatur
$K_{ATP}$ -Kanäle	Reaktion auf Änderung des Zellmetabolismus, Angriffsort vasodilatatorischer Effektoren

**Legende:**  $K_v$ -Kanäle = spannungsgesteuerte Kalium-Kanäle,  $K_{Ca}$ -Kanäle = Calcium-aktivierte Kalium-Kanäle,  $K_{IR}$ -Kanäle = Einwärts gerichtete Kalium-Kanäle,  $K_{ATP}$ -Kanäle = Adenosintriphosphat-sensitive Kalium-Kanäle

Der pathophysiologische Mechanismus der  $K_{ATP}$ -Kanäle bei der Entstehung des vasodilatatorischen Schocks ist bislang am besten erforscht und wird im Weiteren näher beschrieben.

Eine Depolarisation der Plasmamembran wird ausgelöst durch die Schließung von  $K_{ATP}$ -Kanälen. Über Diffusion und spannungsgesteuerte  $Ca^{2+}$ -Kanäle gelangt  $Ca^{2+}$  ins Zytoplasma und bindet dort an das Protein Calmodulin, so dass ein Calcium-Calmodulin-Komplex entsteht. Dieser aktiviert über eine weitere Bindung die am Myosinkopf gebundene **Myosin light chain kinase** (MLCK). Es folgt eine Phosphorylierung der leichten Kette des Myosinkopfes unter ATP-Verbrauch, wodurch eine Verbindung zwischen Aktin und Myosinkopf ermöglicht und schlussendlich eine Kontraktion der Gefäßmuskelzelle bewirkt wird. Die Kontraktion wird beendet, indem  $Ca^{2+}$  über ATP-getriebene  $Ca^{2+}$ -Pumpen oder einem Austausch mit Natrium ( $Na^+$ ) wieder in den Extrazellulärraum befördert wird [73].

Durch Öffnung von  $K_{ATP}$ -Kanälen wird eine Membranhyperpolarisation durch Ausstrom von  $K^+$ -Ionen aus dem Zytoplasma hervorgerufen. Dies führt zu einem verminderten Einstrom von  $Ca^{2+}$  über Diffusion und spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle mit folgender

Dephosphorylierung des Myosinkopfes durch die **Myosin light chain phosphatase** (MLCP). Es resultiert eine Relaxation der Gefäßmuskelzelle [101, 131, 132].

Im septischen Schock führen die Gewebehypoxie und zelluläre Stoffwechseldefekte zu einer sinkenden intrazellulären ATP-Konzentration und somit einer Dysregulation der  $K_{ATP}$ -Kanäle. Ein vermindertes ATP-Angebot sowie ein Anstieg intrazellulärer Protonen- oder Laktatkonzentrationen rufen durch vermehrte Öffnung der Kanäle eine Hyperpolarisation hervor, die letztlich über den oben beschriebenen Mechanismus eine Relaxation der Gefäßmuskelzelle bewirkt [99]. Durch die Membranhyperpolarisation ist der  $Ca^{2+}$ -Einstrom erschwert, was zudem die Wirkung von Katecholaminen behindert und eine vermindertes Ansprechen auf Vasopressoren erklären kann [99]. Mit dem Ziel der Wiederherstellung der Homöostase soll die Vasodilatation einen gesteigerten Blutfluss zu den hypoxischen Gebieten ermöglichen. Eine zielgerichtete Reaktion dieser Art ist im Rahmen des septischen Schocks mit generalisierter Inflammation nicht möglich, so dass eine generalisierte Aktivierung von  $K_{ATP}$ -Kanälen mit ausgeprägter peripherer Vasodilatation und konsekutiver arterieller Hypotonie entsteht [101].

## zu 2. Stimulation der iNOS

Der bereits im Jahre 1980 beschriebene endothelium-derived relaxing factor (EDRF) [60] wurde im Jahre 1987 als NO identifiziert [85, 136]. NO wird in glatten Gefäßmuskelzellen und auch in Endothelzellen durch verschiedene NOS-Isoformen gebildet [184] und kann mitunter einen starken Einfluss auf das kardiovaskuläre System ausüben [39, 44]. Ein Isoform der NOS ist die im Zytoplasma befindliche iNOS, welche unter bestimmten Umständen durch die intrazellulär vorliegende  $Ca^{2+}$ -Konzentration aktiviert wird und eine anhaltende Produktion von NO bewirkt. NO ist unter anderem als Neurotransmitter wirksam und nimmt eine wichtige Stellung in der Regulierung des Gefäßmuskeltonus [92, 93, 129] und somit des Blutdruck und -flusses ein [39].

Die beim vasodilatatorischen Schock deutlich erhöhte Konzentration von NO resultiert aus einer Aktivierung sowie vermehrten Expression der iNOS durch

proinflammatorische Substanzen wie LPS, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 und IL-6 [130]. Die produzierte Menge ist etwa 1000fach größer als die physiologisch hergestellte NO-Menge [23]. NO diffundiert in die Gefäßmuskelzelle, aktiviert die lösliche Guanylatcyclyase und ruft dadurch einen Anstieg von cyclischem Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP) hervor [126]. Es folgt durch Aktivierung der MLCP eine Dephosphorylierung von Myosin mit Relaxation der Gefäßmuskelzelle [101]. Wiederum resultiert eine arterielle Hypotonie. Auch eine durch NO hervorgerufene Aktivierung von K<sup>+</sup>-Kanälen könnte bei der Entstehung der Vasodilatation eine Rolle spielen und die reduzierte Wirksamkeit von Katecholaminen protrahieren [101].

Untersuchungen an genetisch veränderten Mäusen konnten zeigen, dass bei fehlender iNOS eine deutliche Reduktion der vaskulären Hyporeaktivität gegenüber Katecholaminen sowie eine verringerte Mortalität in der experimentellen Sepsis resultierten [78, 79]. Die pharmakologische Inhibition der NOS führt ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg des MAP und des SVR [101] mit konsekutiver Verringerung des Katecholaminbedarfs [91, 101]. Dieser Behandlungsansatz war jedoch mit negativen Effekten auf das HZV, die Sauerstoffversorgung und den mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPAP) assoziiert [22, 50]. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen waren Schädigungen der Leber, renale Thrombosen und Vasokonstriktion, Hämorrhagie im Darmlumen sowie eine erhöhte intestinale Permeabilität [50]. Eine klinische Studie mit nichtselektiver NOS-Inhibition bei Patienten mit septischem Schock musste auf Grund einer Erhöhung der Letalität in der Interventionsgruppe vorzeitig abgebrochen werden [110].

### zu 3. Relativer Mangel an AVP

AVP ist auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bekannt und wird als Prohormon im Hypothalamus gespeichert. Die Sekretion von AVP ist abhängig von osmotischen und nicht-osmotischen Stimuli. Dazu gehören eine erhöhte Plasmaosmolalität als osmotischer Stimulus und ein abnehmendes intravasales Volumen als nicht-osmotischer Stimulus [81]. Des Weiteren führt eine Reduktion der Entladungsrate von Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof, Carotissinus und Aortenbogen, z. B. durch

arterielle Hypotension, zu einer Steigerung der Sekretion [19, 134]. Durch enzymatische Spaltung entsteht die aktive Form des Prohormons [73], das physiologischerweise hauptsächlich zur Regulation des Wasserhaushaltes und weniger zur Blutdruckregulation benötigt wird. AVP vermittelt seine Wirkungen über spezifische Vasopressin (V)-Rezeptoren.

Die antidiuretische Wirkung von AVP wird über  $V_2$ -Rezeptoren in den renalen Sammelrohren bereits bei niedrigen Plasma-Konzentrationen vermittelt. Über die Aktivierung eines G-Proteins wird das intrazelluläre cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP) erhöht, welches die Proteinkinase A aktiviert. Darauf folgt eine Migration von Aquaporinen in die luminale Zytoplasmamembran des Sammelrohrs mit konsekutiver gesteigerter Wasserrückresorption [18, 101].

Der  $V_1$ -Rezeptor wird unter anderem auf glatten Gefäßmuskelzellen lokalisiert. Die Aktivierung bewirkt über eine Signalkaskade die Konstriktion glatter Gefäßmuskelzellen und folglich Anstieg von Vasotonus und MAP [18, 73, 81]. Die Hormonwirkung auf den  $V_1$ -Rezeptor spielt im Rahmen der systemischen Inflammation mit peripherer Vasodilatation und arterieller Hypotension eine entscheidende Rolle [207]. Die vasoaktiv wirksame AVP-Konzentration ist 10-30mal höher als die antidiuretisch wirksame Konzentration. Auf diese Weise leistet AVP einen Beitrag zur Regulation des systemischen Blutdruckes. Die in der Sepsis anfangs stark erhöhten AVP-Konzentrationen fallen jedoch im weiteren Krankheitsverlauf häufig auf physiologische Werte ab und es entsteht ein so genannter „relativer AVP-Mangel“ [81, 100, 128]. Als mögliche Ursachen hierfür gelten die Erschöpfung der hypophysären Speichervorräte nach initial exzessiver Freisetzung [173], die Inhibition der AVP-Ausschüttung durch hypothalamisch freigesetztes NO [62, 149] sowie eine verminderte dehnungsrezeptorvermittelte Stimulation der AVP-Sekretion auf Grund einer Störung des autonomen Nervensystems in der Sepsis [163]. Ein Effekt von exogen zugeführtem AVP, der unter physiologischen Bedingungen wesentlich geringer auftritt, ist die effektive Vasokonstriktion mit signifikanter Steigerung des systemischen Blutdruckes [100].

Ebenso liegt eine Teilwirkung von AVP in der Inhibition von  $K_{ATP}$ -Kanälen, was eine Hyperpolarisation der Zellmembran und somit eine Relaxation der Gefäßmuskelzelle verhindert [199]. Ein weiterer indirekter Wirkmechanismus von AVP ist die Hemmung der durch LPS und IL-1 $\beta$  stimulierten Synthese der iNOS, so dass eine verminderte durch NO vermittelte Vasodilatation resultiert [191]. Zusätzlich potenziert AVP die durch Noradrenalin ausgelöste Vasokonstriktion [133, 170].

Die Wirkungen von AVP sind demnach eine direkte und auch indirekte Erhöhung des peripheren Vasotonus mit anschließender Steigerung des arteriellen Blutdruckes. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen stellen jedoch die deutliche Reduktion von HZV und globalem Sauerstofftransport sowie die Gefahr der Minderperfusion einzelner Organsysteme wie Myokard, Gastrointestinaltrakt und Haut dar [104, 142, 190].

Alle drei aufgeführten Pathomechanismen der massiven Vasodilatation in der Sepsis beinhalten komplexe Vorgänge. Die Antagonisierung dieser Mechanismen stellt gleichzeitig einen potentiellen und neuartigen Therapieansatz dar. Weitere hier nicht näher beschriebene mögliche Mediatoren der sepsisinduzierten Vasodilatation sind Bradykinin, Kohlenstoffmonoxid und der endothelium-derived hyperpolarizing factor [55, 84, 210].

Die pulmonale Hämodynamik ist meist durch eine Vasokonstriktion mit erhöhtem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) gekennzeichnet. Es liegt ein Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktorisches (z. B. Thromboxan  $A_2$ , Endothelin-1, Angiotensin II, Hypoxie mit Euler-Liljestrand-Mechanismus) und vasodilatatorischen (unter anderem NO-Freisetzung) Effekten vor [32, 206]. Eine pulmonalarterielle Hypertonie durch die Erhöhung des PVR kann entstehen und ist definiert als Anstieg des MPAP auf mindestens 25 mmHg. In Zusammenhang mit dem Vorliegen einer pulmonalarteriellen Hypertonie kommt es zum Austritt von Makromolekülen und Wasser aus dem Gefäßsystem in die Lungenalveolen und, bei länger anhaltendem Zustand, Triggerung einer Fibrosebildung [111]. Als klinische Symptome können unter anderem eine zunehmende Dyspnoe, Lungenödem und reduzierte Lungencompliance auftreten. Die verschiedenen Stadien der Lungenschädigung in der Sepsis können als „acute lung injury“ (ALI) und „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) charakterisiert werden.

#### **1.1.5.1.2 Mikrozirkulation**

Die Einschränkung im Bereich der Mikrozirkulation scheint für das Auftreten einer Organdysfunktion oder eines MOV hauptverantwortlich zu sein [106]. Ursächlich hierfür sind die durch die systemische Inflammation hervorgerufenen Endothelschäden, eine verstärkte Leukozytenaggregation und -adhäsion, das Auftreten einer DIG und die massive Vasodilatation mit gesteigerter Durchblutung der arteriovenösen Shunts, die zu einer Blutflussumverteilung zwischen und auch innerhalb einzelner Organe führen [12, 54]. Betroffene Organe sind vor allem der Darm, die Leber, das Pankreas, die Niere, das Herz und die Lunge. Die Blutflussumverteilung kann auf Kosten des Darmes und Pankreas hin zum Herzen stattfinden [21, 31], jedoch kommt es auch intrakardial zu einer ungünstigen Verlagerung des Blutflusses [118].

Die Minderperfusion des Splanchnikusgebietes führt zu einer erhöhten mukosalen Permeabilität mit Verlust der mukosalen Barrierefunktion. Durch die vereinfachte Translokation von Bakterien und Endotoxinen in die Blutbahn wird die systemische Inflammation unterhalten [46, 209].

Die aktivierten Endothelzellen können ihre Barrierefunktion nicht mehr aufrechterhalten und es folgt der Austritt von Flüssigkeit und Proteinen in den interstitiellen Raum mit Ödembildung und einer Zunahme der Viskosität des Blutes mit Gefahr der Thrombosierung [83]. Hieraus resultiert eine weitere Verschlechterung des mikroregionalen Blutflusses.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur spezifischen Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen sind eingeschränkt. Um eine Verbesserung der Mikrozirkulation und der Organdurchblutung zu erreichen, ist eine Wiederherstellung einer stabilen Makrozirkulation unbedingte Voraussetzung.

#### **1.1.5.2 Veränderungen des Sauerstofftransportes in der Sepsis**

Auf Grund der oben geschilderten Einschränkungen im Bereich der Mikrozirkulation, mit verlängerter Sauerstoffdiffusionsstrecke durch interstitielle Ödeme und Endothelzellschwellung [83] sowie mit einer zunehmenden Durchblutung arteriovenöser Shunts [86, 106], entsteht ein lokal vermindertes Angebot an Sauerstoff

( $O_2$ ) und Nährstoffen. Im weiteren Verlauf führen diese Veränderungen zu zellulären und organischen Dysfunktionen bis hin zu einem Organversagen [198]. Ein typisches Merkmal des septischen Schocks ist das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) und -angebot ( $DO_2$ ). Schwankungen im Bereich des Sauerstoffstoffwechsels können bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden. Der Organismus kann die Sauerstoffextraktionsrate ( $O_2$ -ER), die unter physiologischen Bedingungen zwischen 20 und 30% liegt, steigern, um ein Defizit des  $DO_2$  oder einen angestiegenen  $VO_2$  zu kompensieren. Die genannten Parameter sind beim gesunden Patienten unabhängig voneinander. Sinkt das  $DO_2$  unterhalb eines kritischen Wertes ( $DO_{2crit}$ ) ab und sind die Kompensationsmöglichkeiten über eine Steigerung der  $O_2$ -ER erschöpft, entsteht hingegen eine lineare Abhängigkeit des  $VO_2$  vom  $DO_2$ . Dieser Vorgang wird als „oxygen-supply-dependency“ bezeichnet [23]. Über einen exakten Grenzwert des  $DO_{2crit}$  gibt es keine einheitlichen Studienergebnisse. Die beschriebene Abhängigkeit kann auch als vorübergehender Zustand in der Sepsis entstehen [23]. Ein mögliches von Shoemaker et al. entwickeltes Therapiekonzept zur Vermeidung der oxygen-supply-dependency ist die Steigerung des  $DO_2$  auf supranormale Werte, um auf diese Weise den gesteigerten  $VO_2$  in der Sepsis decken zu können [174]. Weiterführende Untersuchungen zum Thema des supranormalen  $DO_2$  lieferten jedoch konträre Ergebnisse bis hin zur Steigerung der Mortalität durch dieses Therapiekonzept [23, 71, 72]. Eine Studie von Hollenberg et al. lässt den Schluss zu, dass supranormale  $DO_2$ - und  $VO_2$ -Werte nicht als Therapieziel, sondern vielmehr als Parameter für das Outcome zu werten sind [80]. Die Pulmonary Artery Catheter Conference sprach im Jahre 1997 die Empfehlung aus, auf eine Erhöhung des  $DO_2$  auf supranormale Werte zu verzichten [3].

Der mangelnde positive Einfluss einer therapeutischen Steigerung des  $DO_2$  ist auf einen weiteren Pathomechanismus in der Sepsis zurückzuführen, die „zytopathische Hypoxie“ [53]. Dies bezeichnet eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung auf zellulärer Ebene, hervorgerufen durch einen Defekt der Zellatmung zur Verstoffwechslung des ihr angebotenen Sauerstoffes [13, 86].

### **1.1.6 Therapie**

Das Therapiekonzept der Sepsis setzt sich aus kausalen, supportiven und adjunktiven Therapiemaßnahmen zusammen [153]. Diese drei Grundpfeiler sollen im Folgenden näher erläutert werden.

#### **1.1.6.1 Kausale Therapie**

Die vollständige Fokussanierung stellt eine grundlegende Therapiemaßnahme dar, die den Erfolg der Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks stark beeinflusst. Eine nur partielle Sanierung der Infektionsquelle geht mit einer erhöhten Letalität einher. Ebenso wird durch den zeitlichen Abstand zwischen Beginn der Symptomatik und Ergreifen suffizienter Maßnahmen zur Herdsanierung das Outcome stark beeinflusst. Möglichkeiten zur Beherrschung des Infektionsherdes sind die Entfernung von Implantaten (Katheter, Gefäßprothesen, andere Fremdkörper), Abszessinzigion und -drainage, Wundrevision, Amputation und Peritoneallavage.

Die antimikrobielle Therapie ist ebenfalls wesentlicher Bestandteil der kausalen Therapie. Der möglichst frühzeitige (innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung), breit angelegte und hoch dosierte intravenöse Therapiebeginn ist von entscheidender Bedeutung für eine Reduktion der Letalität. Dabei soll sich die Auswahl des Präparates an der wahrscheinlichen Infektionsquelle, dem spezifischen lokalen Erregerspektrum und dem individuellen Risikoprofil des Patienten orientieren. Eine vorherige Abnahme von Blutkulturen wird empfohlen. Alle 48 bis 72 Stunden sollte eine Reevaluation des antimikrobiellen Vorgehens erfolgen, um eine möglichst spezifische Therapie vornehmen zu können und Resistenzentwicklungen zu vermeiden. Die Therapiedauer sollte unter normalen Umständen sieben bis zehn Tage nicht überschreiten. Eine generelle antimykotische Therapie wird nicht empfohlen [153].

### 1.1.6.2 Supportive Therapie

Die hämodynamische Stabilisierung ist wesentlicher Bestandteil der supportiven Sepsistherapie, um ein ausreichendes  $\text{DO}_2$  auf zellulärer Ebene zu erreichen. Hierzu wird in erster Linie die Volumensubstitution empfohlen. Als Zielparameter sind folgende Kriterien definiert:

- $\text{ZVD} \geq 8$  bzw.  $\geq 12$  mmHg unter mechanischer Beatmung
- $\text{MAP} \geq 65$  mmHg
- $\text{Diurese} \geq 0,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
- $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2 \geq 70 \%$
- $\text{Laktat} \leq 1,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$  bzw. Abfall des Laktatwertes

Der initiale Volumenbedarf bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist meist erheblich höher als im weiteren Krankheitsverlauf. Zunächst sollten 500 - 1000 ml Kristalloide oder 300 - 500 ml Kolloide über 30 Minuten verabreicht werden. Eine weitere Therapie richtet sich nach den oben aufgeführten Parametern. Die zusätzliche Gabe von Humanalbumin als osmotisch wirksame Substanz kann erwogen werden.

Liegt trotz Volumensubstitution weiterhin ein vermindertes HZV vor, so wird laut Leitlinien die Unterstützung mit Dobutamin, als Katecholamin der ersten Wahl, empfohlen. Bei nicht ausreichender Wirkung auf die linksventrikuläre Pumpfunktion ist zusätzlich die Verabreichung von Adrenalin, Phosphodiesterasehemmern oder Levosimendan möglich. Bei einer trotz ausreichender Flüssigkeitstherapie persistierenden arteriellen Hypotension wird der Einsatz von Noradrenalin empfohlen. Bei erhöhtem Einsatz vasopressorischer Substanzen ist ein erweitertes hämodynamisches Monitoring anzuraten, obwohl eine Verbesserung des Outcomes durch diese Maßnahme bislang nicht nachgewiesen wurde. Eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten (Hämatokrit  $< 30 \%$ ) wird empfohlen, um ein  $\text{S}_{\text{cv}}\text{O}_2 \geq 70 \%$  zu erreichen oder einen Abfall des Hämoglobin (Hb) -wertes  $< 7,0 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$  auszugleichen. Von dem Einsatz von Dopamin zur Nephroprotektion wird abgeraten.

Das akute Nierenversagen (ANV) stellt einen Risikofaktor für das Versterben von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock dar. Die wichtigste Behandlungsmaßnahme besteht in der Stabilisierung der Hämodynamik. Bei Eintreten eines ANV im Rahmen eines septischen Krankheitsbildes haben das kontinuierliche und das intermittierende Nierenersatzverfahren die gleiche Wertigkeit. Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist entweder das kontinuierliche Verfahren vorzuziehen oder ein modifiziertes intermittierendes Verfahren mit längeren Dialysezeiten, gekühltem Dialysat und reduziertem Blut- und Dialysatfluss anzuwenden. Nierenersatzverfahren sind zur Vermeidung einer Urämie empfehlenswert.

Eine frühzeitige Beatmung ist indiziert bei Auftreten von Tachypnoe, muskulärer Erschöpfung, eingeschränkter Vigilanz und einem Abfall der Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ )  $\leq$  90 % trotz  $O_2$ -Vorlage. Bei Vorliegen eines ALI oder ARDS sollte eine lungenprotektive Ventilation mit niedrigen Atemzugvolumina und einem Plateaudruck  $< 30$  cm  $H_2O$  beatmet werden. Eine Hyperkapnie kann hierbei bis zu einem pH-Wert von 7,2 toleriert werden. Eine weitere Empfehlung ist die Beatmung mit positiv endexpiratorischen Drücken (PEEP) und die Bauchlagerung bzw. 135°-Grad-Seitenlagerung bei schweren Oxygenierungsstörungen. Liegt eine hämodynamische Stabilität, Ansprechbarkeit und ausreichende Oxygenierung des Patienten vor, wird ein Spontanatmungsversuch einmal pro Tag empfohlen, um die Möglichkeit einer Extubation zu prüfen.

Zu den weiteren empfohlenen supportiven Therapiemaßnahmen zählen die Thromboseprophylaxe mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin, die Ulkusprophylaxe mit Histamin-2-Rezeptorblockern oder Protonenpumpeninhibitoren und die künstliche Ernährung (vorzugsweise enteral), wenn in den nächsten drei Tagen eine vollständige Ernährung mit normaler Kost nicht zu erwarten ist. Eine parenterale Ernährung wird empfohlen, wenn eine enterale und/ oder orale Ernährung nicht ausreichend ist, um den Kalorien- und Substratbedarf zu decken. Bei ausschließlich parenteraler Ernährung wird die zusätzliche parenterale Verabreichung von Glutamindipeptid empfohlen. Es gibt weiterhin Empfehlungen für eine adäquate

Analgesie und bei spezieller Indikation eine tiefe Sedierung. Ziel und Grad der Analgesie, Sedierung und antideliranten Therapie sollten mindestens alle acht Stunden sowie nach jeder Therapieänderung mit validierten Scoringssystemen erfasst werden. Die Gabe von Bikarbonat bei Laktatazidose mit einem pH-Wert  $\geq 7,15$ , immunnutritiven Formeln, Erythropoetin und Fresh Frozen Plasma (FFP) wird nicht generell empfohlen.

### 1.1.6.3 Adjunktive Therapie

Von dem routinemäßigen Einsatz von Hydrocortison wird mittlerweile abgeraten. Lediglich als ultima ratio kann eine niedrig dosierte intravenöse Therapie mit Hydrocortison in Erwägung gezogen werden. Ebenso wird eine intensivierete intravenöse Insulintherapie (Schwellenwert  $> 110 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ ) nicht mehr empfohlen, auf Grund der höheren Rate an schweren Hypoglykämien und fehlender Reduktion von Morbidität und Letalität. Eine moderate Insulintherapie (Schwellenwert  $> 150 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ ) kann erwogen werden, wobei ein Überlebensvorteil bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Die Gabe von rekombinantem aktivierten Protein C (rhAPC) ist für Patienten mit septischem Schock, Mehrfachorganversagen bzw. einem APACHE II Score (siehe unten) bei Aufnahme  $> 25$  Punkten empfohlen. Liegt ein niedriges Sterberisiko vor (APACHE II Score  $< 25$  Punkte bei Aufnahme), so ist die Gabe nicht indiziert. Die Verabreichung der mit Immunglobulin M (IgM)-angereicherten Immunglobuline (ivIgGAM) kann erwogen werden, nicht jedoch die Therapie mit ivIgG. Der Einsatz von Selen bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock hat kontroverse Ergebnisse erbracht.

Der „APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II Score“ stellt ein Maß für die Schwere der Erkrankung bei Patienten auf Intensivstationen dar. Zur Erhebung werden an Hand eines festgelegten Schemas Punkte für zwölf physiologische Merkmale (Acute Physiology Score), das Alter (Age Points) und den chronischen Gesundheitsstatus (Chronic Health Points) vergeben. Das Ergebnis lässt eine Risikoabschätzung bezüglich der Sterberate im Krankenhaus zu und dient gegebenenfalls als Basis für weitere Therapieentscheidungen [41, 95].

## 1.2 Sulfonylharnstoffe

Bei dem Versuch der Entwicklung von Chemotherapeutika wurde zufällig die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonamiden entdeckt. Dies hat zu einer systematischen Forschung nach weiteren Verbindungen dieser Gruppe geführt, die zur therapeutischen Blutzuckersenkung ohne bakteriostatische Wirkung nutzbar sind [113]. Bis heute sind über 20000 verschiedene Substanzen mit Sulfonylharnstoffstruktur synthetisiert worden, wovon zurzeit sieben im Handel erhältlich sind [114].

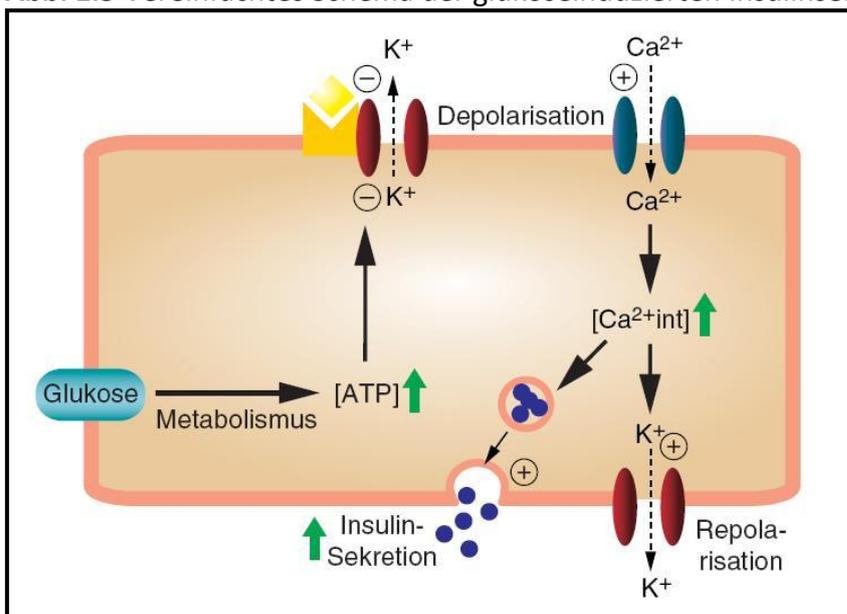
Die typische chemische Struktur setzt sich aus einer Verbindung einer Sulfonamidgruppierung mit einer Carbamoylgruppe zusammen. Die Variationen werden durch Veränderungen von Rest 1 ( $R_1$ ) oder Rest 2 ( $R_2$ ) erreicht. Hieraus resultieren bei Variation von  $R_1$  eine Erhöhung der Lipophilie und eine deutliche Wirkungssteigerung, bei  $R_2$ -Veränderung kommt es wiederum zur Wirkungsverstärkung mit geringen erforderlichen Dosierungen. Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Glipizid ist eines der potentesten Sulfonylharnstoffderivate [144]. Abbildung 1.4 gibt einen Überblick über verschiedene Derivate und die chemischen Strukturen.



hervorgerufen werden, die zu einer schweren Hypoglykämie bis hin zum hypoglykämischen Schock führen können. Die befürchtete Sekundärwirkung der Erschöpfung des Pankreas konnte in Studien nicht bestätigt werden. Eine Gewichtszunahme hingegen ist als typische Folge längerer Anwendung anzusehen [97, 113, 114].

Insulin und Glukagon haben eine antagonistische Wirkung in Bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Insulin ist als Polypeptidhormon für die Senkung des Glukosespiegels verantwortlich. Unter physiologischen Bedingungen wird Glukose über das Glukosetransport-Protein 2 (GLUT-2) in die  $\beta$ -Zellen des Pankreas aufgenommen und führt über den Stoffwechselweg der Glykolyse zu einem Anstieg der intrazellulären ATP-Konzentration. Daraufhin kommt es zur zunehmenden Schließung von  $K_{ATP}$ -Kanälen in der Zellmembran mit konsekutiver Depolarisation. In der Folge werden spannungsgesteuerte  $Ca^{2+}$ -Kanäle geöffnet. Der resultierende  $Ca^{2+}$ -Einstrom aktiviert durch eine Signalkaskade insulinhaltige intrazelluläre Granula und löst die Exozytose von Insulin aus. Die Repolarisation der Zellmembran wird durch  $Ca^{2+}$ -aktivierte  $K^+$ -Kanäle und  $Ca^{2+}$ -Efflux entgegen dem Konzentrationsgradienten unter ATP-Verbrauch erreicht [73, 114]. Abbildung 1.5 veranschaulicht den Mechanismus der Insulinsekretion.

**Abb. 1.5** Vereinfachtes Schema der glukoseinduzierten Insulinsekretion [114]



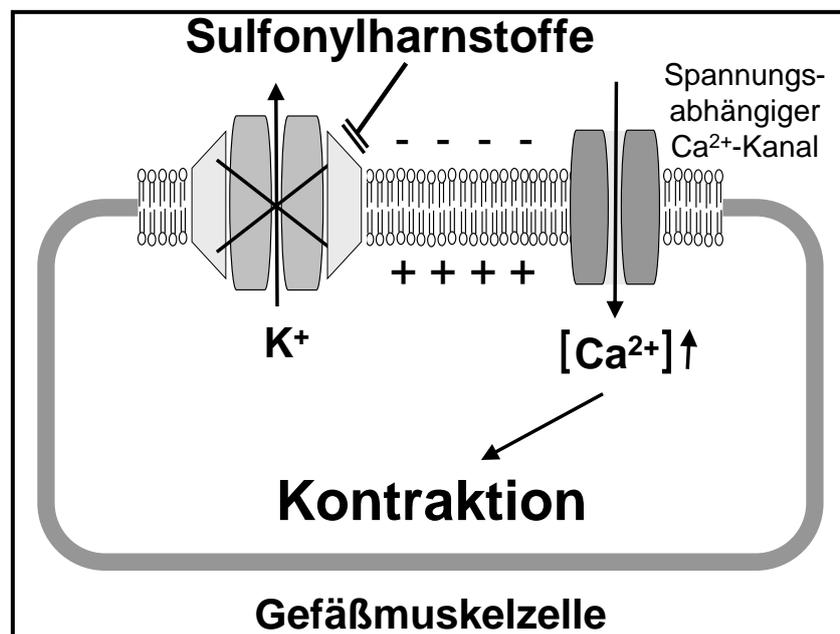
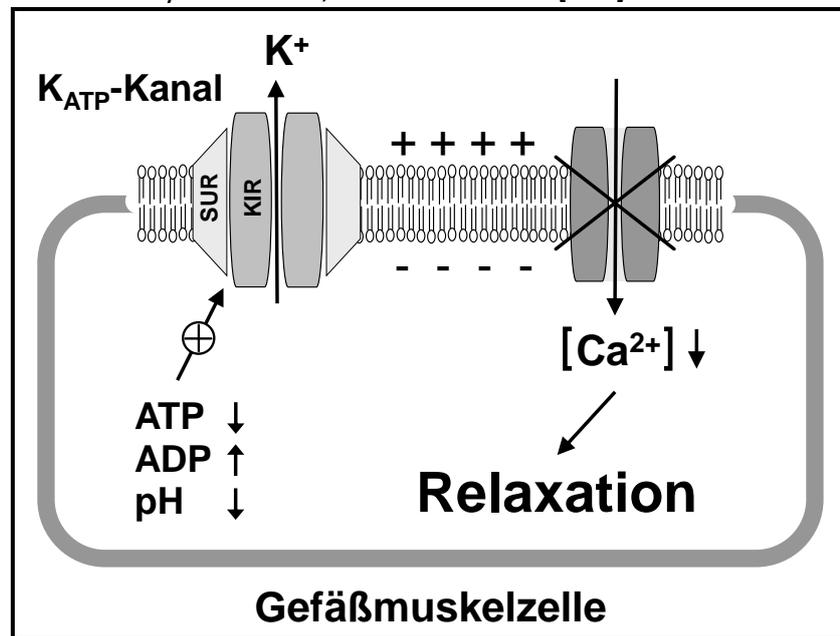
**Legende:** ATP = Adenosintriphosphat,  $K^+$  = Kalium,  $Ca^{2+}$  = Calcium

Liegt beim Diabetes mellitus Typ II eine Störung der Senkung des Glukosespiegels vor, durch einerseits einen erhöhten Bedarf an Insulin und andererseits eine verminderte Empfindlichkeit der Zielgewebe gegenüber Insulin, wird eine medikamentöse Therapie erforderlich. Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinsekretion durch zum einen die direkte Freisetzung bereits vorhandener Granula, die Insulin enthalten, und zum anderen durch die Stimulation der Bildung insulinhaltiger Granula, die im Verlauf zur Zytoplasmamembran transportiert werden und durch Exozytose das Insulin ausgeschüttet wird. Auf diese Weise entsteht eine zweiphasige Wirkung von Sulfonylharnstoffen [68, 157].

Die spezifische Wirkung der Sulfonylharnstoffe wird durch eine Bindung an  $K_{ATP}$ -Kanäle vermittelt.  $K_{ATP}$ -Kanäle bestehen aus 2 Untereinheiten, wovon eine porenformende Einheit (Kir 6.1 oder Kir 6.2) und eine rezeptortragende Einheit (sulfonylurea receptor = SUR) ist. Im Pankreas, Herz, Gehirn und Skelettmuskel liegt hauptsächlich Kir 6.2 vor, in der glatten Gefäßmuskulatur sind beide Typen (Kir 6.1 und Kir 6.2) vorhanden. SUR1 ist in Gehirn und  $\beta$ -Zellen nachzuweisen, SUR2A in Herz und Skelettmuskulatur, SUR2B im Gehirn und glatter Muskulatur. Sulfonylharnstoffe entfalten ihre Wirkung durch eine Bindung an beide Untereinheiten mit konsekutiver Schließung des  $K^+$ -Kanals und Kontraktion der Gefäßmuskelzelle [114].

Einer der Pathomechanismen, die in ursächlichem Zusammenhang mit der massiven Vasodilatation in der Sepsis stehen, ist die vermehrte Öffnung von  $K_{ATP}$ -Kanälen (siehe Kapitel 1.1.5.1.1). Die unter physiologischen Bedingungen geschlossenen  $K_{ATP}$ -Kanäle werden im septischen Schockgeschehen durch Umstellung des Stoffwechsels und lokaler Hypoxie aktiviert. Dies führt durch  $K^+$ -Ausstrom zu einer Hyperpolarisation der Plasmamembran und einem deutlich verminderten Einstrom von  $Ca^{2+}$  über spannungsgesteuerte  $Ca^{2+}$ -Kanäle. Hieraus resultiert die Relaxation der Gefäßmuskelzelle [101, 131, 132]. In Abbildung 1.6 sind die geschilderten Abläufe schematisch dargestellt.

**Abb. 1.6** Schematische Darstellung der sepsisinduzierten Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen durch Aktivierung ATP-abhängiger Kalium-Kanäle und deren Inhibition durch Sulfonylharnstoffe, modifiziert nach [103]



**Legende:**  $K_{ATP}$ -Kanal = Adenosintri-phosphat-sensitiver Kalium-Kanal,  $K^+$  = Kalium,  $Ca^{2+}$  = Calcium, SUR = sulfonyleurea receptor (Untereinheit des Kaliumkanals), KIR =  $K^+$  inward rectifier (Untereinheit des Kaliumkanals), ATP = Adenosintri-phosphat, ADP = Adenosindiphosphat, pH = potentia hydrogenii

### 1.3 Fragestellung

Die hypotensive-hyperdynamische Kreislaufzirkulation im septischen Schock führt zu einer Minderperfusion und Hypoxie lebenswichtiger Organsysteme mit konsekutivem MOV [101]. Gelingt es durch aggressive Flüssigkeitszufuhr nicht, die Hämodynamik zu stabilisieren, um eine adäquate Organperfusion zu erreichen, müssen vasoaktive Substanzen verabreicht werden [152, 153]. Auf Grund der bei Sepsis und SIRS regelmäßig auftretenden Tachyphylaxie gegenüber adrenergen Substanzen, weisen diese bei progressivem Krankheitsverlauf eine verminderte Wirksamkeit auf [101], so dass oft exzessive Dosissteigerungen erforderlich sind, die ihrerseits mit gefährlichen kardiopulmonalen und metabolischen Nebenwirkungen assoziiert sind. Diese bei vielen Patienten ausweglose Situation verdeutlicht den hohen Stellenwert der Entwicklung und Differenzierung neuer, innovativer Strategien zur Behandlung der katecholaminrefraktären arteriellen Hypotension in der Sepsis. Die pharmakologische Inhibition von  $K^+$ -Kanälen durch Sulfonylharnstoffe stellt eine alternative Option dar, um die verminderte Kontraktilitätsfähigkeit der Gefäßmuskulatur in der Sepsis wiederherzustellen.

Die Inhibition der  $K_{ATP}$ -Kanäle führt zur Wiederherstellung des  $Ca^{2+}$ -Einstromes und in der Folge zur Kontraktion der Gefäßmuskelzelle. Durch die Aufhebung der Hyperpolarisation der Plasmamembran wird zusätzlich eine verbesserte Wirksamkeit anderer vasopressorischer Substanzen erreicht [101].

In vorausgehenden Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass die intravenöse Bolusinjektion eines Sulfonylharnstoffes zu signifikanten Anstiegen von SVR und MAP führt [102]. Die Effekte waren allerdings nur vorübergehend nachweisbar [99, 102, 195].

In der vorliegenden Untersuchung stellten wir die Hypothese auf, dass die kontinuierliche intravenöse Infusion des Sulfonylharnstoffes Glipizid zu einer längerfristigen Reversion der arteriellen Vasodilatation und Hypotension bei systemischen Entzündungsreaktionen führt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Durchführbarkeit und Effektivität dieses neuartigen Therapieansatzes auf die systemische Hämodynamik in einem etablierten

Großtiermodell der chronischen Endotoxinämie des Schafs zu untersuchen. Außerdem sollen die assoziierten Risiken und eventuelle Nebenwirkungen auf die pulmonale Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport evaluiert werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Tierexperimentelle Studie

Das Versuchsvorhaben wurde durch die Bezirksregierung Münster (Aktenzeichen 50.0835.1.0) gemäß Tierschutzgesetz (§8 Absatz 1) genehmigt (Tierversuchsvorhaben G 28/2004). Der Tierversuch wurde an 18 weiblichen, erwachsenen Schafen, die für die Messungen nach einem etablierten Protokoll chronisch instrumentiert waren, in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Dr. med. vet. M. Lücke) durchgeführt. 4 Tiere starben während der ersten Stunden der Endotoxinämie und wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Letalität entspricht damit 22%. Die gesamte Studie erfolgte an 14 Schafen mit einem mittleren Gewicht von  $41 \pm 1$  kg. Während des Versuches waren die Tiere in Spezialkäfigen mit einer Grundfläche von 105 x 60 cm untergebracht und hatten freien Zugang zu Frischwasser, Heu und Kraftfutter (Höveler Kaninchenfutter K 810<sup>®</sup>, Höveler Spezialfutterwerke GmbH & Co. KG, 40764 Langenfeld, pro KG 20.000 i.E. Vitamin A -, 2000 i.E. Vitamin D3 -, 20 mg Vitamin E – Zusatz). Die Fütterung und Pflege erfolgte durch die Tierpfleger der ZTE. Die Tiere zeigten zu keinem Zeitpunkt des Versuches Anzeichen von Schmerzen.

### 2.2 Medikamente und Medizinprodukte

In den folgenden beiden Tabellen sind die in der Studie verwendeten Medikamente, Geräte und Medizinprodukte inklusive Hersteller und gegebenenfalls Wirkstoff alphabetisch aufgelistet. In der rechten Spalte ist der in dieser Arbeit verwendete Name aufgeführt.

**Tabelle 2.1** Verwendete Medikamente

<b>Medikamente</b>			
<b>Handelsname</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Im Text verwendeter Name</b>
Baxter Natriumchlorid-Lösung VIAFLEX® 1000ml	Natriumchlorid 0,9%	Baxter GmbH, Unterschleißheim, Deutschland	Baxter-Beutel
Disoprivan®, 50ml	Propofol 1%	AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland	Propofol
Glipizide sodium salt	Glipizid	Inotek Pharmaceuticals, Beverly, MA, USA	Glipizid
Glucose 5%, G - 5, 500 ml	Glukose	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Glukose-Lösung
Isotone Natriumchloridlösung 0,9%, 1000 ml	Natriumchlorid 0,9%	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	NaCl-Lösung
Kaliumchlorid, 7,45%, 50ml	Kaliumchlorid	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	KCl-Lösung
Ketanest® 25, 10ml	S-Ketamin 250mg	Parke-Davis, Berlin, Freiburg, Deutschland	Ketamin
Liquemin®N5000, 5ml	Heparin-Natrium 5000 IE	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland	Heparin
Rocephin® 2g, Trockensubstanz und Lösungsmittel	Ceftriaxon 2000mg	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland	Ceftriaxon
Salmonella typhosa Endotoxin	Salmonella typhosa Endotoxin, 10 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland	Endotoxin (LPS = Lipopolysaccharid)
SH 27, DIALOC®, 4500ml	Substitutionslösung zur Hämofiltration	B. Braun Schiwa GmbH & Co. KG, Glandorf, Deutschland	SH-Lösung

**Tabelle 2.2** Verwendete Geräte und Medizinprodukte

<b>Geräte und Medizinprodukte</b>		
<b>Gerätename</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Im Text verwendeter Name</b>
3DT-XX BD (Becton Dickinson)	Ohmeda Ltd & Co KG, Erlangen, Deutschland	Druckwandler-Set
3-Wege-Hahn	pvb Medizintechnik GmbH & Co KG, Kirchseeon, Deutschland	3-Wege-Hahn
9520 A CO-Computer	Edward Lifescience®, Irvine, CA, USA	Cardiac-Output-Computer
ABL™ 725 Radiometer mit SAT100 Kalibrierung	Radiometer Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark	Blutgasanalysegerät
Arterien-Katheter-Set, 18-gauge Leader Cath	Vygon, Aachen, Deutschland	Arterieller Katheter
Ballonkatheter	Porgès S.A., Le Plessis Robinson-Cedex, Frankreich	Harnblasenkatheter
Druckleitung	ANGIOKARD Medizintechnik GmbH & Co KG, Friedeburg, Deutschland	Druckleitung
Durchflussgehäuse	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland	Thermistor-Adapter
Edwards-Swan-Ganz®, 7,5 F Katheter	Edwards Critical Care Division, Irvine, CA, USA	Pulmonalarterienkatheter
Ethicon® Vicryl®, 0 metric	Johnson & Johnson, Brüssel, Belgien	Nahtmaterial
Klinidrape® Lochtuch selbstklebend, 120 cm x 150 cm	Mölnlycke Heath Care AB, Göteborg, Schweden	Großes Lochtuch
Monitor Hellige Servomed	Hellige Ltd, Freiburg, Deutschland	Monitoranlage
mono-flo®	Kendall Healthcare, Neustadt/Donau, Deutschland	Urinauffangbeutel
Original-Infusomat®-Leitung	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Infusionsleitung
Original-Perfusor®-Leitung	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Perfusorleitung
Original-Perfusor®-Spritze, OPS 50 ml	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Perfusorspritze
Perfusor®-secura	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Perfusor
Perkutanes Super-ARROW® - Flex Schleuseneinführungsbesteck, 8,5 F	ARROW® Deutschland GmbH, Erding, Deutschland	Schleuse
Pico® 50 Arterial Blood Sampler	Radiometer Medicals A/S, Brønshøj, Dänemark	Heparinisierte Spritze
regulo-flo II	Smiths Medical Deutschland GmbH, Kirchseeon, Deutschland	Dial-Flow-Infusionsregler
Sigma Stat 2.03	SPSS, Chicago, IL, USA	Statistik-Programm

## 2.3 Instrumentierung der Versuchstiere

Die Instrumentierung beinhaltete die Anlage eines PAK, eines arteriellen Katheters und eines Harnblasenkatheters unter sterilen Bedingungen.

Am Vortag der Instrumentierung wurden die Tiere aus der Kleinherde von 6-8 Tieren herausgenommen und im Verlauf des Abends wurde ihnen der Zugang zu Futter, nicht jedoch zu Frischwasser, entzogen.

Die am Folgetag vorgenommene Instrumentierung begann mit einer intramuskulären Gabe von 20-25 mg·kg<sup>-1</sup> Ketamin zur Narkoseinduktion. Bei fortbestehenden Zeichen von Schmerz oder abwehrenden Bewegung wurde bedarfsgesteuert eine weitere Injektion mit bis zu 20 mg·kg<sup>-1</sup> Ketamin vorgenommen. Die Spontanatmung blieb während der gesamten Zeit der Instrumentierung erhalten. Die Tiere wurden für die Dauer der Instrumentierung in Rückenlage mit flexiblen Bandagen in dem Spezialkäfig fixiert.

### 2.3.1 Pulmonalarterienkatheter

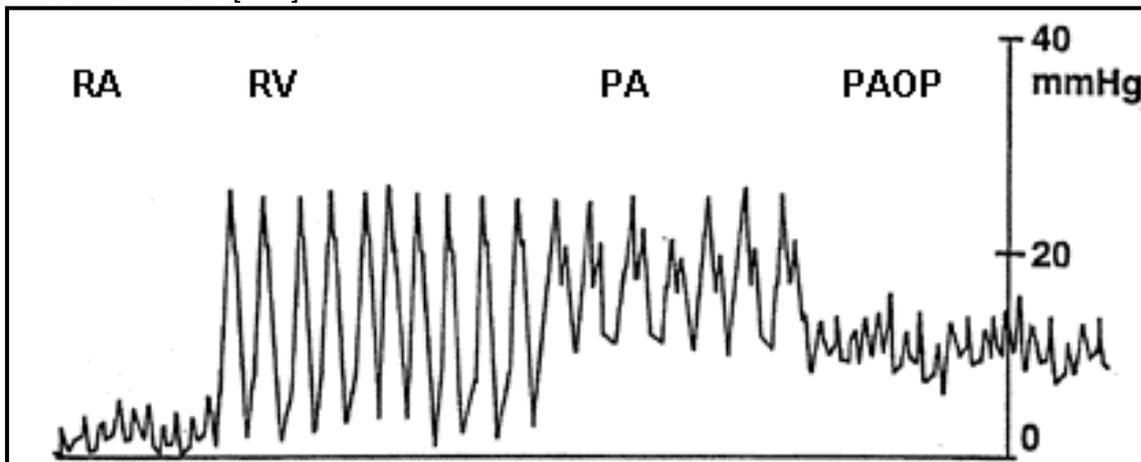
Der rechte Halsbereich wurde vom Fell befreit, desinfiziert und steril abgedeckt. Vor Einbringen des Pulmonalarterienkatheters erfolgte die Anlage einer 8,5 F Schleuse in die rechte Jugularvene. Unter ständiger Aspiration wurde das manuell gestaute Gefäß punktiert, die Kanüle im Gefäßlumen belassen und über diese ein Seldingerdraht in das Gefäß eingeführt. Anschließend wurde die Kanüle entfernt. Mittels eines Stichskalpells erfolgte vor Einführen der Schleuse eine Erweiterung des Stichkanals. Über den liegenden Draht wurde die Schleuse mit Dilatator eingebracht, der nach Positionierung der Schleuse samt Seldingerdraht wieder herausgezogen wurde. Dieses Vorgehen der Katheteranlage wird als „Seldinger-Technik“ bezeichnet [171]. Die Fixierung wurde durch eine Tabaksbeutelnaht vorgenommen. Abbildung 2.1 zeigt das verwendete Schleusenset und Abbildung 2.2 illustriert die Anlage der Schleuse in Seldinger-Technik. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde anschließend über den seitlichen Schenkel der Schleuse eine Propofol-Infusion (4-7 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) mit Hilfe eines Perfusors gestartet.

**Abb. 2.1** Schleusenset**Abb. 2.2** Anlage der Schleuse in Seldinger-Technik

Durch das Rückschlagventil des Schleuseneinganges wurde nun unter steter Kontrolle der Druckkurven der PAK mit dem an der Katheterspitze befindlichen und mit Luft gefüllten Ballon eingeschwenkt. Mit Hilfe eines Druckwandlers wurden die an der Katheterspitze auftretenden Drücke in eine auf dem Bildschirm sichtbare Kurve umgewandelt und die exakte Position konnte zu jedem Zeitpunkt nachvollzogen werden. An Hand des charakteristischen Kurvenverlaufes wurde der PAK über den rechten Vorhof und die rechte Kammer in seine Zielposition in eine mittelgroße Pulmonalarterie vorgeschoben (Wedge-Position). Der charakteristische Kurvenverlauf

beim Einschwemmen des PAK ist in Abbildung 2.3 gezeigt. Nach Entlüften des Ballons wurde der PAK arretiert und mit Bändern im Fell des Schafes befestigt.

**Abb. 2.3** Spezifische Druckkurve des Pulmonalarterienkatheters während des Einschwemmens [122]

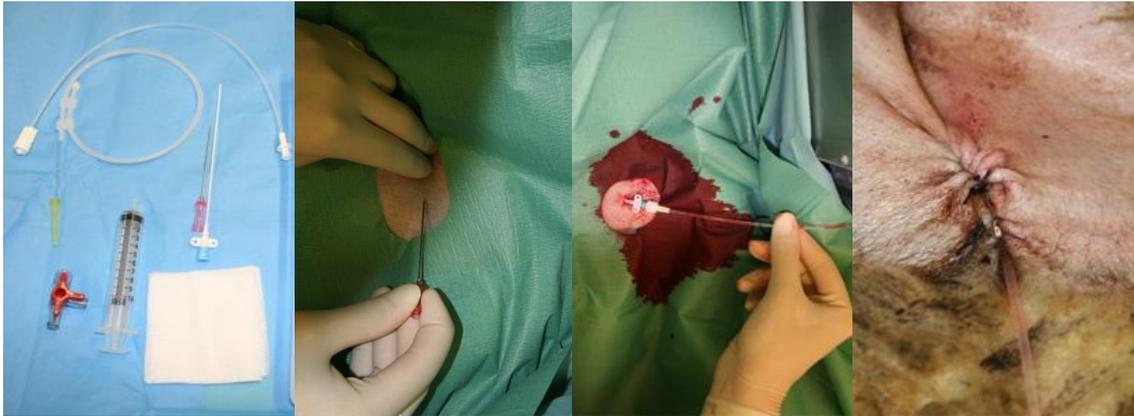


**Legende:** RA = right atrium, RV = right ventricle, PA = pulmonary artery, PAOP = pulmonary arterial occlusion pressure

Der PAK diente während der Versuchsdurchführung zur Bestimmung des MPAP, des CVP, des PAOP, des HZV und der Körperkerntemperatur (°C). Weiterhin diente der Katheter der Entnahme von gemischtvenösem Blut.

### 2.3.2 Arterieller Katheter

Die Anlage des arteriellen Katheters wurde im Bereich der linken Leiste vorgenommen. Zunächst erfolgten eine Reinigung, gegebenenfalls Rasur, Desinfektion und steriles Abdecken. Die linke Arteria femoralis wurde palpirt und mit der Kanüle punktiert. Mittels Seldinger-Technik wurde ein Katheter in die linke Arteria femoralis vorgeschoben und nach Positionierung, wie in Abbildung 2.4 dargestellt, fixiert.

**Abb. 2.4** Arterienset und Anlage des arteriellen Katheters

Der arterielle Katheter diente während der Versuchsdurchführung der Messung der HR, des MAP und der Gewinnung arterieller Blutproben.

### 2.3.3 Harnblasenkatheter

Die Anlage eines Harnblasenkatheters erfolgte nach Desinfektion der Harnröhrenöffnung. Der Introitus vaginae wurde mit Hilfe eines Scheidenspekulums und eines Metallspatels gespreizt und der Harnblasenkatheter transurethral eingeführt und mit 10ml destilliertem Wasser geblockt. Ein Urinauffangbeutel wurde angeschlossen. Abbildung 2.5 zeigt die verwendeten Utensilien. Der Harnblasenkatheter diente der Messung der Diurese.

**Abb. 2.5** Blasenkatheterset und Anlage des transurethralen Katheters

### 2.3.4 Peri- und postoperative Maßnahmen

Allen Schafen wurde nach Anlage der Schleuse eine Single-Shot-Antibiose mit 2000 mg Ceftriaxon i.v. verabreicht, um eine iatrogenen Infektion durch die Instrumentierung zu vermeiden.

Die Propofolinfusion wurde nach Komplettierung der Instrumentierung beendet und die narkotisierten Tiere in den Spezialkäfigen zum Aufwachen in Bauchlage gedreht.

Um einer intraluminalen Thrombusbildung vorzubeugen wurden alle zu- und abführenden Schenkel der Katheter mit einer heparinisierten ( $10.000 \text{ I.E.} \cdot \text{l}^{-1}$ ) Baxter-Lösung gespült.

Abschließend erfolgte die Fixierung sämtlicher Katheterschenkel mit Hilfe von im Fell festgeknoteten Bändern.

Um ein Flüssigkeitsdefizit durch ungenügende Wasseraufnahme nach Anästhesie und Instrumentierung zu vermeiden, erhielten die Tiere eine kontinuierliche Infusion mit SH-Lösung ( $2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ), die über einen Dial-Flow-Infusionsregler gesteuert wurde.

## 2.4 Messverfahren

### 2.4.1 Hämodynamische Parameter

Nach einer 24-stündigen Rekonvaleszenz nach Abschluss der Instrumentierung wurden zur visuellen Darstellung der hämodynamischen Parameter die Katheterleitungen an das auf Herzhöhe angebrachte Druckwandler-Set angeschlossen, welches wiederum mit einer kalibrierten Monitoranlage mit integriertem Verstärker verbunden war.

Auf diese Weise konnte eine kontinuierliche Messung und Darstellung der Druckkurven und -verläufe der in Tabelle 2.3 aufgeführten Parameter stattfinden. Zur Ermittlung des PAOP wurde der an der Katheterspitze des PAK liegende Ballon mit Luft gefüllt und der in der Pulmonalstrombahn hinter dem Ballon resultierende Druck gemessen. Die HR wurde durch Auszählen der Systolen in der arteriellen Druckkurve bestimmt.

Unter Zuhilfenahme der Thermodilutionsmethode wurde das Herzzeitvolumen ermittelt. Der Mittelwert von drei Injektionen mit jeweils 10 ml, 2-5 °C kalter NaCl-Lösung, die über den pulmonalarteriellen Katheter appliziert wurde, ergab das HZV

[61]. Die Körperkerntemperatur wurde über den Thermistor des Cardiac-Output-Computer gemessen.

Der Herzindex (CI), der Schlagvolumenindex (SVI), der systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI), der pulmonalvaskuläre Widerstandsindex (PVRI), der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex (LVSWI) und der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex (RVSWI) wurden mit Standardformeln berechnet [176]. Tabelle 2.3 enthält eine Übersicht der direkt gemessenen und indirekt berechneten Messwerte.

Die Körperoberfläche (KOF), die in die Berechnung des Herzindex einfließt, wird nach der Meeh'schen Formel ermittelt, wobei 0,084 eine spezifische Konstante für das Schaf darstellt.

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = 0,084 \cdot \text{Körpergewicht (kg)}^{2/3}$$

**Tab. 2.3** Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik

<b>Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik</b>		
<b>Parameter (englische Bezeichnung)</b>	<b>Abkürzung (Einheit)</b>	<b>Berechnung</b>
Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)	MAP (mmHg)	Direkte Messung
Herzfrequenz (heart rate)	HR (min <sup>-1</sup> )	Auszählung
Zentraler Venendruck (central venous pressure)	CVP (mmHg)	Direkte Messung
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure)	MPAP (mmHg)	Direkte Messung
Pulmonalarterieller Okklusionsdruck (pulmonary arterial occlusion pressure)	PAOP (mmHg)	Direkte Messung
Herzindex (cardiac index)	CI (l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	HZV / KOF
Schlagvolumenindex (stroke volume index)	SVI (ml·m <sup>-2</sup> )	(HZV · 1000) / (HR · KOF)
Systemvaskulärer Widerstandsindex (systemic vascular resistance index)	SVRI (dyne·s·cm <sup>-5</sup> )	(MAP - CVP) / (CI · 80)
Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (pulmonary vascular resistance index)	PVRI (dyne·s·cm <sup>-5</sup> )	(MPAP - PAOP) / (CI · 80)
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (left ventricular stroke work index)	LVSWI (g·m·m <sup>-2</sup> )	(CI·(MAP-PAOP)·13,6) / HR
Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (right ventricular stroke work index)	RVSWI (g·m·m <sup>-2</sup> )	(CI·(MPAP-CVP)·13,6) / HR

#### 2.4.2 Blutgasanalysen

Mit Hilfe des PAK und des arteriellen Katheters konnten während der Versuchsdurchführung gemischtvenöse und arterielle Blutproben gewonnen werden. Diese Proben wurden in heparinisierten Spritzen (jeweils 2 ml) entnommen und von einem Blutgasanalysegerät nach Korrektur der zum Zeitpunkt der Entnahme gemessenen Körperkerntemperatur photometrisch ausgewertet.

Auf diese Weise erfolgte die direkte Messung des pH-Wertes, der Hämoglobinkonzentration, der arteriellen und gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, des arteriellen Basenüberschusses, der arteriellen Hydrogencarbonatkonzentration, des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes, des arteriellen Laktats und der arteriellen Glukosekonzentration. Tabelle 2.4 gibt eine Übersicht über die genannten Parameter.

**Tab. 2.4** Parameter der Blutgasanalyse

Blutgasanalyse	
Parameter	Abkürzung (Einheit)
pH-Wert	pH ( $-\log_{10} \text{cH}^+$ )
Hämoglobinkonzentration	Hb ( $\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$ )
Arterielle Sauerstoffsättigung	$S_a\text{O}_2$ (%)
Venöse Sauerstoffsättigung	$S_v\text{O}_2$ (%)
Arterieller Base-Excess	aBE ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )
Arterielle Hydrogencarbonatkonzentration	aHCO <sub>3</sub> ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	$P_a\text{O}_2$ (mmHg)
Arterielle Kohlendioxidpartialdruck	$P_a\text{CO}_2$ (mmHg)
Arterielle Laktatkonzentration	aLac ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )
Arterielle Glukosekonzentration	aGlc ( $\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ )

**Legende:** Die Indices a und v bezeichnen die Probenart (a - arterielle Probe, v - gemischtvenöse Probe)

Der Sauerstoffangebotsindex ( $\text{DO}_2\text{I}$ ), der Sauerstoffverbrauchsindex ( $\text{VO}_2\text{I}$ ) und die  $\text{O}_2$ -ER wurden mittels der in Tabelle 2.5 aufgeführten Formeln berechnet [176].

**Tab. 2.5** Parameter der globalen Sauerstoffversorgung

Globale Sauerstoffversorgung		
Parameter	Abkürzung (Einheit)	Berechnung
Sauerstoffangebotsindex	$\text{DO}_2\text{I}$ ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ )	$\text{CI}\cdot S_a\text{O}_2\cdot\text{Hb}\cdot 1,34\cdot 10$
Sauerstoffverbrauchsindex	$\text{VO}_2\text{I}$ ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ )	$\text{CI}\cdot (S_a\text{O}_2 - S_v\text{O}_2)\cdot\text{Hb}\cdot 1,34\cdot 10$
Sauerstoffextraktionsrate	$\text{O}_2$ -ER (%)	$((S_a\text{O}_2 - S_v\text{O}_2)\cdot 100) / S_a\text{O}_2$

**Legende:** Die Indices a und v bezeichnen die Probenart (a - arterielle Probe, v - gemischt-venöse Probe)

### 2.4.3 Urinproben

An den transurethralen Katheter war ein Urinauffangbeutel angeschlossen, so dass die produzierte Urinmenge über das im Auffangbeutel integrierte Auslassventil in einen Messbecher abgelassen werden konnte. Auf diese Weise konnte zu jedem Zeitpunkt die Diurese, gemessen in  $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ , direkt ermittelt werden. Der Auffangbeutel und das Schlauchsystem wurden bei jeder Messung vollständig entleert.

## 2.5 Versuchsprotokoll

Pro Versuchstier betrug die Versuchsdauer 19 Stunden. Nach Vollendung der Versuchsdurchführung wurden die überlebenden Tiere mit Propofol ( $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) in eine tiefe Narkose versetzt und erhielten im Anschluss eine letale Dosis 7,45 %iger Kaliumchloridlösung, welche eine Asystolie und schließlich den Tod des Versuchstieres verursachte.

### 2.5.1 Versuchsdurchführung

24 Stunden nach der Instrumentierung erfolgte eine Messung am gesunden Versuchstier. Es wurden die hämodynamischen Parameter, die Diurese, die Körpertemperatur und die Ergebnisse der arteriellen und gemischtvenösen Blutgasanalysen erfasst. Diese Messung wird im Weiteren als Baseline (BL) bezeichnet. Nach Beendigung der BL-Messung startete eine kontinuierliche Infusion mit dem Lipopolysaccharid des Bakteriums *Salmonella typhosa* für die folgenden 19 Stunden. Das Endotoxin wurde in einer Dosierung von  $10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  unter Zuhilfenahme eines Perfusors infundiert.

Um während der Endotoxinämie ein ausreichendes intravasales Volumenangebot aufrecht zu erhalten, wurde die Flüssigkeitszufuhr der SH-Lösung so angepasst, dass CVP und PAOP  $\pm 3 \text{ mmHg}$  im Vergleich zum Ausgangswert betragen.

16 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion wurde bei den überlebenden Versuchstieren ( $n=14$ ) die nächste Messung durchgeführt, die die Erfassung der hämodynamischen Parameter, die Diurese, die Körpertemperatur und die Ergebnisse

der Blutgasanalysen beinhaltet. Diese Messung wird im Folgenden mit ETX-Messung bezeichnet.

Während der ersten Stunde nach der ETX-Messung wurden die hämodynamischen Parameter und die Körpertemperatur alle 15 Minuten erfasst, Proben zur Blutgasanalyse wurden alle 30 Minuten entnommen. In den folgenden zwei Stunden wurden die hämodynamischen Parameter und die Körpertemperatur alle 30 Minuten gemessen und die Blutgasanalysen stündlich durchgeführt. Die Diurese wurde ab der ETX-Messung stündlich bestimmt.

### 2.5.2 Gruppeneinteilung

Bei allen 18 Versuchstieren ( $n=18$ ) konnte eine BL-Messung durchgeführt werden und im Anschluss die Endotoxininfusion gestartet werden. Vier Versuchstiere verstarben innerhalb der ersten 16 Stunden nach Beginn der LPS-Infusion im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz. Die bis dahin ermittelten Daten dieser Versuchstiere wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen. Die überlebenden Versuchstiere ( $n=14$ ) wurden nach Erhebung der Daten für die ETX-Messung in zwei gleichgroße Gruppen (jeweils  $n=7$ ) aufgeteilt. Die Zuweisung der einzelnen Tiere in die Interventions- oder Kontrollgruppe erfolgte randomisiert und verblindet.

Die erste Gruppe (im Weiteren als Interventionsgruppe benannt) erhielt initial eine Bolusapplikation Glipizid ( $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), welche von einer kontinuierlichen Glipizidinfusion ( $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) über die nächsten drei Stunden gefolgt wurde. Um einer Hypoglykämie vorzubeugen, wurde zeitgleich mit einer permanenten Infusion von Glukose 5 % ( $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) begonnen.

Die Schafe der zweiten Gruppe (im Weiteren als Kontrollgruppe benannt) erhielten ausschließlich eine äquivalente Menge der Trägerlösung (physiologische NaCl-Lösung) als kontinuierliche Infusion. In Tabelle 2.6 ist der zeitliche und inhaltliche Versuchsaufbau sowohl der Interventions- als auch der Kontrollgruppe dargestellt.

Da keine Information über die Pharmakokinetik bei parenteral appliziertem Glipizid erhältlich war, wurden die hämodynamischen Effekte verschiedener Glipizid-Bolusdosen und kontinuierlicher Glipizidinfusion in Pilotstudien ermittelt. Für den

vorliegenden Versuch wurde die Dosis so gewählt, dass der MAP beim endotoxämischen Versuchstier auf Ausgangsniveau des gesunden Schafes gehalten wurde. Weiterhin wurde die Infusion der Glukose 5%-Lösung so titriert, dass die Blutglukosekonzentration unter dauerhafter Glipizidinfusion stabil blieb.

Tab. 2.6 Versuchsprotokoll

Versuchsprotokoll		
Messzeitpunkt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Baseline (BL)	Messung (Temperatur, hämodyn. Parameter), Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )	Messung (Temperatur, hämodyn. Parameter), Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )
Endotoxinämie (ETX)	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Bolus ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Bolus in ml $\triangleq$ Glipizid-Bolus NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
15 Min.	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
30 Min.	Messung, Blutentnahme LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung, Blutentnahme LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
45 Min.	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
60 min	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
90 min	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
120 min	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
150 min	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
180 min	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) Glipizid-Infusion ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) Glukose5%-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	Messung, Blutentnahme, Diurese LPS-Infusion ( $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) NaCl-Infusion in ml $\triangleq$ Glipizid-Infusion NaCl-Infusion ( $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
<b>Versuchsende</b>		

**Legende:** BL = Baseline-Messung, ETX = Messung nach 16 Stunden Endotoxinämie, LPS = Lipopolysaccharid, NaCl = Natrium-Chlorid-Infusion

## 2.6 Statistische Auswertung

Alle ermittelten Werte werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der Mittelwerte (S.E.M.) dargestellt. Zur statistischen Analyse wurde die Software Sigma Stat 2.03 verwendet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Um Unterschiede innerhalb und zwischen den beiden Gruppen zu berechnen, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse für Messwertwiederholungen (ANOVA) mit nachfolgendem post-hoc-Vergleich nach Student-Newman-Keuls vorgenommen. Die Signifikanz eines Wertes wurde als  $P < 0.05$  definiert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Effekte der Endotoxininfusion

#### 3.1.1 Allgemeine Reaktion

Innerhalb der ersten 16 Stunden der Endotoxininfusion verstarben vier der 18 Schafe. Die überlebenden Tiere (n=14) zeigten klinische Anzeichen von Unruhe, Tachypnoe und muköser Sekretion aus den Nüstern. Die gemessene Körperkerntemperatur war nach 16 Stunden Endotoxinämie signifikant erhöht ( $40.9 \pm 0.1$  versus  $39.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,001$ ; Tabelle 3.4).

#### 3.1.2 Systemische Hämodynamik

Alle Schafe wiesen nach 16-stündiger kontinuierlicher Infusion des *Salmonella typhosa*-Endotoxins eine hypotensive-hyperdynamische Kreislaufsituation auf, welche durch signifikante Abfälle des MAP und des SVRI sowie Anstiege des CI und der HR gekennzeichnet war (jeweils  $P < 0,001$  Baseline versus ETX; Tabelle 3.1, Abbildung 3.1 und 3.2).

#### 3.1.3 Pulmonale Hämodynamik

Die Schafe litten unter einer pulmonalen Hypertonie, die sich in signifikanten Anstiegen des MPAP und des PVRI zeigte. Der PAOP stieg, gleichsinnig zur Erhöhung des pulmonalarteriellen Blutdruckes, signifikant an (jeweils  $P < 0,001$  Baseline versus ETX; Tabelle 3.1, Tabelle 3.2, Abbildung 3.3).

Für den LVSWI wurde ein signifikanter Abfall der Werte gegenüber der Baseline-Messung beobachtet und für den RVSWI gegenseitig ein signifikanter Anstieg gegenüber den Ausgangswerten (jeweils  $P < 0,001$  Baseline versus ETX; Tabelle 3.1). Es konnte keine signifikante Veränderung des CVP festgestellt werden (Tabelle 3.1).

### **3.1.4 Globale Sauerstoffversorgung**

Im Rahmen der Endotoxinämie kam es zum signifikanten Anstieg des  $DO_2I$  und einer signifikanten Abnahme der  $O_2$ -ER (jeweils  $P < 0,001$  Baseline versus ETX; Tabelle 3.3, Abbildungen 3.4 und 3.5). Für die  $S_vO_2$  wurde ein nicht signifikanter Anstieg beobachtet, für die  $VO_2I$  ein Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten (Tabelle 3.3, Abbildung 3.4 und 3.5).

### **3.1.5 Säure-Basen-Haushalt, arterielle Laktat- und Glukosekonzentration**

Nach 16 Stunden Endotoxinämie war die arterielle Laktatkonzentration bei den überlebenden Schafen signifikant erhöht (jeweils  $P < 0,001$  Baseline versus ETX; Tabelle 3.4, Abbildung 3.6). Die arterielle Glukosekonzentration und der arterielle Base-Excess waren bei den endotoxämischen Schafen signifikant niedriger als bei den gesunden Schafen (jeweils  $P < 0,001$  Baseline versus ETX; Tabelle 3.4, Abbildung 3.6 und 3.8).

### **3.1.6 Diurese**

Für die ausgeschiedene Urinmenge wurde nach 16 Stunden Endotoxinzufuhr eine signifikante Erhöhung im Vergleich zur Baseline-Messung beobachtet (jeweils  $P < 0,001$  Baseline versus ETX; Abbildung 3.7).

## **3.2 Endotoxämische Kontrollgruppe**

Bei den endotoxämischen Kontrolltieren blieben alle Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik, der globalen Sauerstoffversorgung, des Säure-Basen-Status, die Diurese und die arterielle Glukosekonzentration während der 3-stündigen Messperiode stabil (Tabelle 3.1 - 3.3, Abbildung 3.1 - 3.8).

## **3.3 Endotoxämische Interventionsgruppe**

Die Applikation des Glipizidbolus ( $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) und die kontinuierliche Glipizidinfusion mit  $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  riefen keine klinisch fassbaren Veränderungen des Zustandes hervor.

### **3.3.1 Systemische Hämodynamik**

Die Glipizidinfusion führte zu einer Umkehr der durch das Endotoxin verursachten hypotensiven-hyperdynamen Kreislaufsituation. MAP und SVRI stiegen unmittelbar nach Beginn der Glipizidzufuhr signifikant an, während HR und CI signifikant abfielen. Diese Veränderungen gegenüber der ETX-Messung blieben über die gesamte 3-stündige Periode der kontinuierlichen Glipizidinfusion stabil (jeweils  $P < 0,001$  versus ETX; Tabelle 3.1, Abbildung 3.1 und 3.2).

### **3.3.2 Pulmonale Hämodynamik**

Glipizid hatte keine signifikanten Effekte auf die pulmonalen hämodynamischen Parameter (Tabelle 3.1-3.3, Abbildung 3.3 - 3.6).

### **3.3.3 Globale Sauerstoffversorgung**

Es wurde ein signifikanter Abfall des  $DO_2I$  beobachtet (Tabelle 3.3, Abbildung 3.4; jeweils  $P < 0,001$  versus ETX). Der  $VO_2I$  war gegenüber der ETX-Messung signifikant erniedrigt. Glipizid hatte keine signifikanten Effekte auf die  $O_2$ -ER und die  $S_vO_2$  (Tabelle 3.1-3.3, Abbildung 3.3 - 3.6).

### **3.3.4 Säure-Basen-Haushalt, arterielle Laktat- und Glukosekonzentration**

Glipizid hatte keine signifikanten Effekte auf den Säure-Basen-Status (Tabelle 3.4, Abbildung 3.6). Die Glipizidinfusion führte zu einer tendenziell niedrigeren arteriellen Laktatkonzentration, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen (Tabelle 3.4, Abbildung 3.6). Die arterielle Glukosekonzentration blieb während gleichzeitiger Applikation von Glipizid und Glukose 5% unverändert (Tabelle 3.4, Abbildung 3.8).

### **3.3.5 Diurese**

Die Urinausscheidung war während der Glipizidinfusion verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $P < 0,001$  nach 180min; Abbildung 3.7).

**Tab. 3.1** Parameter der systemischen Hämodynamik

Parameter	Gruppe	BL	ETX	60 min	120 min	180 min
MAP (mmHg)	Intervention	91±1	78±2*	90±4	89±3	89±3
	Kontrolle	89±2	78±3*	78±3	78±3	78±3
SVRI (dyne·s·cm <sup>-5</sup> )	Intervention	1146±51	796±53*	1115±85	1058±59	1002±88
	Kontrolle	1092±38	785±36*	772±45	761±46	729±36
HR (min <sup>-1</sup> )	Intervention	81±3	125±4*	106±5	110±5	115±8
	Kontrolle	84±3	130±7*	133±9	134±6	142±8
CI (l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	Intervention	6,0±0,2	7,4±0,3*	6,0±0,3	6,2±0,1	6,8±0,5
	Kontrolle	6,2±0,3	7,5±0,2*	7,7±0,2	7,8±0,4	8,0±0,2
CVP (mmHg)	Intervention	5±1	5±1	8±1	7±1	6±1
	Kontrolle	5±1	5±1	5±1	5±1	5±1
PAOP (mmHg)	Intervention	8±1	9±1*	11±1	10±1	9±2
	Kontrolle	7±0	11±1*	11±1	11±1	11±1
LVSWI (g·m <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	Intervention	84±3	56±3*	62±6	62±5	65±4
	Kontrolle	83±6	54±5*	53±4	54±4	53±5

**Legende:** MAP = mean arterial pressure, SVRI = systemic vascular resistance index, HR = heart rate, CI = cardiac index, CVP = central venous pressure, PAOP = pulmonary arterial occlusion pressure, LVSWI = left ventricular stroke work index. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. \*P < 0,001 BL versus ETX.

**Tab. 3.2** Parameter der pulmonalen Hämodynamik

Parameter	Gruppe	BL	ETX	60 min	120 min	180 min
MPAP (mmHg)	Intervention	16±1	24±1*	24±1	23±1	24±1
	Kontrolle	16±1	26±1*	26±1	26±2	26±1
PVRI (dyne·s·cm <sup>-5</sup> )	Intervention	111±7	162±12*	180±18	180±18	174±22
	Kontrolle	118±12	163±13*	151±7	151±12	151±14
RVSWI (g·m <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	Intervention	11±1	15±0*	13±1	13±1	14±0
	Kontrolle	10±1	17±1*	17±1	17±1	16±1

**Legende:** MPAP = mean pulmonary arterial pressure, PVRI = pulmonary vascular resistance index, RVSWI = right ventricular stroke work index. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. \*P < 0,001 BL versus ETX.

**Tab. 3.3** Parameter der globalen Sauerstoffversorgung

Parameter	Gruppe	BL	ETX	60 min	120 min	180 min
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (%)	Intervention	99±0	99±1	99±0	99±0	99±0
	Kontrolle	99±0	99±0	99±0	99±0	99±0
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> (%)	Intervention	63±1	67±1	64±2	66±2	66±1
	Kontrolle	63±1	67±2	66±2	66±2	65±2
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	Intervention	108±1	106±2	106±1	106±2	104±2
	Kontrolle	107±1	106±1	106±1	106±2	106±1
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	Intervention	39±1	39±1	39±1	40±1	38±1
	Kontrolle	40±1	36±1	36±1	37±1	37±1
DO <sub>2</sub> l (ml·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	Intervention	962±36	1182±41 <sup>*</sup>	930±54 <sup>#§</sup>	975±41 <sup>#§</sup>	1058±41 <sup>#§</sup>
	Kontrolle	990±50	1213±58 <sup>*</sup>	1198±58 <sup>#</sup>	1195±62 <sup>#</sup>	1258±57 <sup>#</sup>
VO <sub>2</sub> l (ml·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	Intervention	355±16	388±22	326±22 <sup>§</sup>	332±21 <sup>§</sup>	360±20
	Kontrolle	367±25	398±39	405±40	405±44	439±52
O <sub>2</sub> -ER (%)	Intervention	37±1	33±1 <sup>*</sup>	35±2	34±2	34±1
	Kontrolle	37±1	32±2 <sup>*</sup>	34±2	33±2	34±2
Hb (g·dl <sup>-1</sup> )	Intervention	11,7±0,6	11,7±0,6	11,3±0,6	11,4±0,6	11,5±0,5
	Kontrolle	11,7±0,4	11,8±0,6	11,4±0,5	11,3±0,6	11,4±0,6

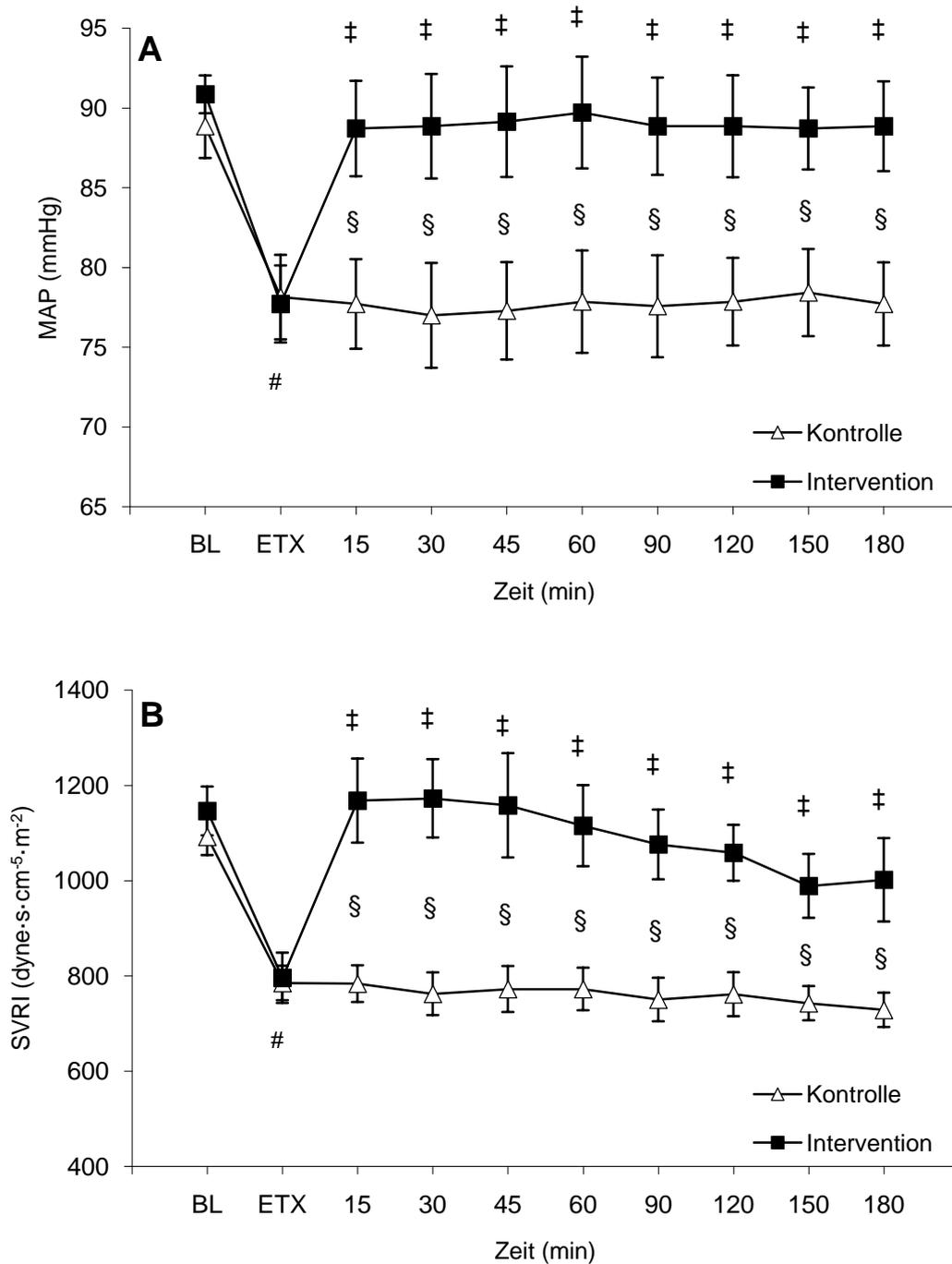
**Legende:** S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung, S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, DO<sub>2</sub>l = Sauerstoffangebotsindex, VO<sub>2</sub>l = Sauerstoffverbrauchsindex, O<sub>2</sub>-ER = Sauerstoffextraktionsrate, Hb = Hämoglobinkonzentration. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. \*P < 0,001 BL versus ETX, #P < 0,05 Kontrolle versus Intervention, §P < 0,001 versus ETX in der Interventionsgruppe.

**Tab. 3.4** Parameter des Säure-Basen-Haushaltes, Laktatkonzentration, Glukosekonzentration und Körperkerntemperatur

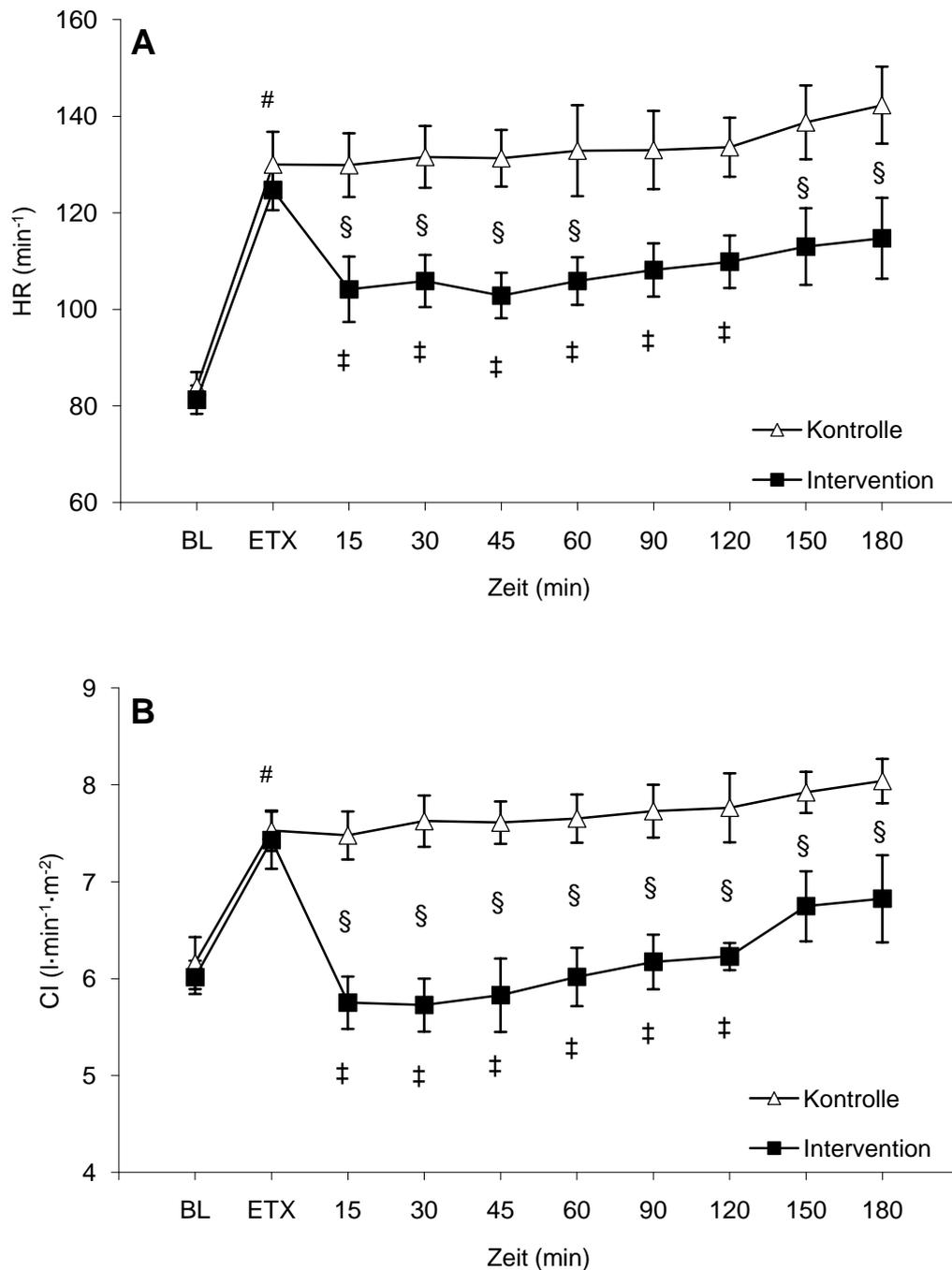
Parameter	Gruppe	BL	ETX	60 min	120 min	180 min
apH ( $-\log_{10}(\text{H}^+)$ )	Intervention	7,50±0,01	7,47±0,00	7,47±0,01	7,47±0,00	7,46±0,01
	Kontrolle	7,49±0,01	7,47±0,01	7,45±0,01	7,44±0,01	7,45±0,01
aBE ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )	Intervention	6,7±0,6	3,5±0,3*	3,3±0,3	3,4±0,3	3,4±0,4
	Kontrolle	6,3±0,6	2,8±0,5*	2,7±0,4	2,4±0,5	2,6±0,5
aHCO <sub>3</sub> ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )	Intervention	29,4±0,6	26,6±0,6	26,2±0,3	26,6±0,4	26,2±0,3
	Kontrolle	29,1±0,8	24,7±0,6	23,7±0,6	23,6±0,8	24,2±0,6
aLac ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )	Intervention	0,9±0,1	2,5±0,3*	2,4±0,3	2,4±0,3	2,4±0,3
	Kontrolle	0,7±0,1	2,7±0,6*	2,9±0,7	2,9±0,7	2,8±0,7
aGlc ( $\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ )	Intervention	88±3	59±2*	61±3	62±5	64±4
	Kontrolle	82±2	55±4*	56±4	55±3	57±4
Temperatur (°C)	Intervention	39,4±0,1	40,8±0,1*	40,8±0,1	40,7±0,1	40,7±0,1
	Kontrolle	39,3±0,1	41,0±0,1*	41,0±0,1	41,0±0,1	41,0±0,1

**Legende:** apH = arterieller pH, aBE = arterieller Base-Excess, aHCO<sub>3</sub> = arterielle Hydrogencarbonatkonzentration, aLac = arterielle Laktatkonzentration, aGlc = arterielle Glukosekonzentration. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. \*P < 0,001 BL versus ETX.

**Abb. 3.1** Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (A) und des systemvaskulären Widerstandsindex (B)

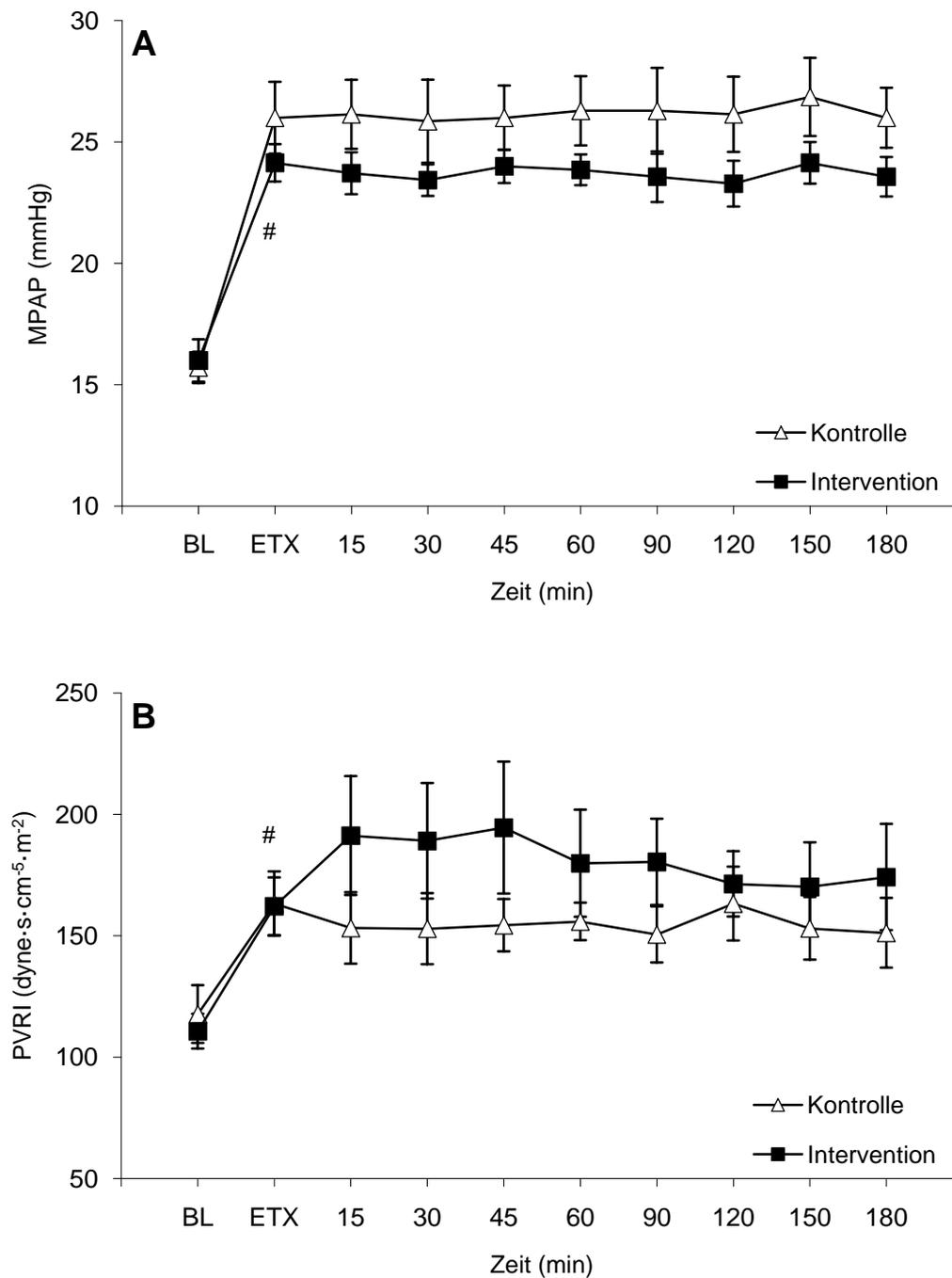


**Legende:** Mittlerer arterieller Druck (MAP) und systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. §P < 0,001 Kontrolle vs. Intervention, #P < 0,001 BL vs. ETX, ‡P < 0,001 vs. ETX in der Interventionsgruppe.

**Abb. 3.2** Veränderungen der Herzfrequenz (A) und des Herzindex (B)

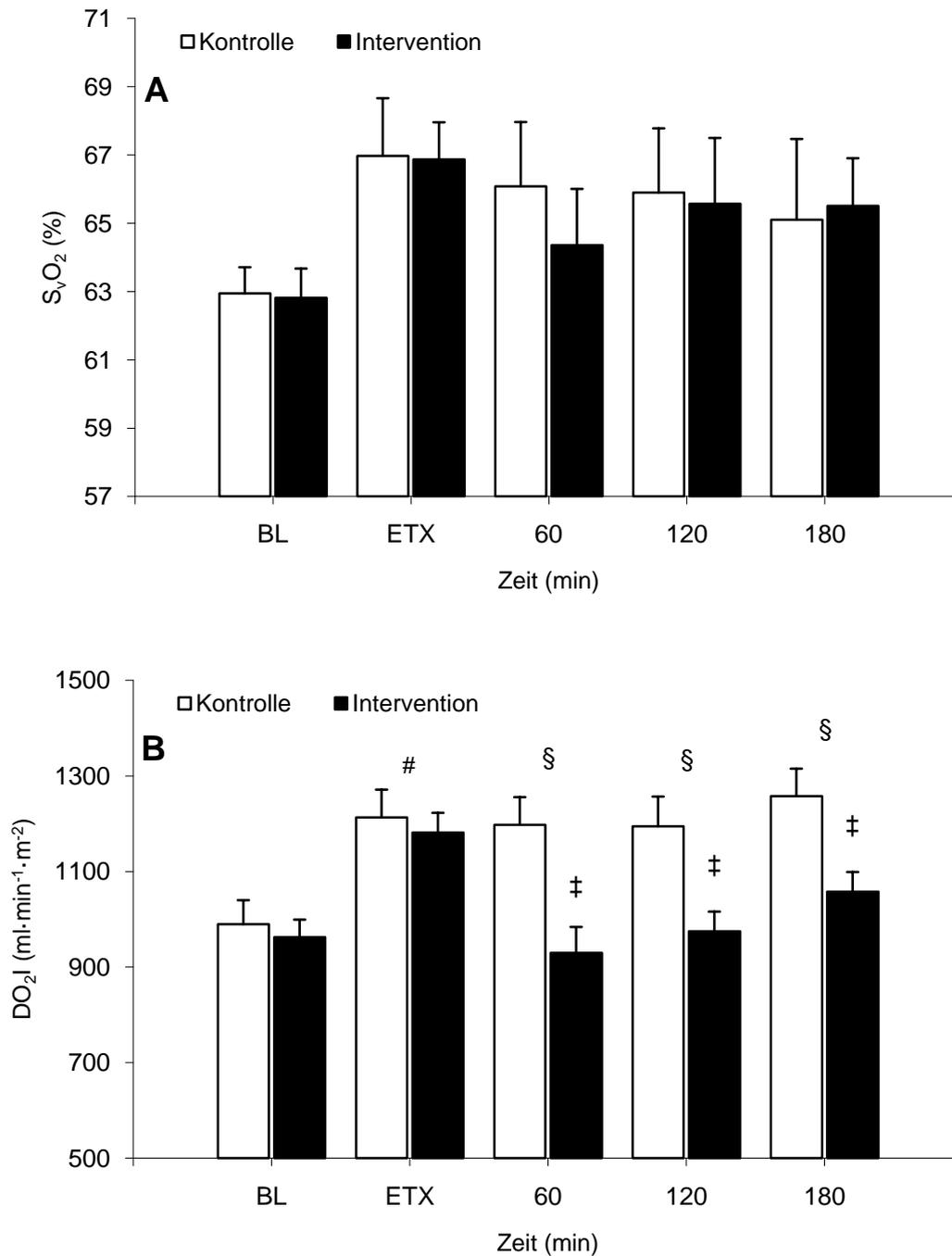
**Legende:** Herzfrequenz (HR) und Herzindex (CI) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. <sup>§</sup>P < 0,001 Kontrolle vs. Intervention, <sup>#</sup>P < 0,001 BL vs. ETX, <sup>‡</sup>P < 0,001 vs. ETX in der Interventionsgruppe.

**Abb. 3.3** Veränderungen des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (A) und des pulmonalvaskulären Widerstandsindex (B)



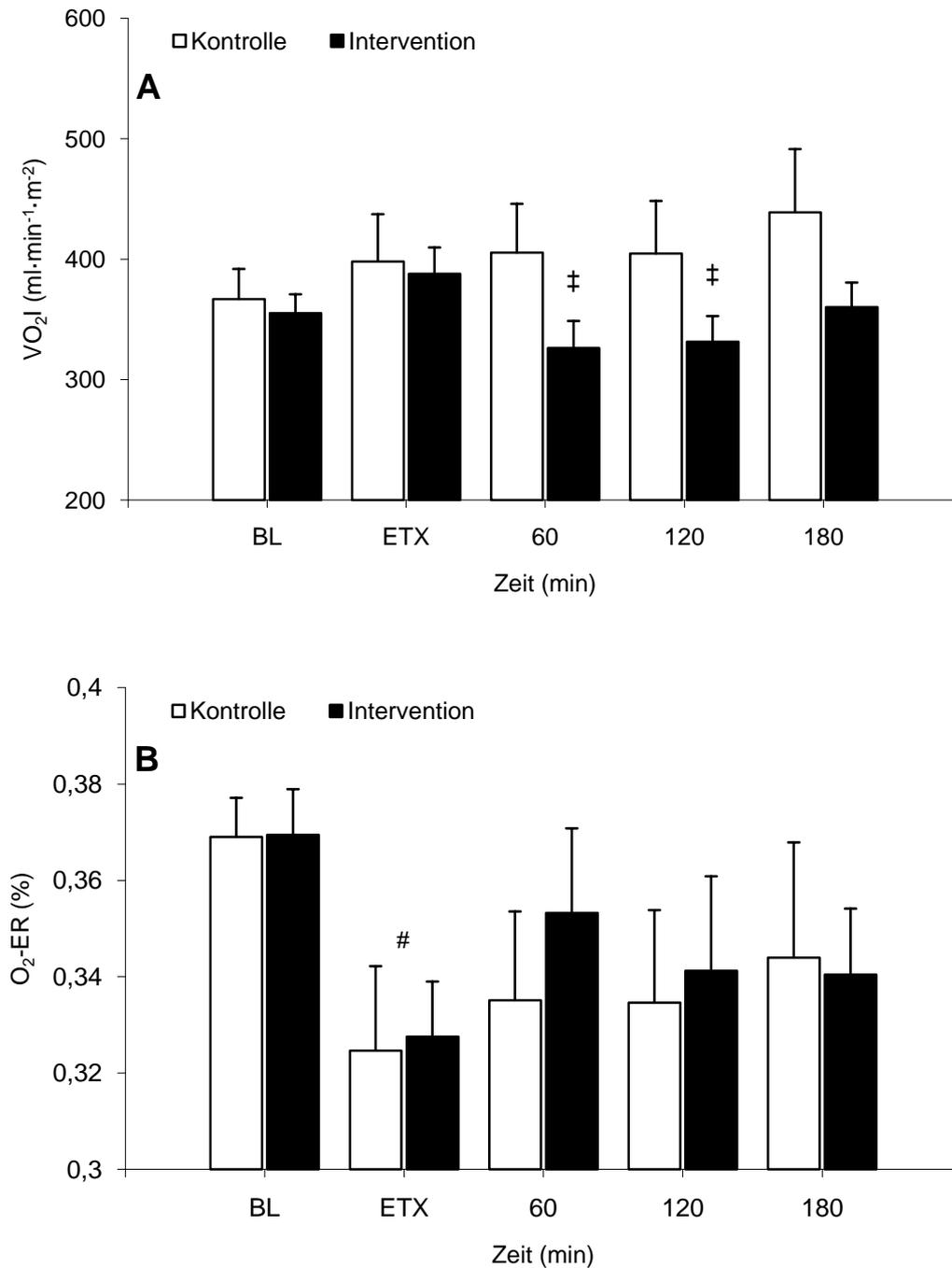
**Legende:** Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP) und pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (PVRI) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. #P < 0,001 BL vs. ETX.

**Abb. 3.4** Veränderungen der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (A) und des Sauerstoffangebotsindex (B)



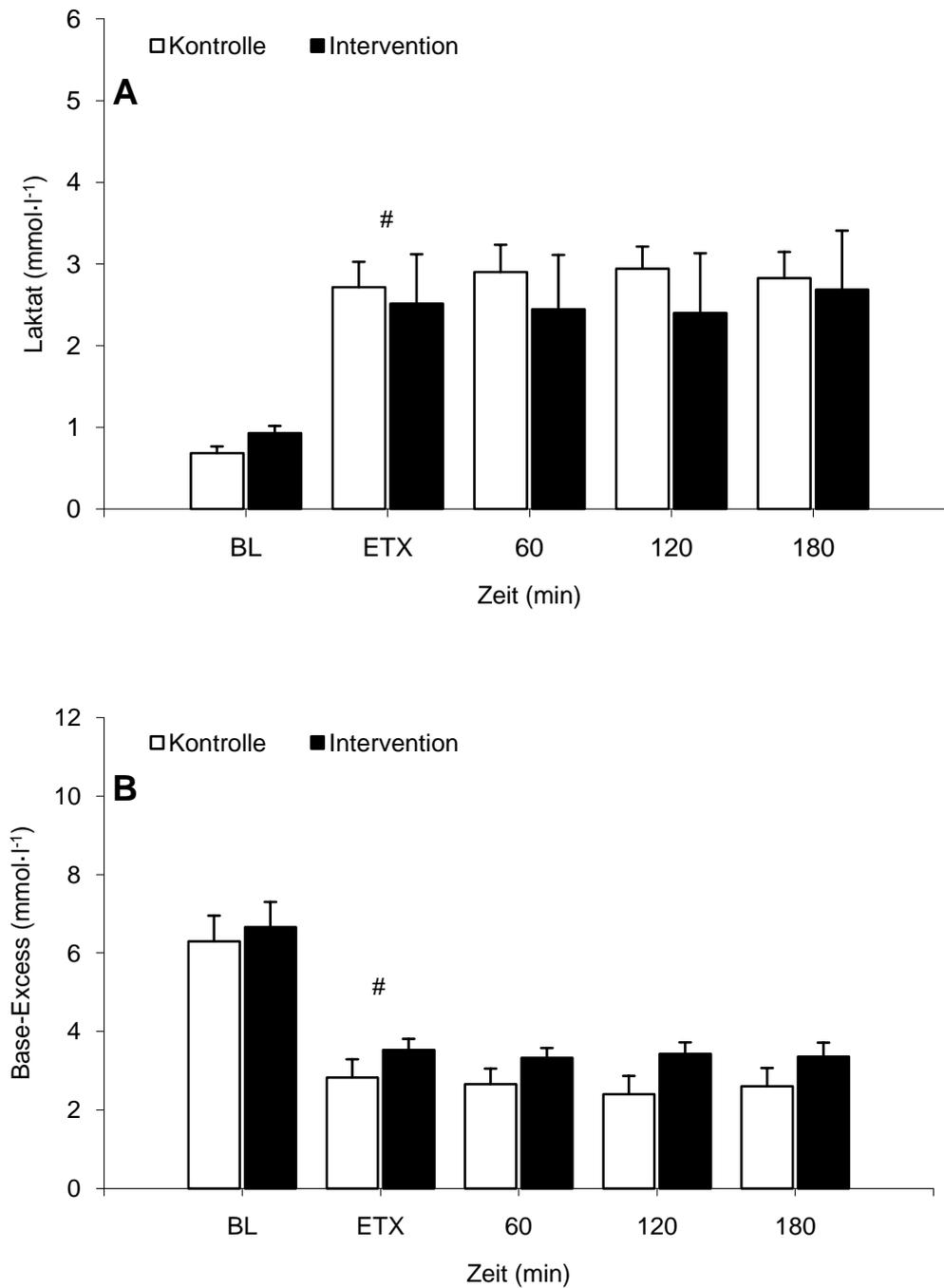
**Legende:** Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $S_vO_2$ ) und Sauerstoffangebotsindex ( $DO_2I$ ) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 60, 120 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. <sup>§</sup> $P < 0,001$  Kontrolle vs. Intervention, <sup>#</sup> $P < 0,001$  BL vs. ETX, <sup>‡</sup> $P < 0,001$  vs. ETX in der Interventionsgruppe.

**Abb. 3.5** Veränderungen des Sauerstoffverbrauchsindex (A) und der Sauerstoffextraktionsrate (B)

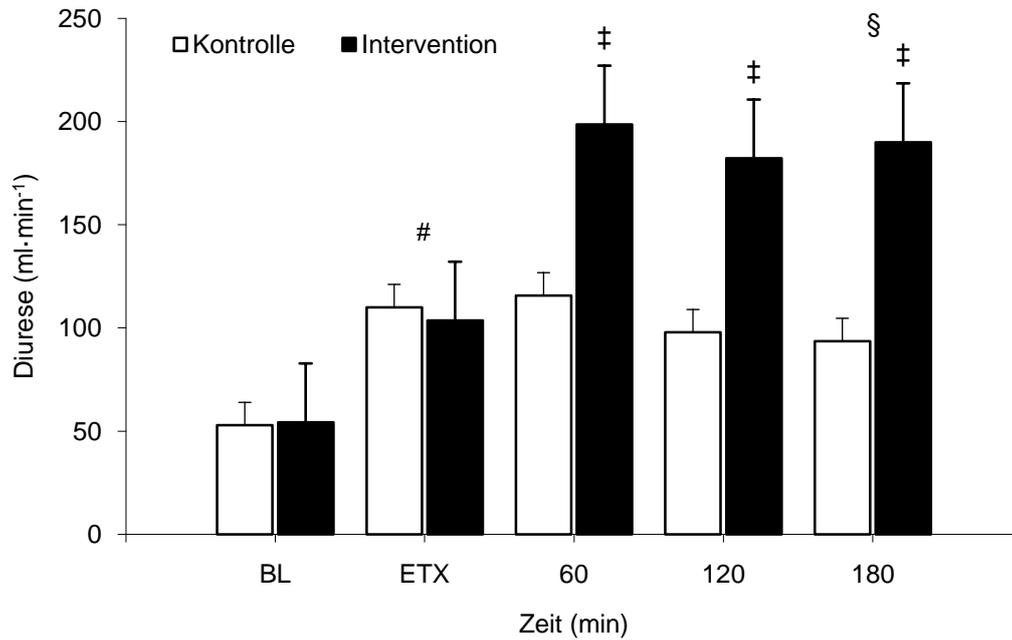


**Legende:** Sauerstoffverbrauchsindex (VO<sub>2</sub>) und Sauerstoffextraktionsrate (O<sub>2</sub>-ER) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 60, 120 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. <sup>#</sup>P < 0,001 BL vs. ETX, <sup>‡</sup>P < 0,001 vs. ETX in der Interventionsgruppe.

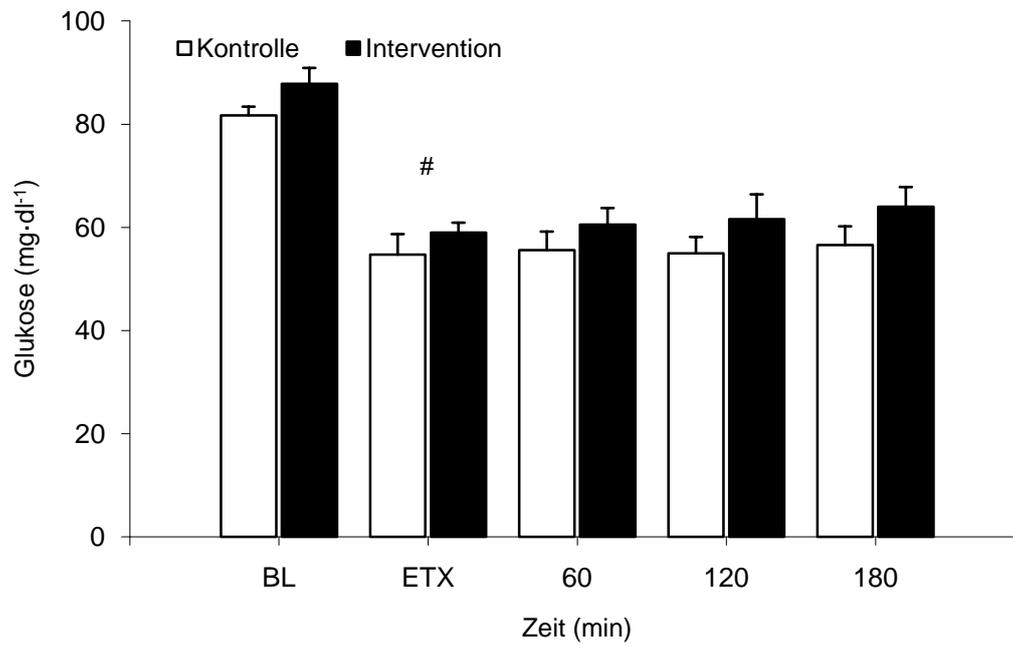
**Abb. 3.6** Veränderungen der arteriellen Laktatkonzentration (A) und des arteriellen Base-Excess (B)



**Legende:** Arterielle Laktatkonzentration (Laktat) und arterieller Base-Excess (Base-Excess) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 60, 120 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. #P < 0,001 BL vs. ETX.

**Abb. 3.7** Veränderungen der Diureseleistung

**Legende:** Diureseleistung (Diurese) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 60, 120 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. <sup>§</sup>P < 0,001 Kontrolle vs. Intervention, <sup>#</sup>P < 0,001 BL vs. ETX, <sup>‡</sup>P < 0,001 vs. ETX in der Interventionsgruppe.

**Abb. 3.8** Veränderungen der Glukosekonzentration

**Legende:** Arterielle Glukosekonzentration (Glukose) beim gesunden Schaf zur Baseline (BL), nach 16 Stunden Endotoxinämie (ETX) und nach 60, 120 und 180 min Medikamentenapplikation. Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. #P < 0,001 BL vs. ETX.

## 4. Diskussion

Im vorliegenden Experiment wurde die Wirkung von Glipizid, ein spezifischer  $K_{ATP}$ -Kanal-Blocker, durch eine Bolusapplikation und anschließend kontinuierlicher Infusion an endotoxämischen Schafen untersucht.

Die durch die Endotoxinämie hervorgerufene hypotensive-hyperdynamische Zirkulation wurde durch die Glipizidinfusion für die gesamte Dauer der Messungen antagonisiert. Es kam weiterhin zu einer signifikanten Verbesserung der Diureseleistung in der Interventionsgruppe. Der antizipierte Abfall des Blutzuckerspiegels konnte durch eine begleitende Glukoseinfusion verhindert werden.

### 4.1 Die chronische Endotoxinämie im Schaf

#### 4.1.1 Modell der hyperdynamischen Endotoxinämie

Tierexperimentelle Modelle, zur weiteren Erforschung der Pathophysiologie der Sepsis und zur Verbesserung und Generierung von neuen Therapieansätzen und -konzepten, sind unerlässlich. Das Modell der chronischen Endotoxinämie im Schaf ist ein gut etabliertes Modell in der Sepsisforschung [21, 31, 75, 120, 141, 162, 187, 203] und bietet zahlreiche Vorteile.

Eine Sepsis kann sowohl durch Endotoxine als auch bakteriell induziert werden. Endotoxin ist ein Bestandteil der Wand von gramnegativen Bakterien und einer der entscheidenden Faktoren bei der Entstehung einer Sepsis und den damit assoziierten pathophysiologischen Veränderungen [76]. Daraus ergibt sich die Eignung von Endotoxinen zur Induktion einer experimentellen Sepsis [115, 179]. Das LPS bietet im Gegensatz zu lebenden Bakterienstämmen als Medium in der Sepsisforschung den Vorteil, dass es exakter dosierbar ist [57] und keine Umweltkontamination hervorruft. Für die Dauer der Versuchsdurchführung lässt sich auf Grund der genauen Dosierungsmöglichkeit ein konstantes Krankheitsstadium erreichen. Dabei ist es insbesondere durch die kontinuierliche parenterale Applikation von Endotoxin möglich, im Gegensatz zur Bolusapplikation [185], eine andauernde hyperdynamische

Kreislaufsituation sowie weitere typische Veränderungen, wie sie auch im Rahmen einer menschlichen Sepsis entstehen, zu erzeugen [119, 123, 148, 186]. Des Weiteren stellen die längere Haltbarkeit und einfachere Lagerung des LPS, im Vergleich zur bakteriellen Züchtung und Haltbarkeit, wesentliche Vorteile dar [30]. Es konnte zudem an gesunden, freiwilligen Probanden gezeigt werden, dass die aus der Endotoxininfusion resultierenden pathophysiologischen Veränderungen weitgehend den klinischen Befunden in der Frühphase der Sepsis entsprechen [115, 178]. Mensch und Schaf sind bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber parenteral verabreichtem Endotoxin vergleichbar [178, 186].

Im Rahmen der tierexperimentellen Sepsismodelle können für die jeweiligen Zielsetzungen spezifische Tierarten eingesetzt werden. Muss ein großes Kollektiv untersucht werden, um beispielsweise den Einfluss einer Behandlung auf das Überleben zu testen, eignen sich hierfür bevorzugt Kleintiermodelle, wie Mäuse oder Ratten. Sind hingegen kardiovaskuläre Parameter Forschungsschwerpunkt, werden diese Studien vornehmlich an Großtieren, wie zum Beispiel Schafen, Schweinen und Hunden vorgenommen. Zur Instrumentierung und zum Monitoring hämodynamischer Veränderungen können bei Großtieren identische Messkatheter und Überwachungsverfahren wie beim erwachsenen Patienten mit Sepsis angewendet werden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis deutlich erhöhen kann.

Die tierexperimentelle Sepsisforschung an anderen Großtiermodellen ist ebenfalls etabliert [105], jedoch ist die Sensitivität von z. B. Schweinen gegenüber Endotoxin deutlich geringer und ein Vergleich mit dem menschlichen Organismus somit problematischer. Weiterhin wäre die schwächere Ausprägung der charakteristischen Kreislaufparameter durch Endotoxin beim Schwein ein entscheidender Nachteil für die Untersuchung des Einflusses von Medikamenten auf hämodynamische Variablen wie in der vorliegenden Studie [63].

Ein weiterer Vorteil der verwendeten Spezies ist, dass Schafe während der Untersuchungen ein ruhiges Wesen zeigen und somit während der Versuchsdurchführung nicht anästhesiert werden müssen. Im Vergleich zum

narkotisierten Versuchstier können die kardiovaskulären Einflüsse von Anästhetika hierdurch ausgeschlossen werden.

In der vorliegenden Studie wurde das Modell der hyperdynamen Endotoxinämie am Schaf gewählt, da auf diese Weise die für die vorliegende Untersuchung relevanten kardiovaskulären Veränderungen verlässlich reproduziert und mit identischen Methoden wie beim Patienten mit Sepsis überwacht werden konnten. Speziell zur Erhebung kardiovaskulärer Veränderungen im Rahmen der Sepsis ist dieses Modell aus den genannten Gründen zu einem Standardmodell geworden [21, 31, 75, 120, 141, 162, 187, 203].

#### **4.1.2 Effekte der Endotoxinämie auf die Versuchstiere**

Im vorliegenden Versuch kam es, als Zeichen der generalisierten Entzündungsreaktion, bei sämtlichen Versuchstieren zu einem signifikanten Anstieg der Körpertemperatur.

##### **4.1.2.1 Systemische und pulmonale Hämodynamik**

Nach 16-stündiger Endotoxinämie wiesen alle überlebenden Versuchstiere eine hypotensive-hyperdynamie Zirkulation auf, die durch eine Abnahme von MAP und SVRI sowie eine Steigerung von HR und CI gekennzeichnet war. Zusätzlich fanden sich Anzeichen einer pulmonalarteriellen Hypertension. Die erhobenen Veränderungen decken sich mit den Ergebnissen vorheriger Studien mit demselben Sepsismodell [102, 203-205] und entsprechen weiterhin den typischen Befunden in der Frühphase der Sepsis beim Menschen [74, 139]. Auf die Entstehung der systemischen Vasodilatation und arteriellen Hypotension wird in den folgenden Abschnitten weiter eingegangen.

Die pulmonalarterielle Hypertension ist als Erhöhung des MPAP auf über 25mmHg in Ruhe bzw. über 30mmHg unter Belastung definiert. Sie drückt sich neben dem erhöhten MPAP in einem Anstieg des PVRI aus [158]. Die pulmonalarterielle Hypertension ist im Rahmen der Sepsis unter anderem durch Mediatoren wie Endothelin-1 oder Thromboxan vermittelt, die zu einer Vasokonstriktion der Lungengefäße und auch intravaskulären Thrombosen führen [98]. Der rechte Ventrikel ist durch den erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand zunehmend belastet und es kommt zu einer erhöhten Ödemgefahr im Bereich des Lungengewebes durch direkte

Schädigung des Lungenendothels durch das Endotoxin [13, 33, 66, 74, 179]. Eine weitere Schädigung des Lungengewebes entsteht durch die durch Endotoxin hervorgerufene Aktivierung von Granulozyten, die durch proinflammatorische Zytokine (wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-5, IL-6 und IL-8) Lysozyme und Superoxide ausschütten [5, 33, 70]. Im vorliegenden Versuch konnte die durch die pulmonale Hypertension zunehmende rechtsventrikuläre Belastung durch einen Anstieg des RVSWI nachgewiesen werden.

Weiterhin kam es in der vorliegenden Studie durch die Endotoxinämie zu einer signifikanten Abnahme des LVSWI. Der erniedrigte LVSWI bei gleichzeitig verminderter Nachlast spricht am ehesten für eine funktionelle Schädigung des Herzmuskels mit verminderter Kontraktilität [151]. Auch bei Patienten mit Sepsis wird regelmäßig ein Abfall des LVSWI beobachtet. Dieser Befund kann auf eine septische Kardiomyopathie hindeuten [49, 143]. Bei der septischen Kardiomyopathie ist der Herzmuskel nicht mehr dazu in der Lage, die Kontraktilität und Herzfrequenz als Kompensation der stark erniedrigten Nachlast in der Sepsis adäquat zu steigern. Der CI war in der vorliegenden Untersuchung gesteigert, jedoch nicht ausreichend, um den Blutdruckabfall durch die systemische Entzündungsreaktion zu kompensieren.

#### **4.1.2.2 Globaler Sauerstofftransport**

Neben der Erhöhung des CI fand sich in der vorliegenden Untersuchung ein Anstieg von  $DO_2I$  und ein Abfall der  $O_2$ -ER durch die Induktion der Endotoxinämie.  $VO_2I$  und  $S_vO_2$  stiegen tendenziell an. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Diese vorliegenden Veränderungen zeigten sich bereits in früheren experimentellen Untersuchungen am Schafmodell [203, 204] und decken sich ebenso mit klinischen Untersuchungen bei septischen Patienten [94, 124]. Aus dem signifikanten Anstieg des CI resultiert ein Anstieg des  $DO_2I$ , wobei die mathematische Kopplung der Parameter berücksichtigt werden muss. Der Abfall der  $O_2$ -ER wird durch ein tendenziell steigendes  $S_vO_2$  nur unzureichend erklärt, so dass auch hier, wie für die menschliche Sepsis typisch, von einer gestörten Sauerstoffextraktion des Gewebes auf Grund von regionaler Hypoxie bei Mikrozirkulationsstörungen und einem Defekt der Zellatmung ausgegangen werden muss [13, 86, 183]. Die Unfähigkeit der

Verstoffwechslung des angebotenen Sauerstoffes wird in diesem Zusammenhang auch als zytopathische Hypoxie bezeichnet [53]. Die Zunahme des  $VO_2I$  zeigt einen erhöhten Sauerstoffbedarf im Rahmen der Sepsis bei verstärktem Zellmetabolismus und inflammatorischer Stoffwechsellage an [23, 204]. Eine weitere Erklärung für das erhöhte  $VO_2I$  liegt in der vermehrten Reaktion von gelösten  $O_2$ -Molekülen mit freien Radikalen, deren Konzentration im septischen Zustand erhöht ist [23, 38].

#### **4.1.2.3 Säure-Basen-Status, Glukosekonzentration und Diurese**

Die durch die Endotoxinämie signifikant erhöhten arteriellen Laktatspiegel könnten auf eine regionale Hypoperfusion mit konsekutiver Hypoxygenierung hinweisen. Erhöhte arterielle Laktatkonzentrationen zeigten sich bereits in zahlreichen anderen Studien beim endotoxämischen Schaf [121, 141, 202, 204] sowie auch bei Patienten mit Sepsis [26]. Als prädiktiver Wert in Bezug auf Mortalität septischer Patienten gilt eine supraphysiologische Laktaterhöhung ( $>2\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ ) [23, 59, 89]. Als Folge eines Sauerstoffdefizites in der Zelle kommt es vermehrt zu einem anaeroben Stoffwechsel mit letztlich erniedrigtem pH-Wert und erhöhter Laktat/ Pyruvat-Ratio, die im Gesunden 10:1 beträgt [51]. Im vorliegenden Versuch blieb der pH-Wert über den Zeitraum der Messungen konstant bei signifikant erniedrigtem BE, was auf eine kompensierte metabolische Azidose hinweist. Zelluläre Hypoxie und Azidose erscheinen somit als Erklärung für die Laktaterhöhung nicht ausreichend. Neben diesem Mechanismus kommen jedoch auch andere Ursachen einer erhöhten Laktatkonzentration in Betracht [64].

Diesbezüglich existieren Theorien zu erhöhten Laktatkonzentrationen ohne Hypoperfusion und Hypoxygenierung, weshalb die Laktatkonzentration als Marker für eine Gewebhypoxie von einigen Autoren für nicht zuverlässig gehalten wird [88]. Hier kommt besonders die Theorie der zytopathischen Hypoxie, mit einer Einschränkung der Sauerstoffextraktion auf zellulärer Ebene, zum Tragen [53].

Ursächlich für einen erhöhten Laktatspiegel kommen auch die Hemmung der Pyruvatdehydrogenase (PDH), ein verminderter Laktatabbau und die Steigerung der aeroben Glykolyse in Betracht [23].

Der Organismus ist stets bestrebt ausreichend ATP als Energieträger zu liefern, was im Rahmen einer Sepsis durch teilweise blockierte Stoffwechselwege erschwert ist [212]. Als Folge der geringeren Bereitstellung von ATP kommt es wahrscheinlich zu einer Downregulation der PDH [212]. Die PDH oxidiert Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA), welches in den Citratcyclus eingeschleust wird. Als Folge der Downregulation des Enzyms PDH kommt es zu einem Aufstau an Pyruvat, welches zum Teil durch die Laktatdehydrogenase (LDH) zu Laktat umgewandelt wird und auf diesem Weg eine Laktaterhöhung hervorrufen kann.

Übersteigt das abzubauenende Laktat die Kapazität der abbauenden Organe, wie Herz- und Skelettmuskulatur, Niere und Leber, resultiert auch hieraus eine Zunahme der Laktatkonzentration [108].

Als weiterer Erklärungsansatz dient, wie bereits erwähnt, die Steigerung der aeroben Glykolyse durch einen Hypermetabolismus im Rahmen einer Sepsis [23]. Es konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass bei septischen im Vergleich zu gesunden Patienten eine um 450% erhöhte Pyruvatproduktion besteht [64]. Da die Kapazität der Atmungskette zur aeroben Verstoffwechslung des anfallenden Pyruvats nicht ausreicht, kommt es durch Umwandlung mittels LDH wiederum zu einer Erhöhung des Laktatspiegels.

Sehr wahrscheinlich kann man in der vorliegenden Studie davon ausgehen, dass die gemessene Laktaterhöhung Ausdruck der Kombination mehrerer der genannten Theorien und Mechanismen ist. Welcher Mechanismus der Erhöhung als Hauptursache zu Grunde liegt, ist mit der angewendeten Methodik nicht eindeutig zu klären, da weder der Pyruvatspiegel, die Aktivität der PDH noch die Laktatutilisation bestimmt wurden. Die Laktaterhöhung erlaubt jedoch groborientierend eine Einordnung bezüglich der Schwere der Erkrankung [59] und kann als Verlaufsparemeter prognostisch hilfreich sein [38].

Die Glukosekonzentration fiel durch Induktion der Endotoxinämie im Schaf signifikant ab. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit Sepsis häufig ein Anstieg der Blutzuckerwerte beobachtet.

Die Endotoxinämie führte weiterhin zu einem signifikanten Anstieg der Stundendiurese. Neben der Diurese wurden keine Organfunktionsparameter bestimmt, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Vor dem Hintergrund der Gesamtkrankheitsschwere des hervorgerufenen endotoxämischen Schocks mit begleitender arterieller Hypotension und Hyperlaktatämie lässt sich die gesteigerte Diurese jedoch am ehesten durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), hervorgerufen durch eine Verminderung des glomerulären Blutflusses bei gleichzeitigem Vorliegen einer insuffizienten tubulären Rückresorption, erklären. Dies würde dem Pathomechanismus einer Schockniere entsprechen [20, 164], wie sie typischerweise im Rahmen eines septischen Organversagens beobachtet wird.

## **4.2 Stellenwert der Inhibition von $K_{ATP}$ -Kanälen in der Sepsis**

### **4.2.1 Kenntnisse aus vorherigen experimentellen Untersuchungen**

Wie zuvor beschrieben, ist die Kreislaufsituation im frühen Stadium der Sepsis durch einen Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes mit konsekutiver arterieller Hypotension gekennzeichnet. Um einen ausreichenden Perfusionsdruck zu erreichen, ist neben der aggressiven Volumentherapie häufig eine kontinuierliche Gabe von vasoaktiven Substanzen erforderlich [155]. In den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Sepsis Gesellschaft wird Noradrenalin hierfür als Vasopressor der ersten Wahl empfohlen [153]. Noradrenalin vermittelt seine vasopressorischen Eigenschaften hauptsächlich über die Stimulation von  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren. Wegen einer verminderten Ansprechbarkeit der adrenergen Rezeptoren gegenüber endogenen und exogenen Katecholaminen ist häufig eine exzessive Dosissteigerung von Noradrenalin erforderlich. Dies beruht auf Störungen am adrenergen Rezeptor und der nachfolgenden Signaltransduktion sowie einer Downregulation der  $\alpha_1$ -Rezeptoren [101]. Hiermit ist wiederum eine Zunahme der kardiopulmonalen und metabolischen Nebenwirkungen von Katecholaminen bis zur Erhöhung der Mortalitätsrate assoziiert [112]. Dies betont die große Bedeutung alternativer Therapiestrategien der arteriellen Hypotension im septischen Schock.

Vorausgehende experimentelle Studien konnten zeigen, dass die vermehrte Aktivierung von  $K_{ATP}$ -Kanälen eine bedeutsame Rolle in der Entwicklung der systemischen Vasodilatation und arteriellen Hypotension im endotoxämischen Schock spielt [102]. Demgegenüber scheint den  $K_{ATP}$ -Kanälen im Gesunden eine untergeordnete Bedeutung in der Vasoregulation zuzukommen [102]. Es konnte weiterhin belegt werden, dass die Inhibition von  $K_{ATP}$ -Kanälen durch die intravenöse Bolusinjektion eines Sulfonylharnstoffes zu signifikanten Anstiegen des in der Endotoxinämie erniedrigten systemischen Gefäßwiderstandes und arteriellen Blutdruckes führt [102]. Dieser innovative Behandlungsansatz stellt somit eine potentielle therapeutische Option für Patienten mit sepsisinduzierter katecholaminrefraktärer Hypotension dar. In Übereinstimmung mit vorherigen experimentellen Studien [99, 195] waren die positiven hämodynamischen Effekte der Bolusinjektion eines Sulfonylharnstoffes allerdings nur transient nachweisbar [102], was den Nutzen dieser Behandlungsoption in der klinischen Anwendung deutlich limitiert. Daher wurde in der vorliegenden Studie eine initiale Bolusgabe von Glipizid durch eine kontinuierliche Infusion ergänzt.

#### **4.2.2 Effekte der kontinuierlichen Glipizidinfusion auf die Versuchstiere**

##### **4.2.2.1 Systemische und pulmonale Hämodynamik**

Die meisten Vasopressoren wirken über eine Steigerung der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration und einer konsekutiven Wechselwirkung zwischen den Myosin- und Aktinfilamenten, was letztlich zu einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzelle und einer Zunahme des Gefäßtonus führt [101]. Auf Grund von Störungen dieser Kaskade bei systemischen Entzündungsreaktionen sind viele der üblichen Vasopressoren wie Noradrenalin, Angiotensin II und Endothelin im fortgeschrittenen Stadium der Sepsis nur schwach wirksam und als alleinige Therapie oft nicht ausreichend [40, 77, 182].

Vorherige Untersuchungen zeigten, dass die arterielle Hypotension unter sepsisähnlichen Bedingungen zumindest teilweise in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten Aktivierungsrate von  $K_{ATP}$ -Kanälen steht [43, 99, 102, 195], was eine

Membranhyperpolarisation zur Folge hat und zur Relaxation der vaskulären glatten Muskulatur führt [132, 145].

Angesichts der oben beschriebenen existierenden Erfahrungen mit der enteralen oder intravenösen Bolusapplikation von  $K_{ATP}$ -Kanal-Blockern wurde für die aktuelle Untersuchung die Arbeitshypothese aufgestellt, dass die kontinuierliche parenterale Applikation eines Sulfonylharnstoffpräparates eine effektive Methode darstellt, um der exzessiven Vasodilatation und arteriellen Hypotension bei systemischen Entzündungsreaktionen dauerhaft entgegenzuwirken.

Tatsächlich führte die kontinuierliche intravenöse Infusion des spezifischen  $K_{ATP}$ -Kanal-Blockers Glipizid in der gegenwärtigen Studie zu einem dauerhaften Anstieg von MAP und SVRI im endotoxämischen Zustand. Dabei erreichte der MAP in endotoxämischen Schafen nahezu das Ausgangsniveau von gesunden Tieren während der gesamten Infusionsdauer (Abbildung 3.1).

Der Anstieg des SVRI und des MAP war begleitet von einem Abfall des CI (Abbildung 3.2). Offensichtlich resultierte die glipizidinduzierte Reduktion des CI aus einem Abfall der HR und nicht einer Reduktion der linksventrikulären Kontraktilität, da das Schlagvolumen und der LVSWI unverändert blieben. Die Senkung der HR ist wahrscheinlich das Ergebnis eines verminderten Sympathikotonus und eines erhöhten Parasympathikotonus, ausgelöst durch eine Druckreflexantwort in Folge des Anstiegs des MAP.

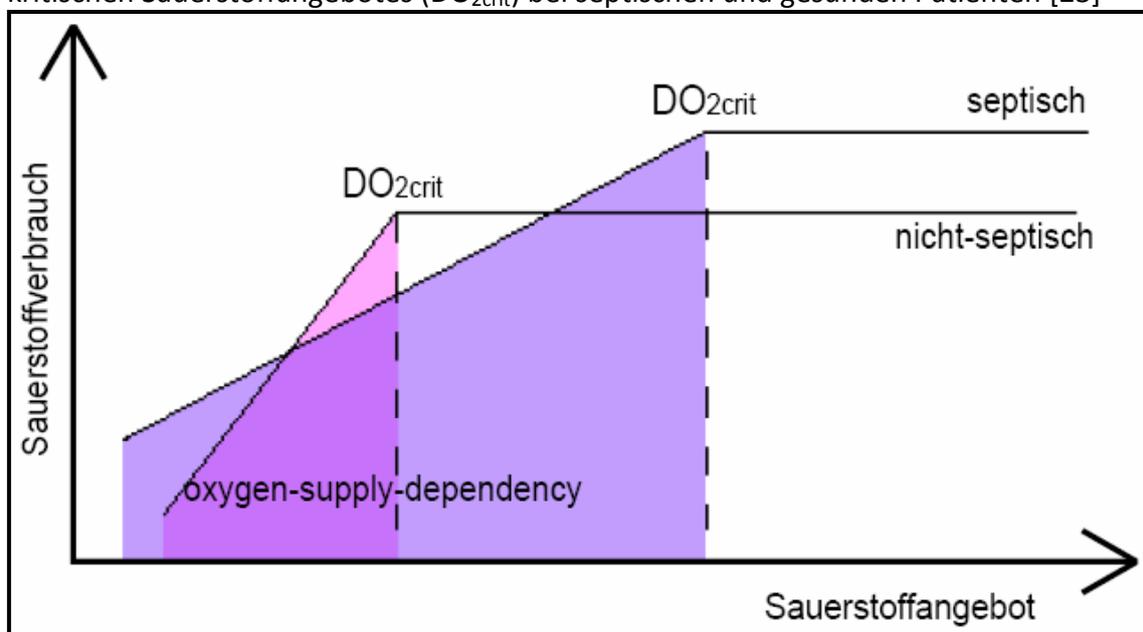
#### **4.2.2.2 Globaler Sauerstofftransport**

Neben den Anstiegen von MAP und SVRI kam es in der vorliegenden Studie zur Reduktion des  $DO_2I$  (Abbildung 3.4).

Die Minderung des  $DO_2I$  steht offensichtlich in Zusammenhang mit dem Abfall des CI, da die Glipizidapplikation keine Veränderungen in der Hämoglobinkonzentration und der Sauerstoffsättigung bewirkte. Auf den ersten Blick schien die Glipizidinfusion zwar die hyperdynamische Kreislaufantwort auf die Endotoxinämie umzukehren, was primär positiv zu bewerten wäre. Jedoch sind die Reduktion des CI und des  $DO_2I$ , im Zustand des erhöhten Sauerstoffbedarfes bei Sepsis und SIRS, als besonders kritisch zu bewerten, weil hierdurch weitere Beeinträchtigungen der Sauerstoffversorgung der

Gewebe hervorgerufen werden könnten. Hieraus könnten Aggravierungen von metabolischer Azidose und anaerobem Stoffwechsel resultieren. Insbesondere ist ein Abfall des Sauerstoffangebotes unterhalb kritische Werte ( $DO_{2crit}$ ) zu vermeiden. Unterhalb dieser Grenze liegt eine pathologische Abhängigkeit zwischen  $VO_2I$  und  $DO_2I$  vor, die sogenannte oxygen-supply-dependency [23]. Diese Grenze liegt bei septischen Patienten schon bei höheren  $DO_2I$ -Werten als bei gesunden Patienten, weshalb das Risiko einer Abhängigkeit der beiden Parameter im Rahmen einer Sepsis steigt (Abbildung 4.1).

**Abb. 4.1** Graphische Darstellung der oxygen-supply-dependency unterhalb des kritischen Sauerstoffangebotes ( $DO_{2crit}$ ) bei septischen und gesunden Patienten [23]



**Legende:**  $DO_{2crit}$  = kritisches Sauerstoffangebot

Da die Aktivierung von  $K_{ATP}$ -Kanälen und die nachfolgende Vasodilatation physiologischerweise als Antwort auf ein niedriges zelluläres Energielevel erfolgt, könnte möglicherweise eine pharmakologische Behandlung als Gegenwirkung zu diesem autoregulatorischen Mechanismus den mikroregionalen Blutfluss und die bedrohte Gewebesauerstoffversorgung während einer Sepsis und SIRS beeinflussen. In diesem Kontext ist es wichtig zu betonen, dass die Glipizidapplikation die gemischtvenöse Sättigung in der aktuellen Untersuchung nicht negativ beeinflusst hat (Abbildung 3.4).

#### 4.2.2.3 Säure-Basen-Status, Glukosekonzentration und Diurese

Sulfonylharnstoffe werden üblicherweise als antidiabetische Medikamente eingesetzt, da sie eine erhöhte Ausschüttung von Insulin durch Blockade der  $K_{ATP}$ -Kanäle an pankreatischen  $\beta$ -Zellen bewirken [113]. In einer vorausgehenden Studie unserer Arbeitsgruppe führte die Bolusapplikation von Glipizid zu einem beträchtlichen Abfall der Blutglukosekonzentration bei gesunden und endotoxämischen Schafen [102]. Aus diesem Grund wurde in der gegenwärtigen Studie eine Glukoseinfusion titriert infundiert, um eine kritische Hypoglykämie während der kontinuierlichen Glipizidinfusion zu verhindern. Tatsächlich blieb die Blutglukosekonzentration während der 3-stündigen gleichzeitigen Applikation von Glipizid und Glukose unverändert (Abbildung 3.8). Gleichwohl muss herausgestellt werden, dass die Hypoglykämie eine mögliche Nebenwirkung bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffpräparaten darstellt. Die zuvor beschriebenen Reduktionen von  $CI$  und  $DO_2I$  durch die kontinuierliche Glipizidapplikation blieben ohne signifikanten Einfluss auf den pH oder die arterielle Laktatkonzentration, im Sinne einer Laktatazidose. Vielmehr zeigte sich in der Interventionsgruppe eine tendenzielle Abnahme der arteriellen Laktatkonzentration gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe (Abbildung 3.6).

Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass die kontinuierliche Glipizidinfusion mit einem Anstieg der Urinmenge bei endotoxämischen Schafen vergesellschaftet war (Abbildung 3.7). Dies lässt möglicherweise darauf schließen, dass es zu einer glipizidassoziierten Steigerung des renalen Blutflusses gekommen ist, am ehesten auf Grund des erhöhten systemischen Blutdruckes. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu wissen, dass die Urinproduktion in vielen Situationen eng mit der renalen Funktion assoziiert ist [146] und die Erhaltung der Urinmenge mit einer geringeren Mortalitätsrate im experimentellen Schock korreliert [160]. Zukünftige Studien sollten die renalen Effekte einer Glipizidinfusion durch Bestimmung verschiedener Organfunktionsparameter über einen längeren Zeitraum untersuchen.

### 4.2.3 Klinischer Stellenwert

Die Pathogenese der exzessiven Vasodilatation und arteriellen Hypotension bei systemischen Entzündungsreaktionen ist multifaktoriell. Neben der vermehrten Aktivierung von  $K_{ATP}$ -Kanälen [99] spielen zwei weitere Faktoren wichtige Schlüsselrollen [101]:

1. Die zytokin-vermittelte Aktivierung der iNOS, die mit einer exzessiven Ausschüttung von NO und dem Secondmessenger cGMP verbunden ist [181].
2. Eine inadäquat niedrige Plasmakonzentration von AVP [100].

Demzufolge stellt die  $K_{ATP}$ -Blockade nur einen von drei Ansätzen dar, um der arteriellen Hypotension bei Sepsis und SIRS entgegenzuwirken. Möglicherweise war deshalb eine relativ hohe Dosis Glipizid erforderlich, um der endotoxininduzierten arteriellen Hypotension entgegenzuwirken. Wie bereits beschrieben, waren diese hohen Dosierungen mit potentiell bedrohlichen Nebenwirkungen, wie der Reduktion des CI und kritischen Hypoglykämien, assoziiert. Zukünftige Studien werden klären müssen, ob eine Kombinationstherapie, bestehend aus Blockade der iNOS, Substitution von AVP und Blockade von  $K_{ATP}$ -Kanälen, die sepsisinduzierte Vasoplegie effektiv behandelt und dabei eine reduzierte Nebenwirkungsrate gegenüber einer Monotherapie aufweist.

Es liegen aktuelle Studien vor, die berichten, dass die Anwendung von Sulfonylharnstoffpräparaten mit einem Anstieg tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist [15, 90]. Obwohl der zu Grunde liegende Mechanismus noch nicht vollständig verstanden ist, wird derzeit angenommen, dass die durch Sulfonylharnstoffe vermittelte Prävention der myokardialen Präkonditionierung eine maßgebliche Rolle spielt [42, 56]. Daher sollte die Infusion von Glipizid bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko mit großer Zurückhaltung betrachtet werden. Auch wenn die gegenwärtige Studie nicht dazu ausgelegt war, um die Effekte einer kontinuierlichen Glipizidinfusion auf das Überleben zu beurteilen, ist es erwähnenswert, dass während der Applikation von Glipizid kein Tier verstarb oder

kardiale Arrhythmien beobachtet wurden. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, dass die untersuchten Versuchstiere mit hoher Wahrscheinlichkeit kein erhöhtes kardiales Risiko aufwiesen.

Mittlerweile sind zwei klinische Studien veröffentlicht, in denen die Anwendung des Sulfonylharnstoffes Glibenclamid bei Patienten mit septischem Schock untersucht wurde. In diesen Untersuchungen von Warrilow et al. und Morelli et al. konnte kein Einfluss von 10 bis 30 mg enteral appliziertem Glibenclamid auf die Hämodynamik oder die erforderliche Noradrenalin-Infusionsrate nachgewiesen werden [125, 201]. Zur Interpretation der negativen Resultate der bis dato einzigen klinischen Studie in diesem Forschungsgebiet müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden. Erstens wurde, im Gegensatz zu allen bisher publizierten experimentellen Untersuchungen, ein Sulfonylharnstoff enteral verabreicht, weil derzeit keine Zubereitung für die intravenöse Anwendung im Menschen zur Verfügung steht. In diesem Zusammenhang ist es wichtig sich zu vergegenwärtigen, dass die in der Sepsis meistens reduzierte gastrointestinale Perfusion zu einer beeinträchtigten Absorption von enteral applizierten Medikamenten führen und dadurch deren Wirksamkeit vermindern kann. Zweitens ist nicht bekannt, welche Dosis eines Sulfonylharnstoffes zur Antagonisierung der sepsisinduzierten Vasodilatation im Menschen erforderlich ist. In den klinischen Studien von Warrilow et al. und Morelli et al. wurden Dosierungen von Glibenclamid verwendet, die zur Behandlung der Hyperglykämie von Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen werden [125, 201]. Die Tatsache, dass diese Glibenclamid-Dosen bei Patienten mit septischem Schock zu signifikanten Reduktionen des Blutzuckerspiegels geführt haben, impliziert jedoch nicht unbedingt, dass die Glibenclamid-Konzentrationen ausreichend hoch waren, um die  $K_{ATP}$ -Kanäle in der Gefäßmuskulatur effektiv zu blockieren [103], insbesondere weil die Affinität von Glibenclamid zu vaskulären  $K_{ATP}$ -Kanälen erwartungsgemäß niedriger ist als zu  $K_{ATP}$ -Kanälen in den pancreatischen  $\beta$ -Zellen [37].

Ein weiteres Problem der Inhibition von  $K_{ATP}$ -Kanälen in der Sepsis ist, dass derzeit nur organunspezifische Blocker zur Verfügung stehen. Die unspezifische Inhibition von  $K_{ATP}$ -Kanälen könnte jedoch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sein. In

diesem Kontext gibt es experimentelle Hinweise darauf, dass beispielsweise mitochondriale  $K_{ATP}$ -Kanäle in verschiedenen Organen inhibiert werden [11] und dadurch wichtige physiologische Mechanismen zum Schutz vor Ischämie oder chemischen Noxen in zerebralen Neuronen oder Kardiomyozyten beeinträchtigt werden könnten [48, 161]. Bevor  $K_{ATP}$ -Kanal-Inhibitoren bei Patienten mit Sepsis zur klinischen Anwendung kommen können, sind demnach weitere wissenschaftliche Anstrengungen notwendig, um gegebenenfalls die Entwicklung organspezifischer  $K_{ATP}$ -Kanal-Blocker zu realisieren, die eine gezielte Modulation von Kanalfunktionen erlauben, wie z. B. die spezifische Inhibition von  $K_{ATP}$ -Kanälen in arteriellen Widerstandsgefäßen zur Antagonisierung der sepsisinduzierten exzessiven Vasodilatation.

### **4.3 Limitierungen der Studie**

#### **4.3.1 Verwendung eines Tiermodells**

Eine Einschränkung der gegenwärtigen Studie ergibt sich daraus, dass die Effekte der kontinuierlichen Glipizidinfusion auf die Hämodynamik und den Sauerstofftransport bei endotoxämischen Schafen und nicht bei Patienten mit Sepsis erforscht wurden. Obwohl das verwendete Schafmodell gut etabliert [121, 141, 162, 187, 203, 204] ist und aus den unter 4.1.1 geschilderten Gründen geeignet erscheint, um die verschiedenen Therapiestrategien beim Menschen zu simulieren, sind wichtige Einschränkungen der direkten Übertragbarkeit auf die klinische Praxis zu berücksichtigen.

Hierzu zählt die Tatsache, dass in den vergangenen Jahren eine Vielzahl tierexperimenteller Studien zum Thema Pathophysiologie und Therapie der Sepsis durchgeführt wurden und aus diesen Untersuchungen viele positive Studienergebnisse resultierten. Bislang blieben jedoch Erfolge dieser neuen Therapieansätze in der klinischen Anwendung weit hinter den Erwartungen zurück [4, 24, 65, 110, 125, 200]. Dies liegt unter anderem daran, dass bei tierexperimentellen Studien sich die untersuchte Kohorte aus einem zunächst gesunden Kollektiv zusammensetzt, während bei Patienten mit Sepsis häufig relevante Vorerkrankungen vorliegen [34]. Weiterhin

ist das Kollektiv tierexperimenteller Studien bezüglich Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht homogen zusammengesetzt, was nicht auf ein typischerweise inhomogenes Kollektiv von Intensivpatienten übertragen werden kann. Gleichfalls ist die Art der Erkrankung in tierexperimentellen Studien weitestgehend identisch und der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns genau definiert. Demgegenüber ist das Erkrankungsstadium bei Patienten mit Sepsis nicht eindeutig bestimmbar. Eine direkte Übertragbarkeit der ermittelten Ergebnisse auf die Behandlung der Sepsis beim Menschen ist allein aus diesen Gründen nicht möglich.

#### **4.3.2 Mathematische Kopplung von Parametern**

Eine mathematische Kopplung liegt dann vor, wenn ein Parameter Teil eines anderen oder ein weiterer Parameter Teil beider zu untersuchenden Parameter ist [10]. Die Parameter  $DO_2I$  und  $VO_2I$  wurden unter Zuhilfenahme des  $CI$ , der arteriellen Sauerstoffsättigung und des arteriellen Hb berechnet. Demnach besteht eine mathematische Kopplung zwischen den ermittelten Werten des  $CI$  und den errechneten Werten für  $DO_2I$  und  $VO_2I$ .

Auf Grund der mathematischen Kopplung der genannten Parameter wurde daher in diversen klinischen Sepsis-Studien eine Korrelation von  $DO_2I$  und  $VO_2I$  äquivalent zum therapeutisch hervorgerufenen Anstieg des  $CI$  beobachtet (oxygen-supply-dependency) [23, 189]. Eine weitere Methode den  $VO_2I$  zu ermitteln, ist die indirekte Kalorimetrie, wodurch die Problematik der mathematischen Kopplung umgangen werden kann.

Studien an postoperativen, septischen Patienten, in denen der  $VO_2I$  mittels Kalorimetrie ermittelt wurde, zeigten nur bei stark eingeschränktem  $CI$  und  $DO_2I$  die oben beschriebene oxygen-supply-dependency [196]. Im direkten Vergleich beider Methoden konnte gezeigt werden, dass sich zwar anhand der Berechnung mittels mathematischer Kopplung, aber nicht durch die indirekte Kalorimetrie eine oxygen-supply-dependency bei Patienten mit Sepsis nachweisen ließ [156]. Dies lässt vermuten, dass die oxygen-supply-dependency kein charakteristisches Merkmal im Rahmen einer Sepsis ist, sondern vielmehr durch die häufig verwendete mathematische Kopplung zu Stande kommt. Die indirekte Kalorimetrie wäre demnach

zur Darstellung einer exakten Beziehung zwischen  $DO_2I$  und  $VO_2I$  die geeignetere Methode. Um den  $VO_2I$  mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie zu berechnen, werden die in- und expiratorischen  $O_2$ - und  $CO_2$ -Volumina benötigt. Hierfür ist jedoch eine Sedierung und Intubation erforderlich. Dadurch wären die oben genannten Vorteile, die sich aus der Versuchsdurchführung an wachen Tieren ergeben, aufgehoben. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie die indirekte Kalorimetrie zur Ermittlung des  $VO_2I$  nicht eingesetzt.

In der Interventionsgruppe kam es unter Glipizidinfusion zu einem Abfall sowohl des  $DO_2I$  als auch des  $VO_2I$ . In der Kontrollgruppe blieben die beiden Parameter während der 3-stündigen Messperiode stabil. Das könnte darauf schließen lassen, dass Glipizid die globalen Sauerstofftransportparameter beeinflusst und es zu einer pathologischen Abhängigkeitsbeziehung im Sinne der oxygen-supply-dependency unter kontinuierlicher Glipizidinfusion kommt. Da der  $VO_2I$  jedoch berechnet und nicht mittels indirekter Kalorimetrie gemessen wurde, lässt sich durch die oben genannten Einschränkungen nicht ausreichend klären, ob tatsächlich eine oxygen-supply-dependency vorgelegen hat. Ebenso ist möglich, dass Glipizid selbst den  $O_2$ -Bedarf der Gewebe und die metabolischen Anforderungen gesenkt hat und hierdurch konsekutiv der  $VO_2I$  abgefallen ist. Ein solcher Effekt wäre im Rahmen der Sepsistherapie von großem Nutzen, um den erhöhten Sauerstoffumsatz in der Sepsis zu optimieren [204].

## 5. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Untersuchung wurde an dem etablierten Modell der chronischen Endotoxinämie im Schaf erstmals die Wirkung einer Bolusapplikation und anschließenden kontinuierlichen Infusion des Sulfonylharnstoffs Glipizid, einem spezifischen  $K_{ATP}$ -Kanal-Blocker, getestet. Die Applikation von Glipizid führte, im Vergleich zur unbehandelten endotoxämischen Kontrollgruppe, über die gesamte Beobachtungsperiode zu einer Antagonisierung der endotoxininduzierten Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstandes und der arteriellen Hypotension.

Die für den erwünschten Kreislauffeffekt erforderlichen hohen Dosen von Glipizid waren allerdings mit potentiell schädlichen Nebenwirkungen assoziiert. Insbesondere sind die durch kontinuierliche Glipizidinfusion hervorgerufenen Reduktionen von CI und globalem Sauerstofftransport als besonders kritisch zu bewerten, weil hierdurch weitere Beeinträchtigungen der Sauerstoffversorgung der Gewebe von Patienten mit Sepsis hervorgerufen werden könnten. Hieraus könnten Aggravierungen von metabolischer Azidose und anaerobem Stoffwechsel resultieren. Im endotoxämischen Schafmodell konnte jedoch weder ein negativer Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt noch auf die arterielle Laktatkonzentration festgestellt werden. Des Weiteren führte in vorherigen Studien bereits die einmalige Bolusinjektion von Glipizid zu signifikanten Hypoglykämien [102], so dass bei kontinuierlicher Glipizidinfusion eine gleichzeitige Glukosesubstitution erforderlich war, um Hypoglykämien zu vermeiden. Andererseits sind Hyperglykämie und Insulinresistenz typische Merkmale von Patienten mit Sepsis [188] und durch engmaschige Blutzuckerkontrolle und moderate Insulintherapie kann das Outcome bestimmter Kollektive kritisch kranker Patienten positiv beeinflusst werden [192]. Zukünftige Studien werden klären müssen, welchen Einfluss die Anwendung von Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle auf das Outcome von Patienten mit Sepsis hat.

In den einzigen bislang vorliegenden klinischen Studien zur Wirkung von Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit septischem Schock konnte kein hämodynamischer Effekt dieser Behandlung nachgewiesen werden, obwohl eine

hypoglykämische Wirkung zu verzeichnen war [125, 201]. Es ist hierbei zum einen die fragliche Resorption nach enteraler Applikation des Präparates, bei verminderter gastrointestinaler Perfusion im Rahmen einer Sepsis, und zum anderen die bisher unbekannte erforderliche Dosierung von Sulfonylharnstoffen zur effektiven Blockade der  $K_{ATP}$ -Kanäle in den arteriellen Widerstandsgefäßen gegenüber den pankreatischen  $\beta$ -Zellen zu berücksichtigen. Kernprobleme der  $K_{ATP}$ -Kanal-Inhibition, die in zukünftigen Studien geklärt werden müssen, sind daher

- a) die Verabreichungsform (enteral versus intravenös),
- b) die Dosisfindung (Risiko-Nutzen-Verhältnis) und
- c) die Entwicklung organspezifischer Inhibitoren.

Bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse kann daher der Einsatz von Sulfonylharnstoffen zur Therapie der sepsisinduzierten arteriellen Hypotension beim Menschen nur im Rahmen kontrollierter Studien empfohlen werden.

Letztendlich wird kein einzelner Therapieansatz dem Anspruch gerecht werden können, die alleinige Heilung komplexer Krankheitsbilder wie Sepsis und SIRS herbeizuführen. Da die Pathophysiologie der sepsisinduzierten Hypotension multiple Facetten aufweist, ist anzunehmen, dass auch die erfolgreiche Therapie multimodal angelegt sein muss. In diesem Kontext wird mittlerweile davon ausgegangen, dass die konsequente Umsetzung wichtiger ausgewählter Maßnahmen, sogenannte Therapiebündel, die Prognose von Patienten mit Sepsis verbessern kann [211]. Nach weiterer Evaluierung von Effektivität und Sicherheitsprofil könnte die Inhibition von  $K_{ATP}$ -Kanälen Bestandteil der Therapiebündel für Patienten mit Sepsis werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. (1990) Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia--United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 39:31-34
2. (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874
3. (1997) Pulmonary Artery Catheter Consensus conference: consensus statement. *Crit Care Med* 25:910-925
4. **Abraham E, et al.** (2001) Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 29:503-510
5. **Abraham E** (2003) Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 31:S195-199
6. **Aderem A** (2001) Role of Toll-like receptors in inflammatory response in macrophages. *Crit Care Med* 29:S16-18
7. **Al-Nawas B, et al.** (1996) Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1:331-333
8. **Alberti C, et al.** (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-121
9. **Angus DC, et al.** (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303-1310
10. **Archie JP, Jr.** (1981) Mathematic coupling of data: a common source of error. *Ann Surg* 193:296-303
11. **Asfar P, et al.** (2004) HMR1402, a potassium ATP channel blocker during hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepato-splanchnic oxygen exchange and metabolism. *Intensive Care Med* 30:957-964
12. **Astiz ME, et al.** (1995) Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 23:265-271
13. **Astiz ME, Rackow EC** (1998) Septic shock. *Lancet* 351:1501-1505
14. **Baumgartner JD, et al.** (1985) Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* 2:59-63

15. **Bell DS** (2006) Do sulfonyleurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 174:185-186
16. **Benedict CR, Rose JA** (1992) Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock* 38:165-172
17. **Bernard GR, et al.** (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-709
18. **Birnbaumer M** (2000) Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 11:406-410
19. **Bisset GW, Chowdrey HS** (1988) Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Q J Exp Physiol* 73:811-872
20. **Böcker W, et al.** (2001) Pathologie. In: Urban&Fischer Verlag
21. **Bone HG, et al.** (1998) Pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene conjugate reverses hyperdynamic circulation in septic sheep. *J Appl Physiol* 84:1991-1999
22. **Bone HG, et al.** (1998) Comparison of the haemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition and nitric oxide scavenging in endotoxaemic sheep. *Intensive Care Med* 24:48-54
23. **Bone HG, et al.** (1999) [Oxygen delivery in sepsis. After 10 years more questions than answers]. *Anaesthesist* 48:63-79
24. **Bone RC, et al.** (1987) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317:653-658
25. **Bone RC, et al.** (1989) Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 17:389-393
26. **Bone RC** (1991) The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115:457-469
27. **Bone RC, et al.** (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655
28. **Bone RC** (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24:1125-1128
29. **Bone RC, et al.** (1997) Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112:235-243
30. **Booke M, et al.** (1995) Endotoxin versus bacteremia: a comparison focusing on clinical relevance. *Prog Clin Biol Res* 392:393-403
31. **Booke M, et al.** (1996) Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* 24:835-844

32. **Brigham KL** (1985) Pulmonary dysfunction caused by diffuse lung inflammation. Roles of metabolites of arachidonic acid. *Prog Biochem Pharmacol* 20:26-37
33. **Brigham KL, Meyrick B** (1986) Endotoxin and lung injury. *Am Rev Respir Dis* 133:913-927
34. **Brun-Buisson C, et al.** (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274:968-974
35. **Brun-Buisson C, et al.** (2004) EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 30:580-588
36. **Brunkhorst FM** (2006) [Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41:43-44
37. **Buckley JF, et al.** (2006) Role of KATP channels in sepsis. *Cardiovasc Res* 72:220-230
38. **Burchadi H, et al.** (2000) *Intensivmedizin*. In: Springer Verlag
39. **Calver A, et al.** (1993) Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp Physiol* 78:303-326
40. **Cameron EM, et al.** (1998) Mesenteric and skeletal muscle microvascular responsiveness in subacute sepsis. *Shock* 9:184-192
41. **Chiavone PA, Sens YA** (2003) Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. *Sao Paulo Med J* 121:53-57
42. **Cleveland JC, Jr., et al.** (1997) Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 96:29-32
43. **Daut J, et al.** (1990) Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 247:1341-1344
44. **Davies MG, et al.** (1995) Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 82:1598-1610
45. **De Fronzo RA, et al.** (2004) *International Textbook of Diabetes Mellitus*. In: Wiley, Chichester, England
46. **Deitch EA, et al.** (1996) Trauma, shock, and gut translocation. *New Horiz* 4:289-299
47. **Dombrovskiy VY, et al.** (2007) Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35:1244-1250

48. **Domoki F, et al.** (1999) Mitochondrial potassium channel opener diazoxide preserves neuronal-vascular function after cerebral ischemia in newborn pigs. *Stroke* 30:2713-2718; discussion 2718-2719
49. **Ellrodt AG, et al.** (1985) Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 110:402-409
50. **Endres S, Eigler A** (1997) [Inhibition of nitric oxide synthase in septic shock. Therapeutic limits and perspectives]. *Internist (Berl)* 38:466-469
51. **Ensinger H, Georgieff M** (1996) [Is sepsis and septic shock due to a global oxygen insufficiency? A review in 2 parts. 2: Sepsis and lactate]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31:205-215
52. **Finfer S, et al.** (2004) Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 30:589-596
53. **Fink M** (1997) Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 110:87-95
54. **Fish RE, et al.** (1986) Regional blood flow during continuous low-dose endotoxin infusion. *Circ Shock* 18:267-275
55. **Fleming I, et al.** (1992) Endothelium-derived kinins account for the immediate response of endothelial cells to bacterial lipopolysaccharide. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 Suppl 12:S135-138
56. **Flynn DM, et al.** (2005) The sulfonylurea glipizide does not inhibit ischemic preconditioning in anesthetized rabbits. *Cardiovasc Drugs Ther* 19:337-346
57. **Freise H, et al.** (2001) Animal models of sepsis. *J Invest Surg* 14:195-212
58. **Frey EA, et al.** (1992) Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide. *J Exp Med* 176:1665-1671
59. **Friedman G, et al.** (1995) Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 23:1184-1193
60. **Furchgott RF, Zawadzki JV** (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376
61. **Ganz W, Swan HJ** (1972) Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 29:241-246
62. **Giusti-Paiva A, et al.** (2002) Inducible nitric oxide synthase pathway in the central nervous system and vasopressin release during experimental septic shock. *Crit Care Med* 30:1306-1310

63. **Goldfarb RD, et al.** (1990) End-systolic elastance as an evaluation of myocardial function in shock. *Circ Shock* 30:15-26
64. **Gore DC, et al.** (1996) Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224:97-102
65. **Greenman RL, et al.** (1991) A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA* 266:1097-1102
66. **Grimminger F, et al.** (2000) [Inhalative strategies for improvement of pulmonary hemodynamics and gas exchange in sepsis and severe pulmonary hypertension]. *Z Kardiol* 89:477-484
67. **Grocott-Mason RM, Shah AM** (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24:286-295
68. **Groop LC** (1992) Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15:737-754
69. **Hahn H, et al.** (2000) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. In: Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
70. **Haslett C, et al.** (1985) Modulation of multiple neutrophil functions by preparative methods or trace concentrations of bacterial lipopolysaccharide. *Am J Pathol* 119:101-110
71. **Hayes MA, et al.** (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717-1722
72. **Hayes MA, et al.** (1997) Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 25:926-936
73. **Hick C, Hick A** (2002) *Kurzlehrbuch Physiologie*. In: Urban & Fischer Verlag, München, Jena
74. **Hinder F, et al.** (1999) Role of nitric oxide in sepsis-associated pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 159:252-257
75. **Hinder F, et al.** (2003) Early multiple organ failure after recurrent endotoxemia in the presence of vasoconstrictor-masked hypovolemia. *Crit Care Med* 31:903-909
76. **Hoffman WD, Natanson C** (1993) Endotoxin in septic shock. *Anesth Analg* 77:613-624
77. **Hollenberg SM, et al.** (1997) Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to endothelin-1 in septic rats. *Am J Physiol* 272:R969-974

78. **Hollenberg SM, et al.** (1999) Effects of nitric oxide synthase inhibition on microvascular reactivity in septic mice. *Shock* 12:262-267
79. **Hollenberg SM, et al.** (2000) Increased microvascular reactivity and improved mortality in septic mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Circ Res* 86:774-778
80. **Hollenberg SM, et al.** (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32:1928-1948
81. **Holmes CL, et al.** (2001) Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 120:989-1002
82. **Horn KD** (1998) Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *QJM* 91:265-277
83. **Hurd TC, et al.** (1988) Red blood cell deformability in human and experimental sepsis. *Arch Surg* 123:217-220
84. **Hwa JJ, et al.** (1994) Comparison of acetylcholine-dependent relaxation in large and small arteries of rat mesenteric vascular bed. *Am J Physiol* 266:H952-958
85. **Ignarro LJ, et al.** (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84:9265-9269
86. **Ince C, Sinaasappel M** (1999) Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 27:1369-1377
87. **Jack RS, et al.** (1997) Lipopolysaccharide-binding protein is required to combat a murine gram-negative bacterial infection. *Nature* 389:742-745
88. **Jafri SM, et al.** (1990) Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 18:709-714
89. **Joynt GM, et al.** (1997) Gastric intramucosal pH and blood lactate in severe sepsis. *Anaesthesia* 52:726-732
90. **Khalangot M, et al.** (2009) Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 86:247-253
91. **Kilbourn R** (1999) Nitric oxide synthase inhibitors--a mechanism-based treatment of septic shock. *Crit Care Med* 27:857-858
92. **Kirkeboen KA, et al.** (1992) Importance of nitric oxide in canine femoral circulation: comparison of two NO inhibitors. *Cardiovasc Res* 26:357-361
93. **Kirkeboen KA, et al.** (1994) Effects of regional inhibition of nitric oxide synthesis in intact porcine hearts. *Am J Physiol* 266:H1516-1527

94. **Klinzing S, et al.** (2003) High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31:2646-2650
95. **Knaus WA, et al.** (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829
96. **Knaus WA, et al.** (1985) Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202:685-693
97. **Krentz AJ, Bailey CJ** (2005) Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65:385-411
98. **Lambermont B, et al.** (1999) Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res* 41:275-281
99. **Landry DW, Oliver JA** (1992) The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89:2071-2074
100. **Landry DW, et al.** (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95:1122-1125
101. **Landry DW, Oliver JA** (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345:588-595
102. **Lange M, et al.** (2006) Short-term effects of glipizide (an adenosine triphosphate-sensitive potassium channel inhibitor) on cardiopulmonary hemodynamics and global oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Shock* 26:516-521
103. **Lange M, et al.** (2008) Inhibition of potassium channels in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:105-110
104. **Laszlo FA, et al.** (1991) Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev* 43:73-108
105. **Lee K, et al.** (1988) Left ventricular function during chronic endotoxemia in swine. *Am J Physiol* 254:H324-330
106. **Lehr HA, et al.** (2000) Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* 190:373-386
107. **Lenhartz H** (1903) Die septischen Erkrankungen. Hölder
108. **Levrant J, et al.** (1998) Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1021-1026
109. **Levy MM, et al.** (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250-1256

110. **Lopez A, et al.** (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21-30
111. **Luce JM** (1998) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26:369-376
112. **Luckner G, et al.** (2005) Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33:2659-2666
113. **Lüllmann H, et al.** (2003) Pharmakologie und Toxikologie. In: *Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*, 400-402; Thieme Verlag, Stuttgart
114. **Mark M** (2002) [The chemotherapeutic use of antidiabetics. Sulfonylurea compounds and glinides]. *Pharm Unserer Zeit* 31:252-262
115. **Martich GD, et al.** (1993) Response of man to endotoxin. *Immunobiology* 187:403-416
116. **Martin GS, et al.** (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546-1554
117. **Martin MA** (1993) Nosocomial infections in intensive care units: an overview of their epidemiology, outcome, and prevention. *New Horiz* 1:162-171
118. **Menger MD, et al.** (1994) Sepsis and nutritional flow. In: *Current perspectives in pathophysiology and therapy*, Springer Verlag, Berlin
119. **Meyer J, et al.** (1992) Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis. *J Appl Physiol* 73:324-328
120. **Meyer J, et al.** (1994) Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* 22:306-312
121. **Meyer J, et al.** (1996) Nitric oxide synthase inhibition restores vasopressor effects of norepinephrine in ovine hyperdynamic sepsis. *Anesth Analg* 83:1009-1013
122. **Mihm FG, Rosenthal MH** (1994) Pulmonary artery catheterization. In: *Clinical Procedures in Anesthesia and Intensive Care*, JB Lippincott, Philadelphia
123. **Morel DR, et al.** (1989) Increased plasma and pulmonary lymph levels of endothelin during endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 167:427-428
124. **Morelli A, et al.** (2004) Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30:597-604
125. **Morelli A, et al.** (2007) Glibenclamide dose response in patients with septic shock: effects on norepinephrine requirements, cardiopulmonary performance, and global oxygen transport. *Shock* 28:530-535

126. **Mosi R, et al.** (2002) Mechanistic studies on AMD6221: a ruthenium-based nitric oxide scavenger. *Biochem Biophys Res Commun* 292:519-529
127. **Muckart DJ, Bhagwanjee S** (1997) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 25:1789-1795
128. **Mutlu GM, Factor P** (2004) Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 30:1276-1291
129. **Naess PA, et al.** (1992) Inhibition of renal nitric oxide synthesis with NG-monomethyl-L-arginine and NG-nitro-L-arginine. *Am J Physiol* 262:F939-942
130. **Nathan C, Xie QW** (1994) Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 78:915-918
131. **Nelson MT, et al.** (1990) Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 259:C3-18
132. **Nelson MT, Quayle JM** (1995) Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 268:C799-822
133. **Noguera I, et al.** (1997) Potentiation by vasopressin of adrenergic vasoconstriction in the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 122:431-438
134. **Norsk P** (1996) Role of arginine vasopressin in the regulation of extracellular fluid volume. *Med Sci Sports Exerc* 28:S36-41
135. **Opal SM** (2005) Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 6:S55-60
136. **Palmer RM, et al.** (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-526
137. **Parker MM, et al.** (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483-490
138. **Parrillo JE, et al.** (1990) Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 113:227-242
139. **Parrillo JE** (1993) Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328:1471-1477
140. **Pinsky MR, Vincent JL** (2005) Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 33:1119-1122

141. **Pittet JF, et al.** (2000) Spontaneous high systemic oxygen delivery increases survival rate in awake sheep during sustained endotoxemia. *Crit Care Med* 28:496-503
142. **Plank LD, Hill GL** (2000) Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 24:630-638
143. **Porembka DT** (1993) Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horiz* 1:324-341
144. **Proks P, et al.** (2002) Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 51 Suppl 3:S368-376
145. **Quayle JM, et al.** (1997) ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev* 77:1165-1232
146. **Ramsay G, Ledingham IM** (1987) Resuscitation in haemorrhagic shock--pulmonary and renal effects: an adverse effect of stabilised plasma protein solution on renal function? *Circ Shock* 22:261-268
147. **Rangel-Frausto MS, et al.** (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117-123
148. **Redl H, et al.** (1993) Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Immunobiology* 187:330-345
149. **Reid IA** (1994) Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol* 15:351-383
150. **Reinhart K, et al.** (2000) Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26:1193-1200
151. **Reinhart K** (2001) Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters. *Minerva Anesthesiol* 67:675-682
152. **Reinhart K, et al.** (2006) [Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Anaesthesist* 55 Suppl 1:43-56
153. **Reinhart K, et al.** (2010) Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 8:Doc14
154. **Renz-Polster H, et al.** (2004) Basislehrbuch Innere Medizin. In: Urban & Fischer München, Jena

155. **Rivers E, et al.** (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377
156. **Ronco JJ, et al.** (1993) Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis* 147:25-31
157. **Rorsman P, Renstrom E** (2003) Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 46:1029-1045
158. **Rubin LJ** (1993) Primary pulmonary hypertension. *Chest* 104:236-250
159. **Sands KE, et al.** (1997) Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278:234-240
160. **Santibanez-Gallerani AS, et al.** (2001) Improved survival with early fluid resuscitation following hemorrhagic shock. *World J Surg* 25:592-597
161. **Sato T, et al.** (2006) Effects of sulfonylureas on mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in cardiac myocytes: implications for sulfonylurea controversy. *Diabetes Metab Res Rev* 22:341-347
162. **Scharte M, et al.** (2001) Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 29:1756-1760
163. **Schmidt HB, et al.** (2001) Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 7:314-322
164. **Schmidt RF, et al.** (2000) *Physiologie des Menschen*. In: Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
165. **Schottmüller H** (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandl. dt. Kongress Inn. Med.* 31:257-280
166. **Schumann RR, et al.** (1990) Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 249:1429-1431
167. **Schuster H-P, Müller-Werdan U** (2000) Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*, Springer Verlag, Berlin
168. **Schuster HP, Müller-Werdan U** (2005) Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: *Sepsis und MODS*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
169. **Schwartzmann G** (1928) Studies on typhosus toxic substances. I. Phenomenon of local skin reactivity to *B. typhosus* culture filtrate. *J. Exp. Med.* 38:247-268

170. **Segarra G, et al.** (1998) Role of vasopressin on adrenergic neurotransmission in human penile blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 286:1315-1320
171. **Seldinger SI** (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 39:368-376
172. **Sharma S, Kumar A** (2003) Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 9:199-209
173. **Sharshar T, et al.** (2002) Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 30:497-500
174. **Shoemaker WC, et al.** (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1186
175. **Siegel JH** (1987) Sepsis, abnormal metabolic control, and the multiple organ failure syndrome. In J. Siegel, editor. *Trauma*. Churchill Livingstone, Edinburgh:411-502
176. **Sprung CL, et al.** (1989) Direkte Messung mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters und abgeleitete Messgrößen. In: *Pulmonalarterienkatheter. Methodik und klinische Anwendung*, 99-134; Springer Verlag, Berlin
177. **Sriskandan S, Cohen J** (1995) The pathogenesis of septic shock. *J Infect* 30:201-206
178. **Suffredini AF, et al.** (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321:280-287
179. **Suffredini AF, et al.** (1992) Pulmonary and oxygen transport effects of intravenously administered endotoxin in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 145:1398-1403
180. **Sundararajan V, et al.** (2005) Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med* 33:71-80
181. **Taylor BS, Geller DA** (2000) Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock* 13:413-424
182. **Theilmeier G, Booke M** (2003) Norepinephrine in septic patients--friend or foe? *J Clin Anesth* 15:154-158
183. **Thijs LG, et al.** (1990) The haemodynamics of septic shock. *Intensive Care Med* 16 Suppl 3:S182-186
184. **Titheradge MA** (1999) Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1411:437-455
185. **Traber DL, et al.** (1987) Pulmonary microvascular changes during hyperdynamic sepsis in an ovine model. *Circ Shock* 22:185-193
186. **Traber DL, et al.** (1988) Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 254:H833-839

187. **Traber DL** (2000) Animal models: the sheep. *Crit Care Med* 28:591-592
188. **Tsiotou AG, et al.** (2005) Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 11:RA76-85
189. **Tuchschmidt J, et al.** (1989) Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 17:719-723
190. **Uehara M, et al.** (1999) Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 27:1295-1302
191. **Umino T, et al.** (1999) AVP inhibits LPS- and IL-1beta-stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 276:F433-441
192. **van den Berghe G, et al.** (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367
193. **van Gestel A, et al.** (2004) Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 8:R153-162
194. **van Langevelde P, et al.** (1998) Antibiotic-induced release of lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*: quantitative measurements and biological reactivities. *Antimicrob Agents Chemother* 42:3073-3078
195. **Vanelli G, et al.** (1995) Glibenclamide, a blocker of ATP-sensitive potassium channels, reverses endotoxin-induced hypotension in pig. *Exp Physiol* 80:167-170
196. **Vermeij CG, et al.** (1990) Oxygen delivery and oxygen uptake in postoperative and septic patients. *Chest* 98:415-420
197. **Vieillard-Baron A, et al.** (2003) Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1270-1276
198. **Vincent JL** (2001) Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 27 Suppl 1:S80-92
199. **Wakatsuki T, et al.** (1992) Vasopressin modulates K(+)-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 263:H491-496
200. **Warren BL, et al.** (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869-1878
201. **Warrillow S, et al.** (2006) Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit Care Med* 34:980-985
202. **Waurick R, et al.** (1997) Haemodynamic effects of dopexamine and nitric oxide synthase inhibition in healthy and endotoxaemic sheep. *Eur J Pharmacol* 333:181-186

203. **Westphal M, et al.** (2003) Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 31:1502-1508
204. **Westphal M, et al.** (2003) Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 29:301-308
205. **Westphal M, et al.** (2004) Dopexamine reverses the vasopressin-associated impairment in tissue oxygen supply but decreases systemic blood pressure in ovine endotoxemia. *Anesth Analg* 99:878-885, table of contents
206. **Westphal M, et al.** (2006) [Role of adrenomedullin in the pathogenesis and treatment of cardiovascular dysfunctions and sepsis]. *Anaesthesist* 55:171-178
207. **Wilson MF, et al.** (1981) Elevated plasma vasopressin concentrations during endotoxin and *E. coli* shock. *Adv Shock Res* 6:15-26
208. **Witthaut R, Werdan K** (1996) [Outcomes research exemplified by infection]. *Internist (Berl)* 37:1249-1259
209. **Yang S, et al.** (2000) The important role of the gut in initiating the hyperdynamic response during early sepsis. *J Surg Res* 89:31-37
210. **Yet SF, et al.** (1997) Induction of heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells. A link to endotoxic shock. *J Biol Chem* 272:4295-4301
211. **Zambon M, et al.** (2008) Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care* 23:455-460
212. **Zell R, et al.** (1997) TNF-alpha and IL-1 alpha inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: evidence for primary impairment of mitochondrial function. *Mol Cell Biochem* 177:61-67
213. **Zeni F, et al.** (1997) Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 25:1095-1100

## 7. Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. H. Van Aken für die Überlassung dieses Themas.

Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Westphal für die außerordentlich gute Betreuung während der Experimente und seine stets unterstützenden und anspornenden Worte.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Matthias Lange für seinen unermüdlichen Einsatz bei der Versuchsdurchführung und Auswertung der Daten sowie den unzähligen Ratschlägen zur Niederschrift dieser Arbeit.

Herzlichst danken möchte ich Marga Kaiser für die verlässliche und sehr gute Zusammenarbeit während der experimentellen Durchführung und der Abfassung des Werkes. Durch die gemeinsamen Erlebnisse ist eine enge Freundschaft gereift.

Katja Umlauf gilt mein Dank für das Korrekturlesen der Dissertationsschrift.

Meinem Freund Markus Sporkmann danke ich für sein Verständnis, viel Geduld und seine kompetente Unterstützung bei der graphischen Umsetzung.

Meinen Eltern gilt besonderer Dank für die jahrelange Unterstützung meines Studiums, die mir die Erstellung dieser Arbeit erst ermöglicht hat.

## **8. Lebenslauf**

## 9. Versuchsgenehmigung



# Durchschrift

## Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

**Gegen Empfangsbekanntnis**  
 Herr  
 Dr. med. Fritz Daudel  
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
 und operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:  
 Domplatz 1-3  
 Telefon: (0251) 411-0  
 Durchwahl: 411-2104  
 Telefax: 411-2115  
 Raum: 431  
 Auskunft erteilt:  
 Herr Skoff  
 E-Mail:  
 Dez50@bezreg-muenster.nrw.de  
 Aktenzeichen:  
 50.0835.1.0 ( G 28/2004 )

28 . April 2004

**Tierschutz;  
 Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren**

Ihr Antrag vom 07.03.2004

### G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d

Sehr geehrter Herr Dr. med. Daudel,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der zur Zeit gültigen Fassung (BGBl. I S. 1105, 1818) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung des nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

**"Hämodynamische Effekte und Einfluss auf die Funktion vitaler Organe durch Inhibition von ATP-sensitiven Kalium (K<sub>ATP</sub>) Kanälen in der experimentellen Endotoxinämie beim chronisch instrumentierten Schaf"**

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

<p>Herr              Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Georg Bone              Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie              und operative Intensivmedizin              Universitätsklinikum Münster              Albert Schweitzer Str. 33</p> <p>48149 Münster</p>	<p>Herr              Dr. med. Fritz Daudel              Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie              und operative Intensivmedizin              Universitätsklinikum Münster              Albert Schweitzer Str. 33</p> <p>48149 Münster</p>
--	--

**Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300**  
 E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de  
 zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525  
 Konten der Landeskasse Münster:  
 Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520  
 WestLB AG Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820  
 ÖPNV ab Hbf. Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis  
 Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W).

1/2



Diese Genehmigung gilt bis zum **31.10.2005**.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

**38 Schafe**

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Ich weise darauf hin, dass diese Genehmigung eine evtl. erforderliche Zustimmung nach dem Gentechnikgesetz für Arbeiten mit transgenen Tieren nicht einschließt.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

**Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

**Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.**

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag  
gez. Dr. Piontkowski