

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin

- Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken -

**Effekte der Bolus-Injektion versus niedrig
dosierten Dauerinfusion von Terlipressin auf die
Makrohämodynamik und den globalen
Sauerstofftransport im endotoxämischen Schaf**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

vorgelegt von Göring, Katharina Margret

aus Borken

2010

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: 11.10.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ. – Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. van Aken
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Edwin Herrmann

Zusammenfassung

Effekte der Bolus-Injektion versus niedrig dosierten Dauerinfusion von Terlipressin auf die Makrohämodynamik und den globalen Sauerstofftransport im endotoxämischen Schaf

Katharina Margret Göring

Die Sepsis ist die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Die hämodynamischen Veränderungen in der Sepsis sind durch eine ausgeprägte systemische Vasodilatation und daraus resultierenden Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAP) gekennzeichnet. Die hämodynamische Standardtherapie besteht aus aggressiver Volumengabe und Zufuhr vasopressorisch wirksamer Katecholamine, wie Noradrenalin (NA). Aufgrund der bei Sepsis regelmäßig auftretenden Tachyphylaxie gegenüber adrenergen Substanzen, weist NA bei progressivem Krankheitsverlauf eine verminderte Wirksamkeit auf, so dass alternative Vasopressoren, wie das Vasopressin-Analogon Terlipressin (TP), von großem klinischen Interesse sind. Die Höhe der Dosierung und Art der Verabreichung von TP ist jedoch derzeit nicht ausreichend untersucht. In der vorliegenden Studie wurden 24 Schafe für die hämodynamische Überwachung instrumentiert und randomisiert in drei äquivalente Gruppen unterteilt, um entweder eine kontinuierliche TP-Infusion (2mg über 24h), Bolus-Injektionen von TP (1mg alle 6h) oder Placebo zu erhalten. Allen Tieren wurde eine kontinuierliche Endotoxin-Infusion (*Salmonella typhosa*, $10\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) verabreicht, die zu einer hypotensiven-hyperdynamen Zirkulation, einem pulmonalen Hypertonus und einer arteriellen Hyperlaktatämie führte. Die kontinuierliche TP-Infusion führte zu einem permanenten Anstieg des MAP und einer Verbesserung von Parametern der linksventrikulären Kontraktilität. Die Bolus-Injektionen von TP waren mit überschießenden MAP-Anstiegen, pulmonaler Vasokonstriktion sowie Reduktionen von Herzfrequenz und Herz-Zeit-Volumen assoziiert. Diese unerwünschten Nebenwirkungen wurden nach kontinuierlicher TP-Infusion nicht beobachtet. In diesem erstmaligen direkten Vergleich verschiedener Dosierungsschemata von TP konnte gezeigt werden, dass durch eine niedrig dosierte, kontinuierliche Infusion die kardiovaskuläre Funktion in der Endotoxinämie verbessert und die durch überschießende Vasokonstriktion hervorgerufenen Nebenwirkungen der Bolus-Injektion vermieden werden können. Die kontinuierliche Infusion von TP könnte eine sinnvolle Option zur Therapie der katecholaminrefraktären Hypotonie bei Patienten mit Sepsis darstellen.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2010

Aktenzeichen der tierexperimentellen Genehmigung: 50.0835.1.0 (G52/2005)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Sepsis	1
1.1.1 Definitionen	1
1.1.2 Epidemiologie	
3 1.1.3 Pathophysiologie	
5	
1.1.3.1 Erregerspektrum	7
1.1.3.2 Bakterielle Toxine	7
1.1.3.3 Wirkungen auf den Organismus	9
1.1.3.3.1 Stickstoffmonoxid	9
1.1.3.3.2 K ⁺ Kanäle	10
1.1.3.3.3 Kardiovaskuläre Veränderungen	11
1.1.3.3.4 Sauerstofftransport in der Sepsis	13
1.2 Vasopressin	16
1.3 Terlipressin	19
1.4 Fragestellung der Arbeit	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Instrumentierung der Schafe	22
2.1.1 Pulmonalarterieller Katheter	22
2.1.2 Femoralarterieller Katheter	25
2.1.3 Transurethraler Katheter	26
2.2 Messverfahren	27
2.3 Studienprotokoll	29
2.3.1 Messzeitpunkte und Gruppierung	29
2.4 Statistik	30

3. Ergebnisse	31
3.1 Effekte der Endotoxin – Infusion	31
3.1.1 Allgemeine Reaktionen	31
3.1.2 Systemische Hämodynamik	31
3.1.3 Pulmonale Hämodynamik	31
3.1.4 Globaler Sauerstofftransport	32
3.1.5 Säure-Basen-Haushalt und Laktat	32
3.2 Effekte der Behandlung	32
3.2.1 Systemische Hämodynamik	32
3.2.2 Pulmonale Hämodynamik	33
3.2.3 Globaler Sauerstofftransport	34
3.2.4 Säure-Basen-Haushalt und Laktat	34
4. Diskussion	41
4.1 Die chronische Endotoxinämie im Schaf	41
4.1.1 Das Modell der chronischen Endotoxinämie im Schaf	41
4.1.2 Effekte der Endotoxinämie auf die Versuchstiere	43
4.2 Einsatz von Vasopressin-Analoga in der Sepsis	45
4.2.1 Einsatz von Arginin-Vasopressin in der Sepsis	45
4.2.2 Einsatz von Terlipressin in der Sepsis	49
4.2.2.1 Effekte der Bolus-Injektion von TP	50
4.2.2.2 Effekte der kontinuierlichen Gabe von TP	52
4.2.2.3 Kontinuierliche vs. Bolus-Injektion von TP	54
4.3 Limitierungen der vorliegenden Studie	55
5. Schlussfolgerung	57
Literaturverzeichnis	59
Danksagung	73
Lebenslauf	74

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AVP	Arginin-Vasopressin
ATP	Adenosintriphosphat
Ca²⁺	Calcium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrome
CDC	Centers for Disease Control
CI	cardiac index (Herzindex)
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
cNOS	konstitutionelle Isoform der Stickstoffmonoxidsynthetase
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
cO₂	Sauerstoffgehalt
CVP	central venous pressure (zentraler Venendruck)
DAG	Diacylglycerol
DIG	disseminierte intravasale Gerinnung
DO₂	oxygen delivery (Sauerstoffangebot)
DO_{2I}	oxygen delivery index (Sauerstoffangebotsindex)
DO_{2crit}	kritischer Wert des Sauerstoffangebots
FAD	Flavinadenin-Dinucleotid
FMN	Flavin-Mononucleotid
GABA	γ-Aminobuttersäure
HMBG	high-mobility group B protein

HR	heart rate (Herzfrequenz)
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
ICAM	intracellular adhesion molecule
IF	Interferon
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxidsynthetase
IP₃	Inositoltriphosphat
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid
LVSWI	left ventricular stroke work index (linksventrikulärer Schlagarbeitsindex)
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MARS	mixed antagonists response syndrome
MIF	migration inhibitory factor
MOV	Multiorganversagen
MPAP	mean pulmonary arterial pressure (pulmonalarterieller Mitteldruck)
NA	Noradrenalin
NADPH	Nicotinamid-Adenosin-Dinukleotid-Phosphat
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthetasen
O₂ – ER	Sauerstoffextraktionsrate
PAF	plättchenaktivierender Faktor
p_(a)CO₂	(arterieller) Kohlendioxidpartialdruck
PAI	plasminogen-activator inhibitor
PCWP	pulmonary capillar wedge pressure (pulmonalkapillärer verschlussdruck)
PIP₂	Phosphatidylinositoldiphosphat
PKA	Proteinkinase A
PLC	Phospholipase C

pO₂	Sauerstoffpartialdruck
PVRI	pulmonary vascular resistance index (pulmonalvaskulärer Widerstandsindex)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RVSWI	right ventricular stroke work index (rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex)
S.E.M.	standard error of the mean (Standardfehler)
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SVI	stroke volume index (Schlagvolumenindex)
SvO₂	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVRI	systemic vascular resistance index (systemvaskulärer Widerstandsindex)
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TGF	transforming growth factor
TLR	toll like receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
TP	Terlipressin
TSST	toxic shock syndrome toxine
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VO₂	Sauerstoffverbrauch
VO₂I	Sauerstoffverbrauchsindex

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Berechnungsformeln	28
Tab. 2	Effekte der kontinuierlichen Gabe von TP, der Bolus-Gabe von TP und der Placebo-Gabe auf Variablen der Makrohämodynamik und des globalen Sauerstoffverbrauchs	35

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Pathophysiologie der Sepsis	6
Abb. 2	Strukturformel von Vasopressin	16
Abb. 3	Strukturformel von Terlipressin	20
Abb. 4	Schleuseneinführungsbesteck	23
Abb. 5	Fixierung der Schleuse	24
Abb. 6	Pulmonalkatheter	24
Abb. 7	Arterienset	25
Abb. 8	Fixieren der Arterie	26
Abb. 9	Zeitlicher Verlauf des arteriellen Mitteldrucks	36
Abb. 10	Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz	36
Abb. 11	Zeitlicher Verlauf des Cardiac Index	37
Abb. 12	Zeitlicher Verlauf des systemvaskulären Widerstandsindex	37
Abb. 13	Zeitlicher Verlauf des pulmonalvaskulären Widerstandsindex	38
Abb. 14	Zeitlicher Verlauf des Sauerstoffangebots	39
Abb. 15	Zeitlicher Verlauf der arteriellen Laktatkonzentration	40

1. Einleitung

1.1 Sepsis

1.1.1 Definitionen

Hippokrates beobachtete um 400 v. Chr. ein Fieber, „das verursacht wird durch eine Materia, die fault“. Etwa 1000 n. Chr. beschrieb Ibn Sina (Avicenna) eine „Fäulnis des Blutes“, die ebenso zu einem Fieber führte. Die Ursache und Therapie dieser Erkrankungen waren jedoch gänzlich unbekannt. Erst Ignaz Semmelweis erkannte 1847, dass eine Ansteckung von Wöchnerinnen, die an Kindbettfieber verstarben, von Menschen übertragen werden konnte. So verschärfte er die Vorschriften in seiner Klinik dahingehend, dass die Hände vor jeder Untersuchung desinfiziert werden mussten. Somit reduzierte er die Sterblichkeit auf einen niedrigen Prozentsatz und verminderte das Ausmaß des Problems der Sepsis in einer Zeit, in der Antibiotika noch nicht bekannt waren. Hugo Schottmüller legte 1914 den Grundstein der modernen Sepsis-Definitionen: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ (SCHOTTMÜLLER, 1914). Um Verwirrungen und Missverständnisse zwischen den verschiedenen Begriffen Infektion, Bakteriämie, Sepsis, Septikämie, septisches Syndrom und septischer Schock endgültig auszuräumen, fand im August 1991 eine Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM Consensus Conference) statt. Bei dieser Konferenz wurden die derzeit am häufigsten verwendeten Sepsis-Definitionen geprägt. Es wurde konstatiert, dass eine systemische Entzündungsreaktion auch unabhängig von einer Infektion entstehen kann. Hierfür wurde der Begriff „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS)

eingeführt. Ein SIRS liegt demnach vor, wenn mindestens zwei der folgenden Symptome erfüllt sind:

- Körpertemperatur $>38,0^{\circ}\text{C}$ oder $<36,0^{\circ}\text{C}$,
- Herzfrequenz $>90\cdot\text{min}^{-1}$,
- Atemfrequenz $>20\cdot\text{min}^{-1}$ oder $p_{\text{a}}\text{CO}_2 <32\text{ mmHg}$
- Leukozyten >12.000 oder $<4.000\cdot\text{mm}^{-3}$, oder $>10\%$ unreife Formen

Nichtinfektiöse Ursachen eines SIRS sind beispielsweise Polytraumen, Pankreatitiden, Verbrennungen, Ischämien oder Intoxikationen (BONE et al., 1992).

Weiterhin wurde bei der Konsensuskonferenz definiert, dass für das Vorliegen einer Sepsis zusätzlich eine Infektion als Auslöser nachgewiesen oder jede andere Ursache ausgeschlossen sein muss. Das heißt, ein Patient mit Sepsis ist ein Patient mit SIRS und zusätzlicher Infektion. Die Definition der schweren Sepsis ist erfüllt, wenn eine Sepsis mit Organdysfunktion, Hypoperfusionszeichen oder arterieller Hypotension kombiniert auftritt. Hypoperfusionszeichen können dabei in Form von Laktatazidose, Oligurie oder Enzephalopathie vorliegen. Eine Sepsis-induzierte Hypotension bedeutet einen Abfall des systolischen Blutdrucks unter 90 mmHg oder von mehr als 40 mmHg vom Ausgangswert unter Ausschluss anderer Ursachen. Der septische Schock ist als Sepsis mit volumenrefraktärer systemarterieller Hypotension und Zeichen der Organhypoperfusion oder Organdysfunktion definiert worden (BONE et al., 1992).

Eine schwere Komplikation der Sepsis ist das Multiorganversagen (MOV), welches den gleichzeitigen oder sequentiellen Ausfall oder die erhebliche Funktionseinschränkung eines oder mehrerer Organsysteme bezeichnet. Die Homöostase kann in den Organen auch trotz therapeutischer Intervention häufig nicht mehr aufrechterhalten werden. Ein Sepsis-assoziiertes Organversagen manifestiert sich z. B. in der Lunge als „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) oder in der Niere als akutes Nierenversagen.

Im Dezember 2001 fanden sich erneut Sepsis-Experten zu einer Konferenz in Washington zusammen, um die vorhergegangenen Definitionen zu überarbeiten. Bei dieser Konferenz wurde darauf eingegangen, dass man in Zukunft eine Sepsis möglicherweise durch Integration biochemischer und/oder immunologischer Kriterien definieren könne. Dadurch sei man eventuell in der Lage, die Diagnose der Sepsis zuverlässiger zu stellen als durch die alleinige Beachtung klinischer Symptome. In der Konferenz wurde außerdem ein neues Konzept der Sepsis erarbeitet, das der TNM-Klassifikation für Tumoren ähnelt: das sogenannte PIRO-Konzept. Hierbei steht das P für Prädisposition, das I für die Art und die Ausdehnung des primären Insults, d. h. der primären Infektion bei der Sepsis, das R für Art und Ausmaß der Wirtsantwort („host response“) und das O für das Ausmaß entstehender Organdysfunktionen (LEVY et al., 2003). Doch bevor sich ein solches System im klinischen Alltag etablieren kann, bedarf es weiterer Definitionen und Studien.

Nach neueren Forschungsergebnissen wird dem „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ (CARS) und dem mehrere pro- und anti-inflammatorische Episoden umfassenden MARS („mixed antagonists response syndrome“) zunehmend Beachtung geschenkt. Es wird postuliert, dass es kurz nach der ersten pro-inflammatorischen Phase bei einer entzündlichen Reaktion des Körpers zu einer kompensatorischen anti-inflammatorischen Reaktion (CARS) kommt (BONE et al., 1997).

1.1.2 Epidemiologie

Die Sepsis gehört zu den häufigsten Krankheiten weltweit mit einer hohen Mortalität und einer wachsenden Inzidenz. Einer Untersuchung von Moss et al. zufolge, verursache sie die häufigsten Sterbefälle auf nicht-kardiologischen Intensivstationen (MOSS et al., 2004). Verlässliche epidemiologische Studien wurden hierzu in den USA durchgeführt. Im Jahr 1990 veröffentlichten die „Centers for Disease Control“ (CDC) Daten, die aufzeigten, dass es von 1979 bis 1987 einen Anstieg der Inzidenz der Septikämie in den USA von 139% gab.

So waren im Jahr 1979 73,6 pro 100.000 Menschen erkrankt. Zehn Jahre später waren es bereits 175,9 pro 100.000 Einwohner (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1990). Diese Daten bezogen sich allerdings auf den Begriff „Septikämie“, der nicht einheitlich definiert war und deshalb seit der Konsensuskonferenz 1991 nicht mehr verwendet werden sollte. Im Jahr 1995 wurde eine Studie publiziert, die zeigte, dass in den USA die Inzidenz der Sepsis bei 0,2 pro 1.000 Kinder lag und sich bei Erwachsenen über dem 85. Lebensjahr auf 26,2 pro 1.000 erhöhte. Laut dieser Studie betrug die Mortalität der Sepsis insgesamt 28,6%, was 215.000 nationalen Sterbefällen entsprach. Die Inzidenzzunahme lag bei 1,5% pro Jahr (ANGUS et al., 2001). Die deutliche Zunahme der Inzidenz der Sepsis in den letzten Jahren lässt sich zum einen durch die steigende Qualität der medizinischen Versorgung begründen. Die Menschen werden durch den Einsatz moderner medizinischer Maßnahmen zwar immer älter; das Auftreten schwerer Erkrankungen nimmt im Alter jedoch ebenfalls zu. Somit steigt auch die Anzahl von Patienten mit immunsupprimierenden Erkrankungen und Erkrankungen, die einer Versorgung mit Kathetern bedürfen. Hierdurch wird das Infektionsrisiko weiter erhöht (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1990). Sands et al. veröffentlichten 1997 eine Studie, die darstellte, dass etwa zwei Prozent der Krankenhauspatienten in den USA eine Sepsis erlitten (SANDS et al., 1997). Auch europäische Studien legten dar, dass die Sepsis mit einer steigenden Inzidenz und Mortalität assoziiert war. So betrug in einer 1995 durchgeführten Analyse die 28-Tage-Sterblichkeit der schweren Sepsis 56% (BRUN-BUISSON et al., 1995). Eine andere Arbeit aus dem Jahr 2002 berichtete von einer Mortalität der Sepsis von 42,6% (MOERER et al., 2002). Eine von 1997-1998 durchgeführte Untersuchung ergab, dass 28% aller nachgewiesenen Infektionen auf Intensivstationen mit einer Sepsis assoziiert waren, davon 24% mit einer schweren Sepsis und 30% mit einem septischen Schock (ALBERTI et al., 2002). Nach einer Studie des „Kompetenznetzwerkes Sepsis“ (SepNet), in der 454 Intensivstationen an 310 deutschen Krankenhäusern beteiligt waren und insgesamt 3.877 Patienten eingeschlossen wurden, lag die Prävalenz der Sepsis bei 12,4% und der schweren Sepsis, einschließlich septischem Schock bei 11,0%. Für Deutschland bedeuten diese

Ergebnisse, dass pro Jahr 79.000 (116 von 100.000) Einwohner an einer Sepsis und 75.000 (110 von 100.000) Einwohner an einer schweren Sepsis oder septischem Schock erkrankten. Die 90-Tage-Letalität von schwerer Sepsis und septischem Schock betrug in dieser Studie 50,3% (ENGEL et al., 2007).

Diese Daten verdeutlichen die große medizinische Bedeutung einer weiteren Verbesserung der Sepsis-Therapie, um Inzidenz und Mortalität dieses Krankheitsbildes zukünftig senken zu können.

1.1.3 Pathophysiologie

Eine systemische Entzündungsreaktion kann entstehen, wenn Keime freigesetzt werden oder deren Produkte in die Blutbahn eindringen. Präsentiert der Organismus daraufhin eine ungenügende oder überschießende Immunantwort, kann dies in einer überhöhten Produktion von Zytokinen und Chemokinen resultieren (HÖRNER et al., 2004). Liegen dazu noch bestimmte Risikofaktoren wie z. B. eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder eine Niereninsuffizienz vor, steigt das Risiko, im Rahmen der Inflammationsreaktion eine Sepsis zu entwickeln (BAUER et al., 2006).

Ein wesentliches Merkmal der Sepsis ist das Auftreten von kombinierten Mikro- und Makrozirkulationsstörungen, die unter anderem durch die Ausbildung arteriovenöser Shunts und systemischer Vasodilatation gekennzeichnet sind und mit einer gestörten Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe, MOV und Tod einhergehen können. In Abbildung 1 sind wichtige pathophysiologische Zusammenhänge der Sepsis vereinfacht dargestellt. Auf die Pathophysiologie der Sepsis wird außerdem in den nachfolgenden Abschnitten weiter eingegangen.

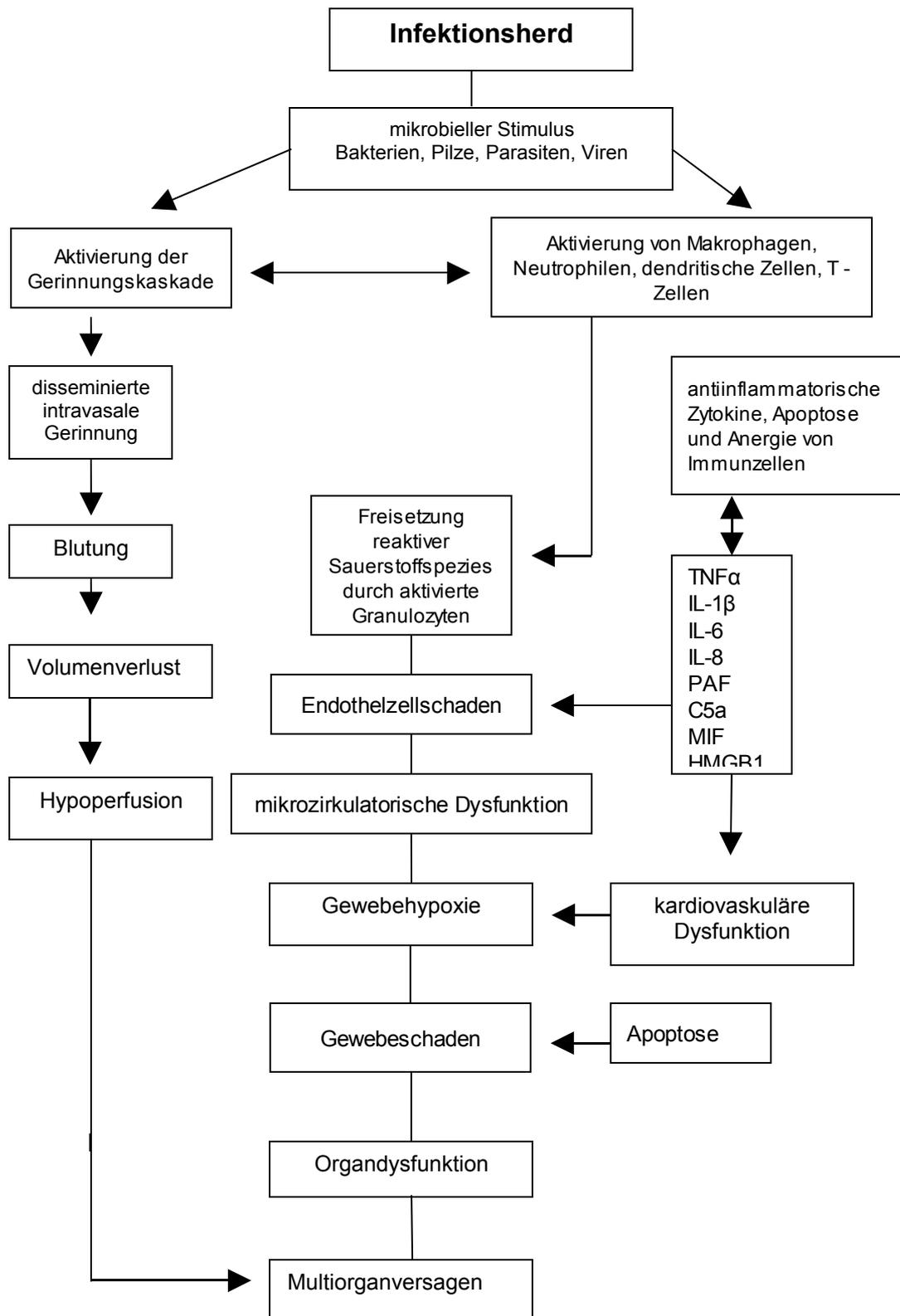


Abb. 1: Pathophysiologie der Sepsis (modifiziert nach Van Aken, 2007) Abkürzungen: HMGB: high-mobility group B protein, IL: Interleukin, MIF: migration inhibitory factor, PAF: Plättchen aktivierender Faktor, TNF: Tumornekrosefaktor

1.1.3 Erregerspektrum

In den 70er und 90ern Jahren des 20. Jahrhunderts dominierten gramnegative Erreger als Auslöser einer Sepsis. Mittlerweile herrschen grampositive Erreger sowie polymikrobielle Infektionen bei der Sepsis vor (SCHRÖDER et al., 2003, MARTIN et al., 2003). Einer der wichtigsten grampositiven Erreger im ambulanten Bereich sind heute die Pneumokokken. Für nosokomiale Infektionen sind vielfach Staphylokokken und Enterokokken verantwortlich. Bei den gramnegativen Keimen überwiegen Enterobacteriaceae bei ambulanten Infektionen; bei den nosokomialen sind es vorwiegend Nonfermenter wie z. B. Pseudomonaden oder Acinetobacter (BAUER et al., 2006). Aufgrund steigender Zahlen immunsupprimierter Patienten, z.B. im Rahmen von HIV-Infektionen oder einer Chemotherapie, nimmt die Anzahl der Sepsis-Erkrankungen durch Pilzinfektionen zu.

1.1.3.2 Bakterielle Toxine

Gramnegative Infektionen kommen vor allem in der Lunge, im Bauchraum, im Urogenitaltrakt und im Blutssystem vor (BOCHUD et al., 2003). Bei gramnegativen Erregern spielt das Lipopolysaccharid (LPS) als Endotoxin eine entscheidende pathogene Rolle. LPS wird von der Oberfläche sich replizierender und abgetöteter Bakterien in die Blutzirkulation freigesetzt (BANNERMAN et al., 2003, BEUTLER et al., 2003). Endotoxine sind amphiphile LPS, wobei der Lipidanteil – Lipid A – bei den Bakterien von derselben Struktur ist. Lipid A ist verantwortlich für die pro-inflammatorischen Reaktionen (BANNERMAN et al., 2003). Das zirkulierende LPS liegt an Serumproteine gebunden vor. Die Wirkung von LPS wird enorm gesteigert, wenn es an das Akut-Phase-Protein „lipopolysaccharide-binding-protein“ (LBP) gebunden ist (BANNERMAN et al., 2003), da es dann am CD14 Rezeptor verstärkt wirken kann. CD14 ist ein membranständiges 53kD-Glykoprotein in Monozyten und Makrophagen und benötigt für die Induktion

zellulärer Aktion einen Co-Rezeptor (BOCHUD et al., 2003, SCHRÖDER et al., 2003). Dieser Co-Rezeptor wurde als „toll-like-receptor“ (TLR)-4 identifiziert. Zusätzliche Faktoren, wie das Adapterprotein MD₂ und ein Kaliumkanal, sind für die nun folgende Signaltransduktion verantwortlich (SCHRÖDER et al., 2003). Die Proteintyrosinkinase wird aktiviert und führt zur Phosphorylierung einer inhibitorischen Untereinheit (I κ B) des Transkriptionsfaktors nukleärer Faktor κ B (NF κ B). Dieser wiederum fördert die Genexpression von Zytokinen, wie Tumornekrose-Faktor (TNF)- α oder Interleukin (IL)-6. Die genannten Zytokine sind frühe pro-inflammatorische Proteine, die die Synthese weiterer Zytokine und Mediatoren initiieren, wie z. B. IL-8, -10 oder „high mobility group protein B₁“ (HMGB)-1. Insbesondere durch IL-6 erfolgt eine Hochregulierung der hepatischen Genexpression. Es kommt zu einer erheblichen Expression von Akut-Phase-Proteinen wie C-reaktives Protein oder α_2 -Makroglobulin (BAUER et al., 2006). Ebenso kommt es zu einer Hochregulation von Adhäsionsmolekülen und zur Bildung von Sauerstoffradikalen (REINHART et al., 2002). Späte Mediatoren, z.B. HGMB sind unmittelbar für die funktionellen und strukturellen Schäden an Endothel und Parenchymzellen verantwortlich. Reaktiv werden nicht nur pro-inflammatorische Mediatoren gebildet, sondern auch anti-inflammatorische wie IL-10, „transforming growth factor“ (TGF)- β , IL-4, IL-13. Diese Interaktion zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren beeinträchtigt zusätzlich die Adaptationsfähigkeit des Organismus (BONE et al., 1996). Eine Balance zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren, die unter normalen Umständen existiert, gibt es nicht mehr („host defense failure“) (HÖRNER et al., 2004).

Grampositive Infektionen finden sich oft in der Haut, im Weichgewebe und im Respirationstrakt. Sie sind außerdem häufig intravaskulär und in der Blutzirkulation vorhanden. Grampositive Erreger können eine Sepsis auf zwei Wegen induzieren. Einerseits sind sie in der Lage Exotoxine zu produzieren, die als Superantigene wirken. Andererseits können sie über die Komponenten ihrer Zellwände – Lipoteichonsäure und Peptidoglykan – Immunzellen stimulieren (BOCHUD et al., 2003, SCHRÖDER et al., 2003). Ein sehr gut untersuchtes

Exotoxin grampositiver Erreger ist das „toxic shock syndrome toxin“ (TSST)-1, welches das durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufene Toxic-Shock-Syndrom verursacht. Für die Induktion einer Sepsis durch grampositive Erreger spielt auch ein TLR eine wichtige Rolle. Über CD 14 wird TLR-2 aktiviert, wodurch es zu einer Aktivierung von Leukozyten kommt (COHEN, 2002).

1.1.3.3 Wirkungen auf den Organismus

Die Aktivierung des unspezifischen Immunsystems durch Bakterien und ihre Toxine sowie die daraufhin folgende Ausschüttung von pro-inflammatorischen Mediatoren sowie die Bildung von chemotaktischen Faktoren (Chemokine, Komplementfaktoren C_{3a}, C_{5a}) haben dramatische Folgen auf das Gerinnungs-, Komplement- und Kallikrein/Kinin – System, sowie auf Lunge, Herz-Kreislauf-System, Niere oder Hepatosplanchnikusgebiet (BAUER et al., 2006, BERNARD et al., 2001).

1.1.3.3.1 Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid (NO), das auch als „endothelium-derived relaxing factor“ bezeichnet wurde, spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Sepsis (VINCENT et al., 2000). Im gesunden Zustand reguliert NO den Blutdruck und den vaskulären Tonus; wirkt als Neurotransmitter und hat immunologische Funktionen (ZWEIER et al., 1999). Die Bildung von NO aus L-Arginin wird durch die Enzymfamilie der so genannten NO-Synthetasen (NOS) katalysiert. Es existieren drei verschiedene NOS-Isoformen: zwei konstitutive Formen (cNOS) und eine induzierbare Form (iNOS). Die Substrate und Co-Faktoren der Isoformen ähneln sich: Alle Isoformen sind Hämoproteine und benutzen L-Arginin als Substrat mit molekularem Sauerstoff als Co-Faktor. Co-Faktoren für die Synthese sind Nicotinamid-Adenosin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH), Flavinadenin-Dinucleotid (FAD), Flavin-Mononucleotid (FMN) und

Tetrahydrobiopterin (BH₄). Die Aktivierung der konstitutiven Formen – nNOS und eNOS, wobei „e“ für endothelial und „n“ für neuronal steht, – ist calcium (Ca²⁺)- und calmodulinabhängig, während die Aktivierung von iNOS unabhängig davon ist. Die Nomenklatur der cNOS-Isoformen geht aus den Geweben hervor, in denen sie zuerst entdeckt wurden. In neuronalen Geweben wurde nNOS zuerst beschrieben, während eNOS in Endothelzellen gefunden wurde. Induzierbare NOS wurde zunächst in Makrophagen entdeckt, kann aber in vielen Zelltypen aktiviert werden, wie z. B. in Leukozyten, Monozyten oder in Zellen des Endothels, der Niere und anderen Organen (FÖRSTERMANN, 2006, ALDERTON et al., 2001, LI et al., 2000, MURRAY et al., 2000). Das produzierte NO diffundiert in angrenzende glatte Muskelzellen, aktiviert dort eine Guanylcyclase, die cyclisches Guanosin-5'-monophosphat (cGMP) herstellt, das eine Gefäßrelaxation via Proteinkinase G induziert (MC GOWN et al., 2007). In der Sepsis stimulieren verschiedene Mediatoren, wie LPS, IL-1, IL-6, TNF- α , Interferon (IF)- γ oder auch Zellwandkomponenten grampositiver Erreger, die Überexprimierung von iNOS, so dass große Mengen an NO gebildet werden, die zu systemischer Vasodilatation und dadurch erheblicher systemischer arterieller Hypotension führen können (MURRAY et al., 2000, LI et al., 2000, MC GOWN et al., 2007). Außer dem enzymatisch gebildeten NO existiert noch eine nicht-enzymatische Reduktion von Nitrit zu NO in minderdurchblutetem Gewebe. So findet sich im ischämischen, azidotischen Myokard Nitrit, das in großen Mengen nicht-enzymatisch zu NO reduziert wird. Dieser alternative Weg der NO-Produktion spielt in der Sepsis möglicherweise ebenfalls eine wichtige Rolle (ZWEIER et al., 1999). Zuletzt kann NO auch mit Superoxid-Anionen reagieren, wobei Peroxynitrit entsteht. Peroxynitrit ist ein potentes Oxidans mit toxischen Effekten auf viele Moleküle wie DNA, Lipide und Proteine (VINCENT et al., 2000).

1.1.3.3.2 K⁺-Kanäle

Im gesunden Zustand führen hormonelle oder neuronale Liganden, z. B. Angiotensin II, zu einer Kontraktion der glatten Muskelzellen in Gefäßen und

damit zu einer Vasokonstriktion, indem sie durch Öffnen bestimmter Ca^{2+} -Kanäle die Ca^{2+} -Konzentration innerhalb der Zelle erhöhen. Dazu bedarf es einer Depolarisation der Zelle. Ein positives Membranpotential öffnet die Ca^{2+} -Kanäle, ein negatives Potential (Hyperpolarisation) schließt sie und führt zu einer Muskelrelaxation. Die Zellmembranen der Muskeln besitzen bestimmte Adenosin-3',5'-triphosphat-abhängige Kalium (K_{ATP})-Kanäle, die maßgeblich zum Membranpotential beitragen. Die K_{ATP} -Kanäle induzieren bei Aktivierung eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und dadurch eine Dilatation von Blutgefäßen. Normalerweise sind diese Kanäle überwiegend geschlossen. Die Öffnungswahrscheinlichkeit der K_{ATP} -Kanäle wird jedoch durch erhöhte Konzentrationen von Protonen und Laktat oder ein Absinken der zellulären ATP-Konzentration gesteigert, wie es bei einer Gewebhypoxie vorkommt. Die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle führt zu einer Hyperpolarisation der Gefäßmuskelzelle, einer Verminderung der Ca^{2+} -Konzentration und damit zu einer Vasodilatation. In der Sepsis erfolgt diese Reaktion nicht in einem kontrollierten Gebiet, sondern systemisch und unkontrolliert. Die vermehrte Öffnung von K_{ATP} -Kanälen kann somit auch zur systemischen Vasodilatation und arteriellen Hypotension in der Sepsis beitragen (LANDRY et al., 2001).

1.1.3.3.3 Kardiovaskuläre Veränderungen

Die oben beschriebenen Mechanismen, die zur Vasodilatation und damit zur Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes führen, sind ein Hauptcharakteristikum septischer Störungen im Bereich der Makrozirkulation. Gleichzeitig kommt es zur kompensatorischen Zunahme von Herzfrequenz (HR) und Herzzeitvolumen (HZV) (WILSON et al., 1965, ELLRODT et al., 1985). Bei volumensubstituierten Kranken resultiert daraus eine hypoton-hyperdynamische Kreislaufsituation (COURT et al., 2002). Durch Affektion des Herzens im Rahmen der Sepsis wird die so genannte septische Kardiomyopathie hervorgerufen. Eine zunächst dafür verantwortlich gemachte globale Ischämie konnte nach aufwändigen Studien ausgeschlossen werden. Diese Untersuchungen zeigten, dass weder der koronare Blutfluss reduziert war noch eine erhöhte

Laktatproduktion im Myokard stattfand (GROCOTT – MASON et al., 1998). Lange Zeit wurde vergeblich nach einem „myocardial depressent factor“ gesucht, der für die Kardiomyopathie verantwortlich gemacht werden könnte (PATHAN et al., 2002). Hierbei konzentrierte man sich unter anderem auf Komplementfaktoren, Histamin, Kinine, Prostaglandine, Leukotriene, Endorphine und Cytokine (KUMAR et al., 1996). Aus nahe liegenden Gründen wurden auch Endotoxine als Auslöser der septischen Kardiomyopathie in die Diskussion gebracht. Sie entsprachen jedoch nicht den physikalischen Anforderungen, die der unbekannte Auslöser haben muss, das heißt Hitzebeständigkeit und Wasserlöslichkeit. Außerdem muss die Substanz größer als 10kD sein, was am ehesten für ein Polypeptid oder ein Protein spricht. Dementsprechend wird dem Endotoxin heute nur eine indirekte Rolle in der Pathogenese der septischen Kardiomyopathie zugeschrieben (KRSHNAGOPALAN et al., 2002).

Jüngere Untersuchungen konnten mehrere Gruppen negativ inotroper Faktoren im Blut isolieren. Weiterhin konnte eine Hemmung des Ca^{2+} -Einwärtsstroms in humanen Herzmuskelzellen durch einen kardiodepressiv wirksamen Peptidfaktor nachweisen (MÜLLER – WERDAN, 1998). Demnach sind verschiedene Mediatoren mitverantwortlich wie Arachidonsäuremetaboliten, PAF, Histamin und Endorphine. Die wohl wichtigsten Mediatoren sind TNF- α und IL-1 β , die synergistisch eine kardiale Myopathie verursachen können (KUMAR et al., 2001). Während der Sepsis entwickelt sich also – bedingt durch die Zytokinwirkung - eine myokardiale Dysfunktion, die sich in einer reduzierten Auswurfleistung und Dilatation des linken Ventrikels manifestiert. Bei Überlebenden ist diese Dysfunktion meistens innerhalb von sieben bis zehn Tagen reversibel (KRSHNAGOPALAN et al., 2002, MONSLAVE et al., 1984). Interessanterweise behalten Nichtüberlebende normale Herzvolumina und linksventrikuläre Auswurfleistungen (KUMAR et al., 2001). Somit bleibt festzuhalten, dass in der Sepsis die Entwicklung einer Dilatation des linken Ventrikels mit steigender linksventrikulärer Auswurfkraft und normalem Herzindex prognostisch günstiger ist als deren Ausbleiben (COURT et al., 2002).

1.1.3.3.4 Sauerstofftransport in der Sepsis

Bei einem gesunden Menschen ist der Sauerstoffverbrauch (VO_2) des Körpers unabhängig vom Sauerstoffangebot (DO_2). Durch Steigerung der Sauerstoffextraktionsrate (O_2 -ER) ist der Körper in der Lage, einen erhöhten Sauerstoffverbrauch bei gleich bleibendem Sauerstoffangebot auszugleichen (BONE, 1999, ASTIZ et al., 1987, BATEMAN et al., 2003). Erst wenn das DO_2 unter einen kritischen Wert fällt ($DO_{2\text{ crit}}$), sinkt der VO_2 . Der resultierende anaerobe Metabolismus kann unter anderem durch eine Erhöhung des Blutlaktat-Wertes gekennzeichnet sein. Die Aufrechterhaltung eines adäquaten DO_2 ist demnach essentiell für die ausreichende Organfunktion und ein eingeschränktes DO_2 trägt wesentlich zum Organversagen bei (VINCENT et al., 2004). Viele Studien zum Thema Sauerstofftransport in der Sepsis haben sich in ihren Aussagen zum Teil widersprochen, so dass man einzig festhalten kann, dass es vielleicht eine pathologische Abhängigkeit zwischen VO_2 und DO_2 in der Sepsis gibt. Sicher ist, dass eine regionale Störung des Sauerstofftransports beim septischen Patienten existiert (BONE, 1999). Fast jede Zellkomponente der Mikrozirkulation – also Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Leukozyten, Erythrozyten und Gewebszellen – weisen in der Sepsis veränderte Eigenschaften auf, so dass unter anderem deren Mechanismen zur Autoregulation nicht mehr wirken können. Diese Zellen aber dienen der Sauerstoffversorgung der einzelnen Gewebe, so dass eine Dysfunktion derselben fatale Folgen hat.

Klinische Studien haben gezeigt, dass sich die Blutversorgung der verschiedenen Organsysteme in der Sepsis ändert. So kommt es in einigen Organen zu einem abnormal erhöhten Blutfluss, z.B. im Herzen, im Dünndarm und der Pfortader, während der Blutfluss in anderen Organen abnimmt, wie z.B. im Pankreas (BONE et al., 1999, INCE et al., 1999, ASTIZ et al., 1995). Gebiete, die von der Mikrozirkulation ausgeschlossen sind, werden hypoxisch, was zu einem Defizit der Sauerstoffextraktion führt. Dies kommt unter anderem durch Öffnung arterio-venöser Shunts auf mikrozirkulatorischer Ebene zustande.

Arterio-venöse Shunts entstehen wiederum durch den Ausfall der Autoregulation, die durch oben erläuterte NO- und Zytokinwirkungen verursacht wird. In diesem Zusammenhang wurden so genannte „microvascular weak units“ nachgewiesen, die als erstes auf eine Hypoxie während der Sepsis reagieren und initial geschlossen werden (INCE et al., 1999). Außer der inhomogenen Blutversorgung der Organe spielen weitere Faktoren beim veränderten Sauerstofftransport in der Sepsis eine Rolle, die im Folgenden ausgeführt sind.

Erythrozyten haben die besondere Eigenschaft, sich verformen zu können. Da sie einen Durchmesser von ca. 7,5 μm haben, Kapillaren jedoch nur 3-5 μm weit sind, ist diese Verformung eine Grundvoraussetzung für einen ungehinderten Transport von Sauerstoff durch den Körper (LÖFFLER, 2003). In der Sepsis weisen die Erythrozyten eine eingeschränkte Verformbarkeit auf (ASTIZ et al., 1995, BATEMAN et al., 2003), so dass deren Passage durch das Kapillarbett beeinträchtigt wird. Normalerweise können sich die Erythrozyten aus ihrer bikonkaven Ausgangsform lösen, um auch in die kleinsten Kapillaren zu gelangen. Ist diese Eigenschaft gestört, dauert die Passage durch die Kapillaren sehr viel länger, was zu einer Blockierung führt. Die erhöhte Blutviskosität wird vor allem durch Akut-Phase-Proteine verursacht, hier sind speziell Fibrinogen und α_2 Makroglobulin verantwortlich (PIAGNERELLI et al., 2003).

Des Weiteren kommt es zu einer verstärkten Leukozytenaggregation durch Expression von Adhäsionsmolekülen und damit ebenfalls zu einem Stau in der Mikrozirkulation (ASTIZ et al., 1995, HINSHAW, 1996). Eine einzige verstopfende weiße Blutzelle hat denselben negativen Effekt auf die Zirkulation wie mehrere rote Blutzellen, die sich nicht mehr adäquat verformen können (HINSHAW, 1996). Interaktionen der Erythrozyten mit den Leukozyten resultieren in einer Liberation von freien Sauerstoffradikalen, der vermehrten Proteolyse von roten Blutkörperchen, der Lipidperoxidation und der Stickstoffproduktion (PIAGNERELLI et al., 2003).

Das Endothel besitzt eine Schlüsselrolle in der Regulation und der Kommunikation zwischen den einzelnen Zellkomponenten der Mikrozirkulation.

Es sorgt im gesunden Zustand durch Zell-Zell-Kontakte für eine funktionierende Verständigung, realisiert Veränderungen im Blutfluss und integriert verschiedene Signale. So kann es unter anderem adäquat auf Sauerstoffkonzentrationsänderungen in einem komplexen Zusammenspiel reagieren (ELLIS et al., 2005). Außerdem kann es die Immunantwort verstärken und das Gerinnungssystem aktivieren (REINHART et al., 2002). Eine systemische Aktivierung des Endothels, wie sie in der Sepsis vorkommt, führt zu einer kapillären Funktionsstörung mit teils massiver Kapillarleckage und Bildung mikrovaskulärer Thrombosen mit konsekutiver Gewebehypoxie (HINSHAW, 1996). Die Aktivierung von „intercellular adhesion molecule“ (ICAM)-1 und „vascular cell adhesion molecule“ (VCAM)-1 durch Zytokine wie TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 und IF- γ führt zu einer Leukozytenaktivierung, die eine Gewebeschädigung durch die Produktion zytotoxischer Mediatoren wie Sauerstoffradikale und Proteasen verursacht (REINHART et al., 2002).

Zytokine sind außerdem mitverantwortlich für pro-koagulatorische Effekte in der Sepsis. Im gesunden Zustand stehen Blutgerinnung und Fibrinolyse im Gleichgewicht und laufen ständig nebeneinander im Blutsystem ab. Normalerweise wird nur ein geringer Anteil des im Plasma zirkulierenden Prothrombins in Thrombin überführt (BAUER et al., 2006). Durch freiwerdende Zytokine kommt es in der Sepsis zu einer Expression von „tissue factor“ auf Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen. Hierdurch wird eine Kaskade proteolytischer Reaktionen in Gang gesetzt, an deren Ende die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin steht, das wiederum die Synthese von Fibrinogen zu Fibrin fördert (ESMON, 2006). Zusätzlich zur Aktivierung der Gerinnung kommt es zur Hemmung der Fibrinolyse. Erhöhte Konzentrationen von „plasminogen-activator inhibitor“ (PAI)-1 zirkulieren im Blut und hemmen die Auflösung von Thrombin. Zudem besteht eine verminderte Aktivität von Antithrombin, Protein C und „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI). Diese Mechanismen münden in einer Neigung zu thrombotischen Ereignissen (TEN CATE et al., 2001, COHEN, 2002). Eine disseminierte intravasale Gerinnung kann die Folge sein, welche erheblich zum Gewebeschaden in der Sepsis beitragen kann (ELLIS et al., 2005).

1.2 Vasopressin

Zur Stabilisierung der Hämodynamik und Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion müssen bei Patienten mit Sepsis häufig vasoaktive Substanzen verabreicht werden. Leider weisen die hierfür verwendeten Katecholamine in der Sepsis eine verminderte Wirksamkeit auf, so dass oft exzessive Dosissteigerungen erforderlich sind, die ihrerseits mit bedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sind. Aus diesem therapeutischen Dilemma ergibt sich die Notwendigkeit alternativer Behandlungsoptionen. Diesbezüglich wird der Einsatz von Arginin-Vasopressin (AVP) bzw. dessen lang wirksamen Derivats Terlipressin (TP) bei Patienten mit Sepsis-induzierter arterieller Hypotonie diskutiert (ERTMER et al., 2005).

AVP (Synonym: antidiuretisches Hormon, ADH) ist ein Hormon, das unter anderem für die Regulation des Wasserhaushaltes und des Gefäßtonus verantwortlich ist. Es weist unter physiologischen Bedingungen antidiuretische und vasokonstriktorische Effekte auf.

AVP besteht aus neun Aminosäuren (Abb.2). Die Cysteine in den Positionen eins und sechs bilden eine Disulfidbrücke. AVP wird als Prohormon in den neurosekretorischen Neuronen der paraventriculären Kerne - Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis - des Hypothalamus gebildet. Von dort wird AVP an das Trägerprotein Neurophysin II gebunden in den Hypophysenhinterlappen transportiert, wo es in Granula gespeichert und bei Bedarf sezerniert wird (LÖFFLER, 2003).

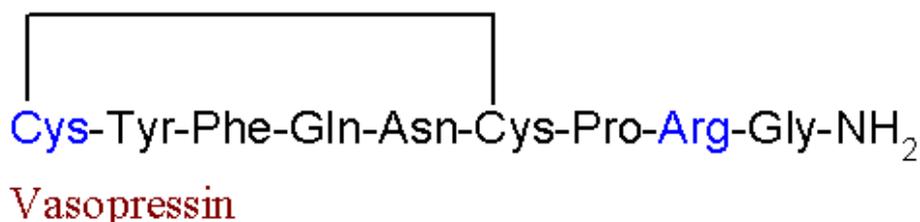


Abb. 2 Strukturformel von Vasopressin

Die Ausschüttung von AVP wird durch osmotische und nicht-osmotische Stimuli aktiviert (BISSET et al., 1988). Bereits ein Anstieg der Plasmaosmolarität von nur 1% führt zu einer Zunahme der AVP-Sekretion (LÖFFLER, 2003). Der osmotische Druck wird kontinuierlich von peripheren und zentralen osmotischen Rezeptoren kontrolliert. Periphere Osmorezeptoren befinden sich an der Pfortader und leiten afferente Signale über den Nervus vagus zu den magnozellulareren Kernen im Gehirn. Diese werden durch hypertone Zustände depolarisiert, was zu einer vermehrten Sekretion von AVP führt, während ein hypotoner Zustand zu einer Hyperpolarisation und verminderter AVP-Sekretion führt (HOLMES et al., 2002).

Hypovolämie und arterielle Hypotonie gehören zu den nicht-osmotischen Stimuli. Barorezeptoren des Sinus caroticus und des Aortenbogens registrieren Änderungen des arteriellen Blutdrucks. Schwankungen im Blutvolumen werden durch Dehnungsrezeptoren in der Ventrikel- und Vorhofwand detektiert. Die Barorezeptoren sind unmittelbar an der Ausschüttung von AVP beteiligt, während die Dehnungsrezeptoren über Veränderungen der Sympathikusaktivität, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) wirken (HOLMES et al., 2002). Auch andere nicht-osmotische Stimuli sind direkt an der AVP-Ausschüttung beteiligt. Hierzu zählen Acetylcholin, Histamin, Nicotin, Dopamin, Prostaglandin, Angiotensin II und andere Katecholamine (SKLAR et al., 1983). Darüber hinaus sensibilisieren hohe $P_a\text{CO}_2^-$ und niedrige $P_a\text{O}_2^-$ Spiegel die Chemorezeptoren des Glomus caroticus und bewirken dadurch eine vermehrte Ausschüttung von AVP. Inhibitoren der AVP-Sekretion sind Opiode, γ -Aminobuttersäure (GABA), ANP sowie NO (HOLMES et al., 2002).

AVP entfaltet seine Wirkungen über spezielle Vasopressin (V)-Rezeptoren. Derzeit sind drei Rezeptor-Typen bekannt: V_{1a} , V_2 und V_{1b} , der auch als V_3 bezeichnet wird. AVP stimuliert weiterhin den Oxytozin-Rezeptor und den purinergen P_2 -Rezeptor. Die V-Rezeptoren wirken alle über G-Protein-vermittelte Signalübertragung (BARBERIS et al., 1998). V_{1a} -Rezeptoren befinden sich in glatten Muskelzellen, Fettzellen, Hepatozyten, Thrombozyten, Niere, Hoden, Blase, Myometrium und Milz. Die Stimulation des V_{1a} -Rezeptors führt

zu einer G- Protein-vermittelten Aktivierung der Phospholipase C (PLC). Diese spaltet Phosphatidylinosindiphosphat (PIP_2) in Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat (IP_3). IP_3 bindet an Rezeptoren des endoplasmatischen Retikulums der glatten Gefäßmuskelzellen und initiiert die Freisetzung von Ca^{2+} . Dieses bindet an Calmodulin, das zu einer Kontraktion der Aktin- und Myosin-Filamente führt (HOLMES et al., 2003).

Der unter physiologischen Bedingungen beobachtete antidiuretische Effekt von AVP wird vor allem durch V_2 -Rezeptoren vermittelt, die sich in den renalen Sammelrohren befinden. Die Rezeptoren stimulieren via Protein G die Adenylatzyklaseaktivität und steigern den intrazellulären Gehalt an zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP). Der erhöhte cAMP-Anteil triggert den Einbau von Wasserkanälen in der luminalen Sammelrohrmembran (Aquaporin-2-Kanälen), was zu einer erhöhten Wiederaufnahme von Wasser führt (HOLMES et al., 2003). Demgegenüber vermag AVP beim Einsatz in der Sepsis dosisabhängig (insbesondere nach exogener Applikation) die glomeruläre Filtrationsrate sowie die Urinausscheidung zu steigern (TSUNEYOSHI et al., 2001). Dieser auf den ersten Blick paradox erscheinende Effekt wird durch selektive V_1 -Rezeptor-vermittelte Konstriktion efferenter glomerulärer Arteriolen und/oder V_2 -Rezeptor-vermittelte Dilatation afferenter glomerulärer Arteriolen erklärt (EDWARDS et al., 1989, TAMAKI et al., 1996). Darüber hinaus spielen vermutlich eine V_2 -Rezeptor-Downregulation in der Sepsis sowie eine verbesserte Nierenperfusion durch die oben beschriebene V_1 -Rezeptor-vermittelte Gefäßmuskelkontraktion eine Rolle (HOLMES et al., 2002).

V_3 -Rezeptoren sind in der Adenohypophyse lokalisiert und unter Beteiligung von G-Proteinen und cAMP für eine Steigerung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) zuständig (BARRETT et al., 2007). Die Halbwertszeit (HWZ) von AVP ist mit sechs bis zwanzig Minuten kurz, da es schnell von Leucin/Cystin-Aminopeptidasen abgebaut wird (LANGE et al., 2008).

Landry et al. konnten zeigen, dass Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu Patienten mit kardiogenem Schock signifikant niedrigere endogene AVP-Plasmaspiegel aufwiesen. Dieses Phänomen wird auch als relativer AVP-Mangel in der Sepsis bezeichnet. Weiterhin konnten die Autoren nachweisen,

dass die exogene Zufuhr von AVP bei Patienten mit septischem Schock zu einer Erhöhung des vaskulären Tonus mit konsekutivem Blutdruckanstieg führte (LANDRY et al., 1997 [a]). Der relative Mangel an AVP in der Sepsis wird durch eine Dysfunktion des Barorezeptor-Reflexes aufgrund autonomer Dysregulation, die Erschöpfung der AVP-Speicher in der Hypophyse und die massive Freisetzung von NO erklärt (DÜNSER et al., 2003, LANDRY et al., 1997 [a]). Es ist erwähnenswert, dass AVP bei gesunden Patienten nur schwache vasopressorische Eigenschaften besitzt, wohingegen die exogene Zufuhr von 0,01 bis 0,04 U·min⁻¹ AVP in septischen Patienten mit katecholaminpflichtiger Hypotension zuverlässig zu Anstiegen von systemischem Gefäßwiderstand und arteriellem Blutdruck führt (LANDRY et al., 2001, LANDRY et al., 1997 [b]). Diese Hypersensitivität gegenüber exogen verabreichtem AVP wird durch verschiedene Mechanismen erklärt. Zum einen besteht in der Sepsis eine erhöhte Sensibilität der V₁-Rezeptoren. Darüber hinaus bewirkt AVP die Inhibition der vermehrt aktivierten K_{ATP}-Kanäle in der Sepsis. Außerdem kann AVP die exzessive NO-Freisetzung durch Inhibition der iNOS vermindern. Ferner steigert AVP die Wirkung vasokonstriktorischer Agenzien. Die Mechanismen dieses Effektes sind weitgehend unbekannt, doch man vermutet AVP-gesteuerte Interaktionen zwischen G-Proteinen und deren Rezeptoren (HOLMES et al., 2004, DÜNSER et al., 2003).

1.3 Terlipressin

TP ist ein synthetisches Vasopressin-Analogon (N^α-Triglycyl-8-Lysin-Vasopressin; Abb. 3) mit unterschiedlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften (ERTMER et al., 2005). Derzeit wird TP in der klinischen Praxis aufgrund seiner vasokonstriktorisches Eigenschaften zur Behandlung von Gastro-Ösophagusvarizenblutungen eingesetzt, wodurch die Mortalitätsrate signifikant reduziert werden kann (BERNADICH et al., 1998, VILLANUEVA et al., 2005). Die effektive HWZ von TP ist mit sechs Stunden

deutlich länger als die von AVP (sechs bis zwanzig Minuten), was die theoretische Rationale für die intermittierende Bolus-Injektion von TP bei Patienten mit Sepsis darstellt (ERTMER et al., 2005). TP ist weiterhin durch eine höhere V_1 -Rezeptorselektivität gegenüber AVP gekennzeichnet. Das V_1/V_2 -Bindungsverhältnis beträgt 2,2 für TP versus 1,0 für AVP (LANGE et al., 2008). Mittlerweile haben zahlreiche experimentelle und klinische Studien eine blutdrucksteigernde und katecholaminreduzierende Wirkung von 1-2 mg TP bei Patienten mit septischem Schock nachgewiesen (SCHARTE et al., 2001, ASFAR et al., 2003, LEONE et al., 2004). Demgegenüber zeigten sich jedoch schwere potentielle Nebenwirkungen, die den therapeutischen Nutzen von TP bei Patienten mit Sepsis limitieren könnten (SCHARTE et al., 2001). In diesem Zusammenhang wurde berichtet, dass die Bolus-Injektion von TP mit überschießender pulmonaler, viszeraler und koronarer Vasokonstriktion sowie mit einer Abnahme des DO_2 einherging (MORELLI et al., 2004). Demgegenüber deuteten aktuelle experimentelle Studien und vereinzelte klinische Fallberichte darauf hin, dass die kontinuierliche und niedrig dosierte Gabe von TP eine effektive Kreislaufstabilisierung bewirken kann, bei deutlich reduzierten Nebenwirkungen im Vergleich zur Bolus-Injektion (ASFAR et al., 2005, MORELLI et al., 2007). Ein Vergleich verschiedener Applikationsformen von TP ist bis dato allerdings weder im Rahmen experimenteller noch klinischer Studien durchgeführt worden.

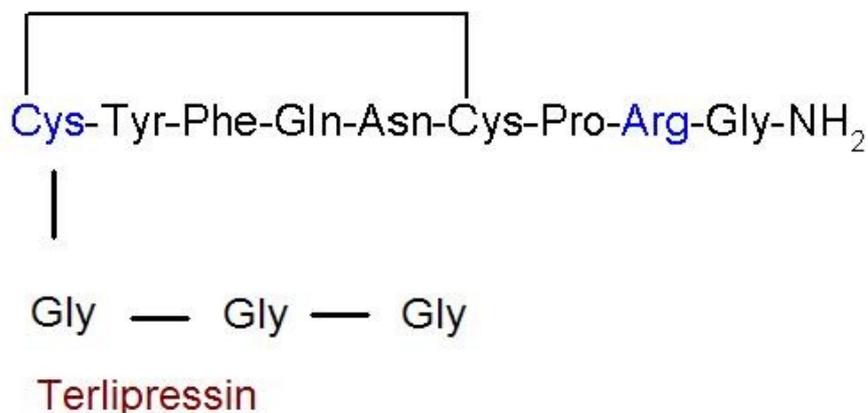


Abb. 3 Strukturformel von Terlipressin

1.4 Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird erstmalig ein direkter Vergleich zwischen den Effekten der kontinuierlichen, niedrig dosierten Infusion und der Bolus-Gabe von TP auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport in dem etablierten Sepsismodell der chronischen Endotoxinämie im Schaf angestellt. Die Hypothese lautet, dass eine kontinuierliche, niedrig dosierte Gabe von TP die durch die Endotoxinämie induzierte systemische Hypotension verbessert, während gleichzeitig die durch Bolus-Gabe des Medikamentes hervorgerufenen Nebenwirkungen reduziert werden. Die Studie ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte und verblindete Untersuchung der Auswirkungen beider Applikationsformen von TP auf wichtige Parameter der Makrohämodynamik, des globalen Sauerstofftransports und Säure-Base-Haushalts.

2. Material und Methoden

Der Versuch wurde nach Genehmigung durch die Bezirksregierung Münster (Aktenzeichen 50.0835.1.0 [G52/2005]) an 27 erwachsenen weiblichen Schafen (Durchschnittsgewicht 40 ± 2 kg) in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster (Direktor: Dr. med. vet. Lücke) durchgeführt. Während des gesamten Versuchs wurden die Tiere in speziell angefertigten Käfigen gehalten. Drei Schafe starben während den ersten 16 Stunden der Endotoxinämie-Induktion und wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

2.1 Instrumentierung der Schafe

Nach einer 24stündigen Fastenperiode wurde den Tieren zur Narkoseinduktion Ketamin ($20-25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Ketanest 25®; Parke-Davis Berlin, Freiburg, Deutschland) intramuskulär injiziert. Während der gesamten nachfolgenden Instrumentierung atmeten die Tiere spontan.

2.1.1 Pulmonalarterieller Katheter

Der Hautbereich um die V. jugularis wurde rasiert und desinfiziert. Nach manueller Stauung der V. jugularis wurde das Gefäß steril punktiert, in Seldingertechnik eine 8,5 F-Schleuse (Schleuseneinführungsbesteck 8,5 Fr. Super-ARROW®-Flex, ARROW® Deutschland GmbH; Erding, Deutschland, Abb.4) eingeführt und mit Nylonfäden gesichert (Abb.5). An den Seitenarm der Schleuse wurde nun eine Propofol-Infusion ($4-7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Disoprivan®; AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland) angeschlossen, um die Narkose aufrechtzuerhalten. Über die Schleuse wurde ein 7,5 F-Pulmonalarterienkatheter (Edwards-Swan-Ganz® Fr 7,5; Edwards Critical Care Division, Irvine CA, USA, Abb.6) eingeführt und unter Monitorkontrolle der arteriellen Druckkurve bis zum Erreichen der „Wedge-Position“ vorgeschoben.

Über den Pulmonalkatheter wurden die Körpertemperatur, der mittlere pulmonalerterielle Druck (MPAP), der zentrale Venendruck (CVP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedge-Druck, PCWP) gemessen. Außerdem wurde über den Katheter gemischtvenöses Blut zur Bestimmung des gemischtvenösen Sauerstoff- (pO_2) und Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO_2) gewonnen.

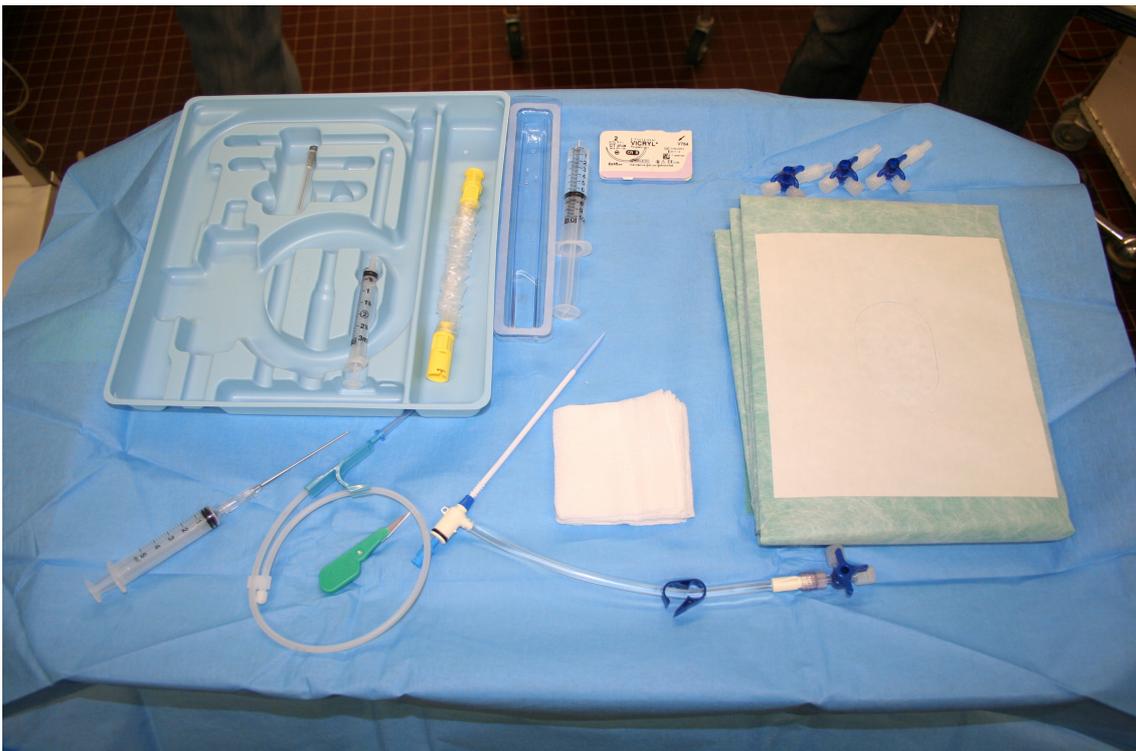


Abb.4: Schleuseneinführungsbesteck

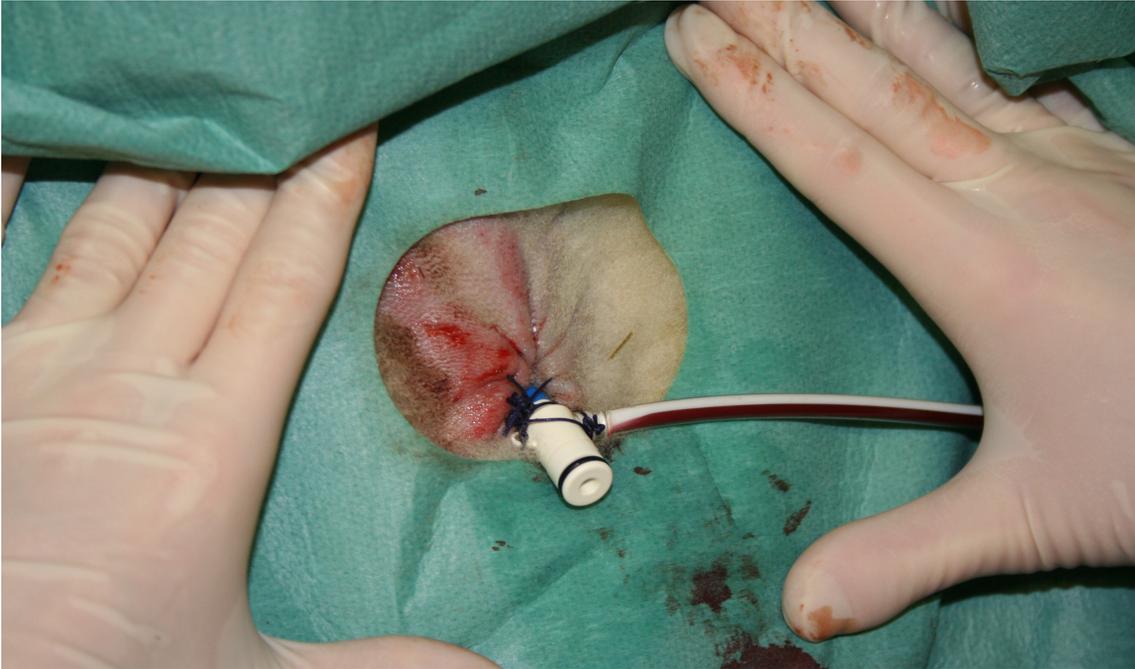


Abb. 5: Fixierung der Schleuse

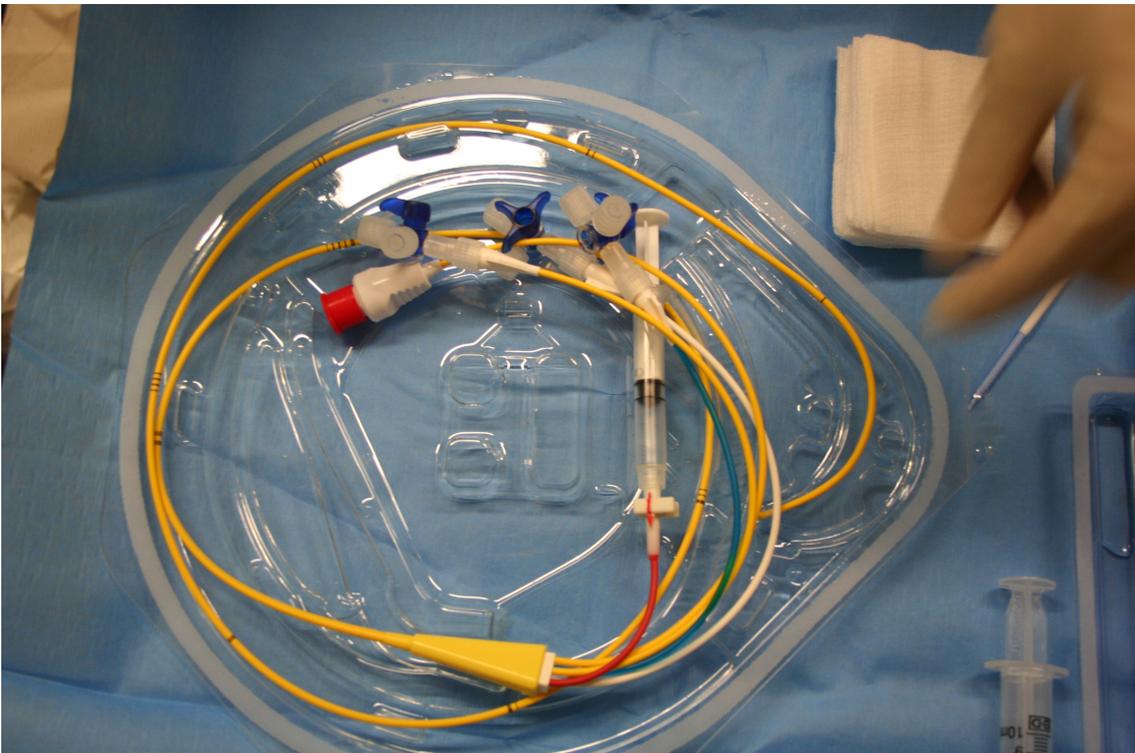


Abb. 6: Pulmonalkatheter

2.1.2 Femoralarterieller Katheter

Nach Säubern und Desinfektion der Haut wurde die A. femoralis punktiert und mithilfe der Seldingertechnik ein 18 G-Katheter (18-gauge Arterial Line Catheterization Set, ARROW® Deutschland GmbH; Erding, Deutschland, Abb.7) eingeführt und mit Nylonfäden gesichert (Abb.8). Über diesen Katheter wurden arterielle Blutproben entnommen und der mittlere arterielle Druck (MAP) gemessen.

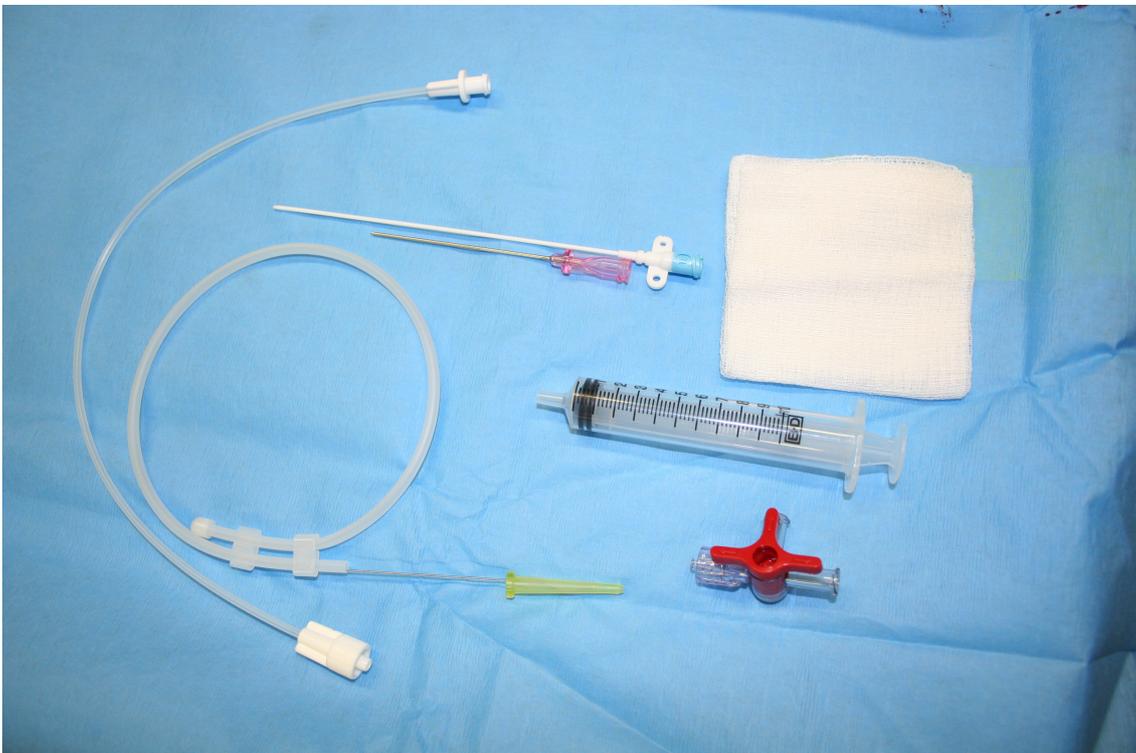


Abb. 7 Arterienset

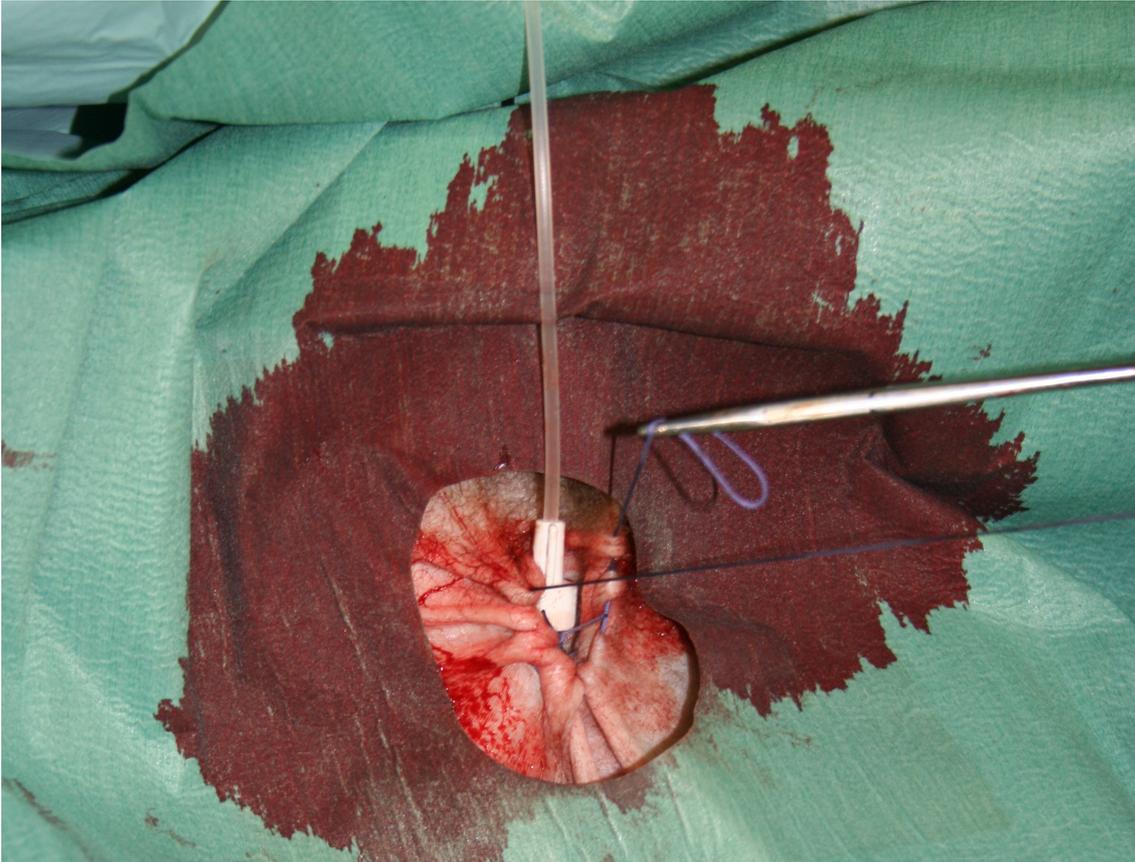


Abb. 8: Fixieren der Arterie

2.1.3 Transurethraler Katheter

Der Genitalbereich der Schafe wurde gesäubert und desinfiziert und die Urethra mit einem Scheidenspekulum dargestellt. Nach Einführen des Blasenkatheters wurde dieser mit 10 ml NaCl geblockt.

Nach Beenden der Instrumentierung wurden Pulmonalis- und Femoralkatheter an ein Druckspülsystem mit heparinierter Baxter-NaCl Lösung (10 I.E. Heparin auf 1 ml NaCl 0,9%, Fluss $3 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$) angeschlossen (Baxter Natriumchlorid-Lösung; Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland; Liquemin® N 5000; Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland).

Zur Vermeidung katheterassoziierter Infektionen wurde einmalig ein Antibiotikum (2 g Ceftriaxon; Rocephin®; Hoffmann-La Roche AG; Grenzach-Wyhlen, Deutschland) verabreicht. Die Propofol-Infusion wurde beendet und es schloss sich eine 24stündige Erholungsphase an, während der die Tiere freien Zugang zu Futter und Wasser hatten.

2.2 Messverfahren

Über Druckaufnehmersysteme (DTX® 3-fach Druckwandler-Set; Ohmeda Ltd. & Co.KG, Erlangen, Deutschland) wurden die Katheter an Monitore (Hellige Servomed®; Hellige Ltd., Freiburg; Deutschland) angeschlossen, um HR, MAP, MPAP und CVP zu bestimmen. Der PCWP wurde über den visuell ermittelten Umschlagspunkt der pulmonalarteriellen Druckkurve während der pulmonalarteriellen Okklusion durch den Ballonkatheter ermittelt.

Mithilfe der Thermodilutionsmethode wurde das HZV bestimmt, indem der Mittelwert dreier Injektionen von 10 ml 0,9%iger 4°C kalter NaCl-Lösung berechnet wurde (9520 A Cardiac Output Computer, Edward Lifescience®; Irvine, CA, USA). CI, Schlagvolumenindex (SVI), system-vaskulärer Widerstandsindex (SVRI), pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (PVRI), rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI) und linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI) wurden mithilfe von Standardformeln (Tab.1) berechnet.

Den Tieren wurden gemischtvenöse und arterielle Blutproben entnommen, um Sauerstoffsättigung, Hämoglobin- und Laktatkonzentration mithilfe eines Blutgasanalysegerätes (ABL 620, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) zu berechnen. Sauerstoffangebotsindex (DO_{2I}), Sauerstoffverbrauchsindex (VO_{2I}) und O_2 -ER wurden mithilfe von Standardformeln berechnet (Tab.1).

Die Tiere erhielten während des Versuches eine Dauertropfinfusion von SH – Lösung (SH 27 Substitutionslösung, DIALOC®-Beutel; B. Braun Schiwa GmbH & Co.KG, Glandorf, Deutschland). Um eine Normovolämie zu garantieren,

wurde die Flussrate so angepasst, dass CVP und PCWP auf Ausgangsniveau \pm 3 mmHg blieben.

Tab.1: Berechnungsformeln

Parameter	Abkürzung [Einheit]	Berechnung
Körperoberfläche	KOF [m ²]	nach der Meeh'schen Formel: $0,084 \cdot (\text{Körpergewicht [kg]})^{2/3}$
Herzindex (cardiac index)	CI [l·min ⁻¹ ·m ⁻²]	HZV / KOF
Systemvaskulärer Widerstandsindex (systemic vascular resistance index)	SVRI [dyne·cm ⁻⁵ ·m ²]	$(\text{MAP} - \text{CVP}) / (\text{CI} \cdot 80)$
Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (pulmonary vascular resistance index)	PVRI [dyne·cm ⁻⁵ ·m ²]	$(\text{MPAP} - \text{PCWP}) / (\text{CI} \cdot 80)$
Schlagvolumenindex (stroke volume index)	SVI [ml·m ⁻²]	$(\text{HZV} \cdot 1000) / (\text{HR} \cdot \text{KOF})$
Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (right ventricular stroke work index)	RVSWI [g·m·m ⁻²]	$(\text{CI} \cdot (\text{MPAP} - \text{CVP}) \cdot 13,6) / \text{HR}$

Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (left ventricular stroke work index)	LVSWI [g·m·m ⁻²]	$(CI \cdot (MAP - PCWP) \cdot 13,6) / HR$
Sauerstoffangebotsindex (oxygen delivery index)	DO ₂ l [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	$CI \cdot S_aO_2 \cdot ctHb \cdot 1,34 \cdot 10$
Sauerstoffverbrauchsindex (oxygen consumption index)	VO ₂ l [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	$CI \cdot (S_aO_2 - S_vO_2) \cdot ctHb \cdot 1,34 \cdot 10$
Sauerstoffextraktionsrate	O ₂ – ER [%]	VO ₂ l / DO ₂ l

2.3 Studienprotokoll

2.3.1 Messzeitpunkte und Gruppierung

Im gesunden Ausgangszustand erfolgte die erste Baseline (BL)-Messung (BL 1). Im Anschluss wurde eine kontinuierliche Infusion von *Salmonella typhosa*-Endotoxin begonnen und über 40 Stunden fortgeführt (10 ng·kg⁻¹·min⁻¹; Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland). Nach 16stündiger Endotoxin-Infusion wurde eine Ausgangsmessung im endotoxämischen Zustand (BL 2) bei den überlebenden Tieren durchgeführt. Danach wurden die Schafe (n=24) in drei Gruppen à acht Tiere aufgeteilt. Die Zuteilung erfolgte randomisiert. Die den Versuch durchführenden Personen waren bezüglich der Gruppeneinteilung verblindet. Die unterschiedlichen Behandlungsregime der drei Gruppen sind im Folgenden beschrieben:

1. TP kontinuierlich-Gruppe: Die Schafe ($n = 8$) erhielten eine kontinuierliche Infusion von TP (2 mg Haemopressin®; Curatis Pharma GmbH, Hannover, Deutschland) über 24 Stunden. Eine Bolus-Infusion von 0,9% NaCl – Lösung wurde nach BL2, 6, 12 und 18 Stunden appliziert.
2. TP Bolus-Gruppe: Die Schafe ($n = 8$) erhielten einen Bolus von 1 mg TP nach BL2, 6, 12 und 18 Stunden. Gleichzeitig wurde eine kontinuierliche Infusion von 0,9% NaCl – Lösung angeschlossen.
3. Kontrollgruppe: Die Schafe ($n = 8$) erhielten einen Bolus von 0,9% NaCl Lösung nach BL2, 6, 12 und 18 Stunden sowie eine kontinuierliche Infusion einer 0,9%igen NaCl-Lösung.

Die hämodynamischen Parameter und die Diurese wurden stündlich gemessen. Alle zwei Stunden erfolgte zusätzlich die Bestimmung von Blutgasanalysen und alle sechs Stunden wurden außerdem Blut- und Urinproben entnommen.

Nach Beenden des Versuches wurden die Tiere mit Propofol tief narkotisiert und anschließend durch die Infusion einer 7,46%igen Kaliumchloridlösung getötet.

2.4 Statistik

Für die statistische Datenauswertung wurde die Sigma Stat 2,03 Software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) verwendet. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardfehler dargestellt. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mithilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) für Messwertwiederholungen und anschließender Student-Newman-Keuls post hoc-Korrektur für Mehrfachvergleiche festgestellt. Für alle statistischen Tests wurden P-Werte $< 0,05$ als signifikant interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1 Effekte der Endotoxin-Infusion

3.1.1 Allgemeine Reaktionen

Drei der 27 Schafe starben während der ersten Stunden der Endotoxämie und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die statistischen Analysen wurden anhand der Daten der überlebenden 24 Schafe mit einem durchschnittlichen Gewicht von 39 ± 1 kg durchgeführt. Nach der Randomisierung starben zwei Tiere der Kontrollgruppe nach 29 und 31 Stunden der Endotoxin-Infusion. Diese beiden Schafe wurden ebenfalls von der Datenanalyse ausgeschlossen. Die Endotoxinämie war mit einem signifikanten Anstieg der Körperkerntemperatur verbunden ($40,9 \pm 0,2$ vs. $39,4 \pm 0,1^\circ\text{C}$, $P < 0,001$).

3.1.2 Systemische Hämodynamik

Nach 16stündiger Endotoxin-Infusion wiesen alle überlebenden Tiere eine hyperdynamie-hypotensive Kreislaufsituation auf. Diese war durch signifikante Abfälle von MAP und SVRI sowie Anstiege von HR und CI charakterisiert (jeweils $P < 0,001$ vs. BL1, Abb.9, 10, 11, 12). Es kam weder zu signifikanten Veränderungen von CVP noch PCWP (jeweils $P > 0,05$ vs. BL1). Der LVSWI war nach 16stündiger Endotoxinämie signifikant erniedrigt ($P < 0,05$ vs. BL1, Tab.2), während der RVSWI signifikant erhöht war ($P < 0,05$ vs. BL1, Tab.2).

3.1.3 Pulmonale Hämodynamik

Die 16stündige Endotoxinämie führte bei allen Schafen zu einer pulmonalen Hypertonie, welche durch einen signifikanten Anstieg des MPAP gekennzeichnet war ($P < 0,05$ vs. BL1, Tab. 2). Der PVRI stieg nicht signifikant an ($P > 0,05$ vs. BL1).

3.1.4 Globaler Sauerstofftransport

Die 16stündige Endotoxin-Infusion führte zu einem signifikanten Anstieg des DO_2I ($P < 0,001$ vs. BL1). Es waren keine signifikanten Veränderungen des VO_2I und der O_2 -ER zu verzeichnen (jeweils $P > 0,05$ vs. BL1).

3.1.5 Säure-Basen-Haushalt und Laktat

Es kam zu keinen signifikanten Veränderungen des pH und HCO_3^- (jeweils $P > 0,05$ vs. BL1). Die arterielle Laktatkonzentration stieg in der Endotoxinämie signifikant an ($P < 0,001$ vs. BL1, Abb. 15).

Weder bei den Ausgangsmessungen im gesunden noch im endotoxämischen Zustand gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen.

3.2 Effekte der Behandlung

3.2.1 Systemische Hämodynamik

Innerhalb der ersten zwei Stunden der kontinuierlichen TP-Infusion stiegen MAP und SVRI auf Werte von gesunden Schafen an (Abb. 9, 12). Dieser Effekt hielt während des gesamten Beobachtungszeitraum an ($P < 0,001$ vs. BL2).

In der TP Bolus-Gruppe stiegen MAP und SVRI nach jeder Bolus-Gabe überschießend an (jeweils $P < 0,001$ vs. BL2 und Kontrollgruppe) und fielen während des sechsständigen Bolus-Intervalls wieder ab auf Werte, die niedriger waren als die der Kontrollgruppe (jeweils $P < 0,05$ vs. den anderen zwei Gruppen; Abb. 9, 12). In der Kontrollgruppe stieg der MAP im Verlauf des Experiments moderat an, während der SVRI nahezu unverändert blieb. Der

MAP der Kontrolltiere war zu jedem Zeitpunkt niedriger als von den Tieren, die mit kontinuierlicher TP-Infusion behandelt wurden (Abb.9).

Der CI fiel in der Gruppe mit kontinuierlicher TP-Infusion behandelter Tiere initial leicht ab, stieg aber nach vierstündiger Behandlung auf Werte der Kontrollgruppe an (Abb.11). In der TP Bolus-Gruppe fiel der CI unmittelbar nach jeder Bolus-Gabe stark ab ($P < 0,001$ vs. BL2 und Kontrollgruppe) und stieg dann auf übernormale Werte an (Abb.11).

Die HR fiel in der TP kontinuierlich-Gruppe signifikant ab ($P < 0,05$ vs. BL2; Abb.10). Auch in der TP Bolus-Gruppe sank die HR nach jeder Injektion stark ab ($P < 0,001$ vs. BL2 und vs. den anderen zwei Gruppen) und stieg während des sechsstündigen Injektions-Intervalls überproportional an (Abb.10). In der Kontrollgruppe blieben CI und HR stabil (Abb.10, 11).

Während in allen Gruppen RVSWI unverändert blieb, stieg LVSWI in der mit kontinuierlicher TP-Infusion behandelten Tiere an und war während des gesamten Experiments höher als in den anderen beiden Gruppen (jede $P < 0,05$; Tab.2).

Sowohl CVP und PCWP blieben während des Experiments stabil und zeigten keine signifikante Veränderung in den drei untersuchten Gruppen ($P < 0,05$; Tab.2).

3.2.2 Pulmonale Hämodynamik

Der MPAP war zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (Tab.2). Der PVRI stieg nach jeder Bolus-Gabe von TP signifikant an ($P < 0,001$ vs. 0h und vs. den anderen Gruppen) und blieb in den beiden anderen Gruppen unverändert (Abb.13).

3.2.3 Globaler Sauerstofftransport

Der VO_2 wies in keiner der drei Studiengruppen signifikante Veränderungen auf ($P > 0,05$; Tab.2). Der DO_2 stieg nach jeder Bolus-Gabe an und war signifikant höher als in den anderen zwei Gruppen ($P < 0,05$ vs. den anderen zwei Gruppen; Abb.14).

3.2.4 Säure-Basen-Haushalt und Laktat

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Säure-Base-Haushalt zwischen den Gruppen. Obwohl keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in den Laktat-Plasmakonzentrationen bestanden, waren die Werte am tiefsten in der TP kontinuierlich-Gruppe und am höchsten in der TP Bolus-Gruppe (Abb.15).

Tab.2: Effekte der kontinuierlichen Gabe von TP, der Bolus-Gabe von TP und der Placebo-Gabe auf Variablen der Makrohämodynamik und des globalen Sauerstoffverbrauchs

	Zeit (h)					
	BL1	BL2	6	12	18	24
CVP, mmHg						
TP kontinuierlich-Gruppe	7 ± 1	6 ± 0	8 ± 1	7 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
TP Bolus-Gruppe	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	5 ± 1	7 ± 1
Kontrollgruppe	7 ± 0	7 ± 1	9 ± 2	8 ± 2	9 ± 1	8 ± 2
PCWP, mmHg						
TP kontinuierlich-Gruppe	9 ± 1	10 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	10 ± 1
TP Bolus-Gruppe	8 ± 1	10 ± 0	9 ± 1	9 ± 1	8 ± 1	9 ± 1
Kontrollgruppe	9 ± 0	11 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	11 ± 1
MPAP, mmHg						
TP kontinuierlich-Gruppe	17 ± 1	24 ± 1 ^a	24 ± 1	24 ± 1	23 ± 1	22 ± 1
TP Bolus-Gruppe	17 ± 1	24 ± 1 ^a	22 ± 1	22 ± 1	21 ± 1	21 ± 1
Kontrollgruppe	18 ± 1	24 ± 1 ^a	24 ± 1	25 ± 1	24 ± 1	24 ± 1
LVSWI, g·m⁻¹·m⁻²						
TP kontinuierlich-Gruppe	75 ± 3	55 ± 2 ^a	67 ± 5	74 ± 5 ^b	76 ± 5 ^b	81 ± 5 ^{b,c,d}
TP Bolus-Gruppe	76 ± 4	56 ± 4 ^a	58 ± 5	58 ± 4	59 ± 4	59 ± 5
Kontrollgruppe	74 ± 3	52 ± 3 ^a	48 ± 2	57 ± 4	64 ± 4	59 ± 3
RVSWI, g·m⁻¹·m⁻²						
TP kontinuierlich-Gruppe	9 ± 0	15 ± 1 ^a	13 ± 2	15 ± 2	16 ± 2	15 ± 2
TP Bolus-Gruppe	9 ± 0	14 ± 1 ^a	13 ± 1	12 ± 2	14 ± 1	13 ± 1
Kontrollgruppe	10 ± 1	14 ± 1 ^a	12 ± 1	15 ± 2	14 ± 1	13 ± 1
VO₂, ml·min⁻¹·m⁻²						
TP kontinuierlich-Gruppe	329 ± 17	377 ± 21	315 ± 15	359 ± 24	337 ± 24	348 ± 17
TP Bolus-Gruppe	320 ± 11	368 ± 20	349 ± 22	309 ± 46	342 ± 23	343 ± 20
Kontrollgruppe	294 ± 14	368 ± 23	279 ± 20	290 ± 20	331 ± 21	354 ± 30

^aP<0,05, BL1 vs. BL2; ^bP<0,05, BL1 vs. BL2; ^cP<0,05, TP kontinuierlich-Gruppe vs. TP Bolus-Gruppe; ^dp<0,05, TP kontinuierlich-Gruppe vs. TP Bolus-Gruppe

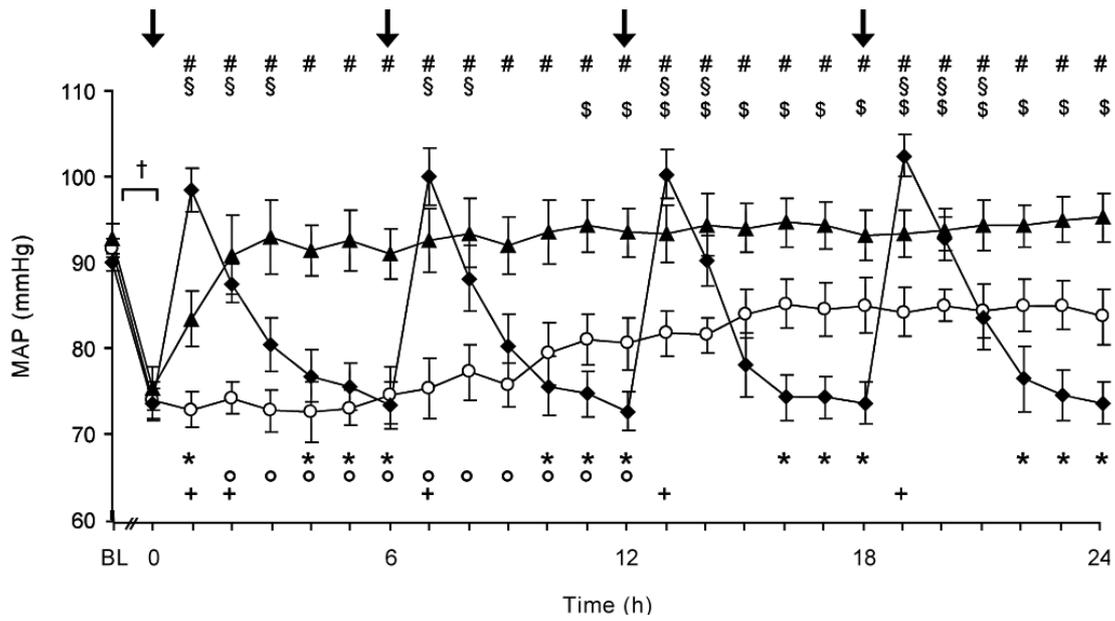


Abb.9: Zeitlicher Verlauf des arteriellen Mitteldrucks (MAP)

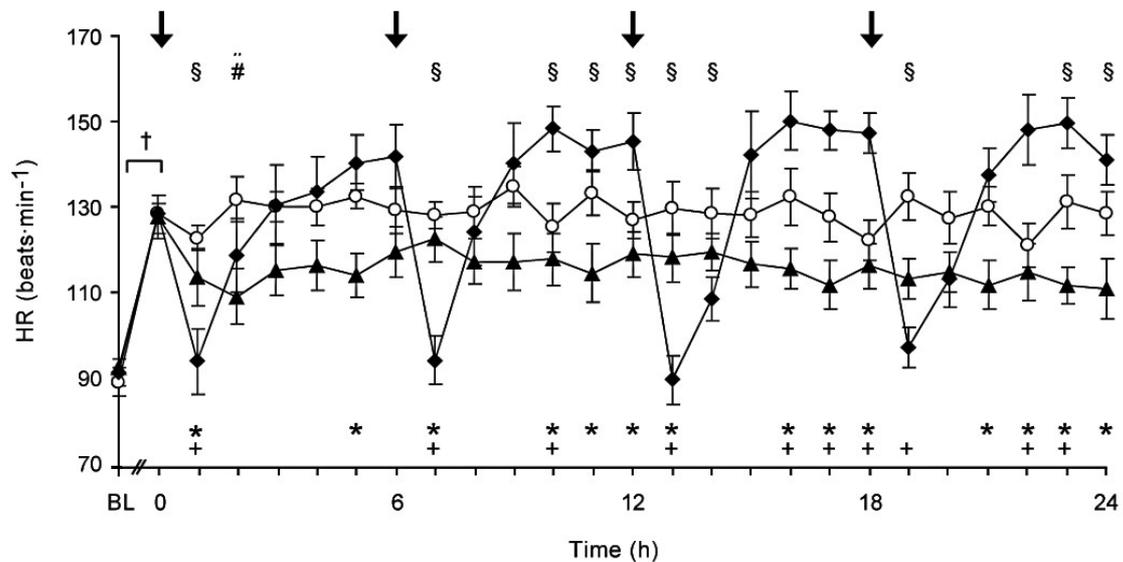


Abb.10: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz (HR)

- ▲ TP kontinuierlich Gruppe
- Kontrollgruppe
- ◆ TP Bolus-Gruppe

† $P < 0.05$, BL1 vs. BL2; # $P < 0.05$, vs. BL2 TP kontinuierlich-Gruppe; § $P < 0.05$, vs. BL2 TP Bolus-Gruppe;
 § $P < 0.05$, vs. BL2 in der Kontrollgruppe; * $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. TP Bolus-Gruppe;
 ° $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. Kontrollgruppe; † $P < 0.05$, TP Bolus-Gruppe vs. Kontrollgruppe, die schwarzen Pfeile kennzeichnen die Zeitpunkte der Bolus-Gabe

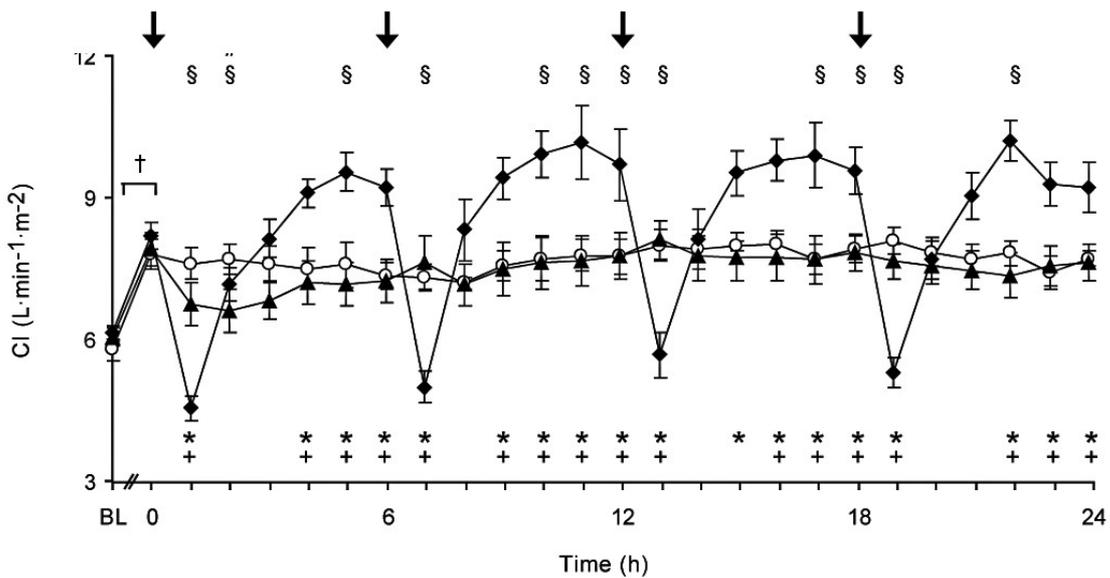


Abb.11: Zeitlicher Verlauf des Cardiac Index (CI)

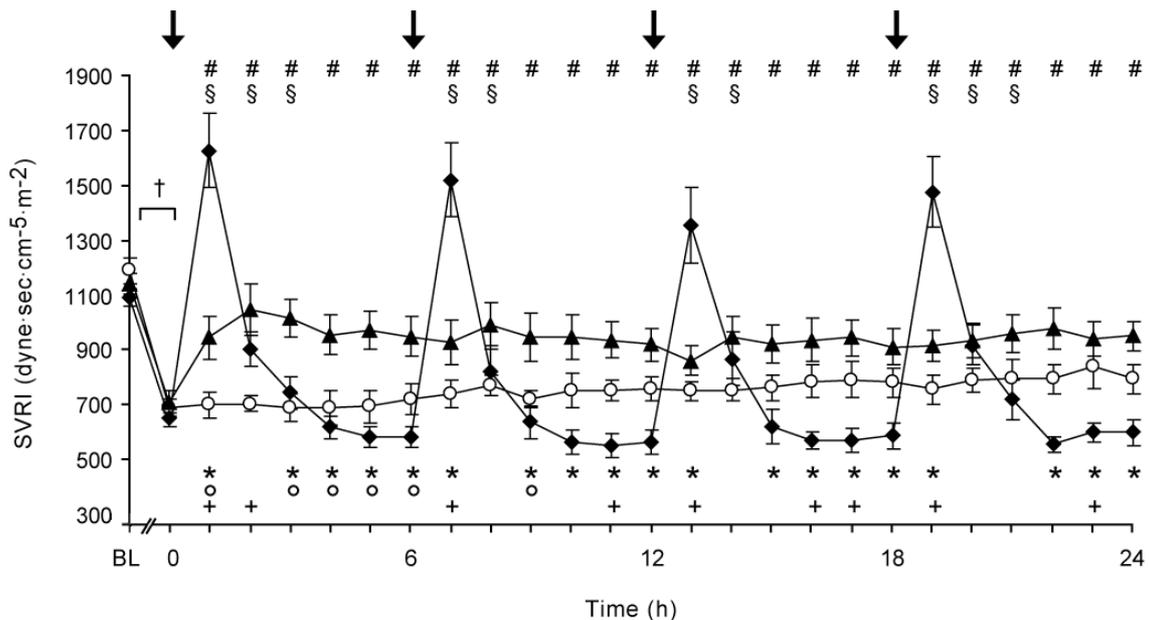


Abb.12: Zeitlicher Verlauf des systemvaskulären Widerstandsindex (SVRI)

- ▲ TP kontinuierlich Gruppe
- Kontrollgruppe
- ◆ TP Bolus-Gruppe

† $P < 0.05$, BL1 vs. BL2; # $P < 0.05$, vs. BL2 TP kontinuierlich-Gruppe;

§ $P < 0.05$, vs. BL2 TP Bolus-Gruppe;

§ $P < 0.05$, vs. BL2 in der Kontrollgruppe; * $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. TP Bolus-

Gruppe; ° $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. Kontrollgruppe; † $P < 0.05$, TP Bolus-Gruppe vs.

Kontrollgruppe, die schwarzen Pfeile kennzeichnen die Zeitpunkte der Bolus-Gabe

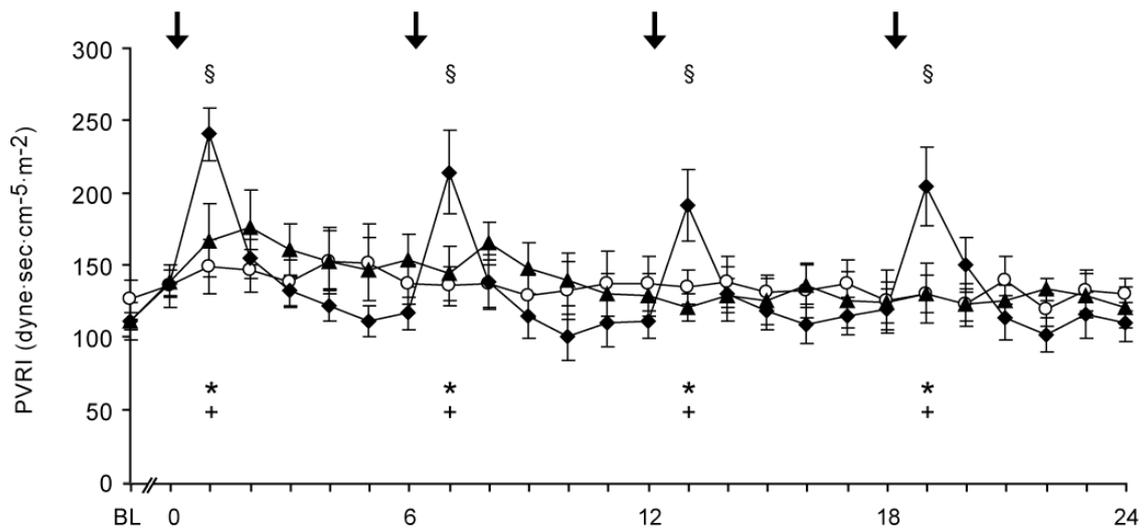


Abb.13: Zeitlicher Verlauf des pulmonalvaskulären Widerstandsindex (PVRI)

▲ TP kontinuierlich Gruppe
 ○ Kontrollgruppe
 ◆ TP Bolus-Gruppe

† $P < 0.05$, BL1 vs. BL2; # $P < 0.05$, vs. BL2 TP kontinuierlich-Gruppe;

§ $P < 0.05$, vs. BL2 TP Bolus-Gruppe;

° $P < 0.05$, vs. BL2 in der Kontrollgruppe; * $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. TP Bolus-Gruppe; ° $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. Kontrollgruppe; † $P < 0.05$, TP Bolus-Gruppe vs. Kontrollgruppe, die schwarzen Pfeile kennzeichnen die Zeitpunkte der Bolus-Gabe

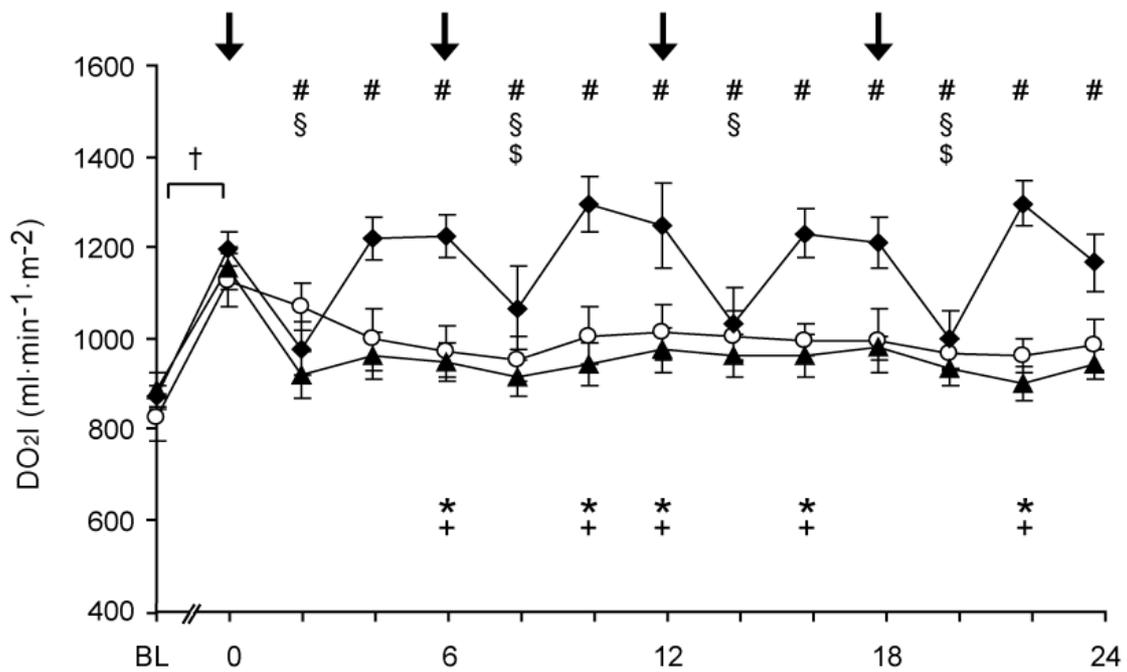


Abb.14: Zeitlicher Verlauf des Sauerstoffangebots (DO₂I)

▲ TP-kontinuierlich Gruppe
 ○ Kontrollgruppe
 ◆ TP Bolus-Gruppe

[†]*P* < 0.05, BL1 vs. BL2; [#]*P* < 0.05, vs. BL2 TP kontinuierlich-Gruppe;

[§]*P* < 0.05, vs. BL2 TP Bolus-Gruppe;

[°]*P* < 0.05, vs. BL2 in der Kontrollgruppe; **P* < 0.05, TP kontinuierlich-Gruppe vs. TP Bolus-Gruppe; [°]*P* < 0.05, TP kontinuierlich-Gruppe vs. Kontrollgruppe; [†]*P* < 0.05, TP Bolus-Gruppe vs. Kontrollgruppe, die schwarzen Pfeile kennzeichnen die Zeitpunkte der Bolus-Gabe

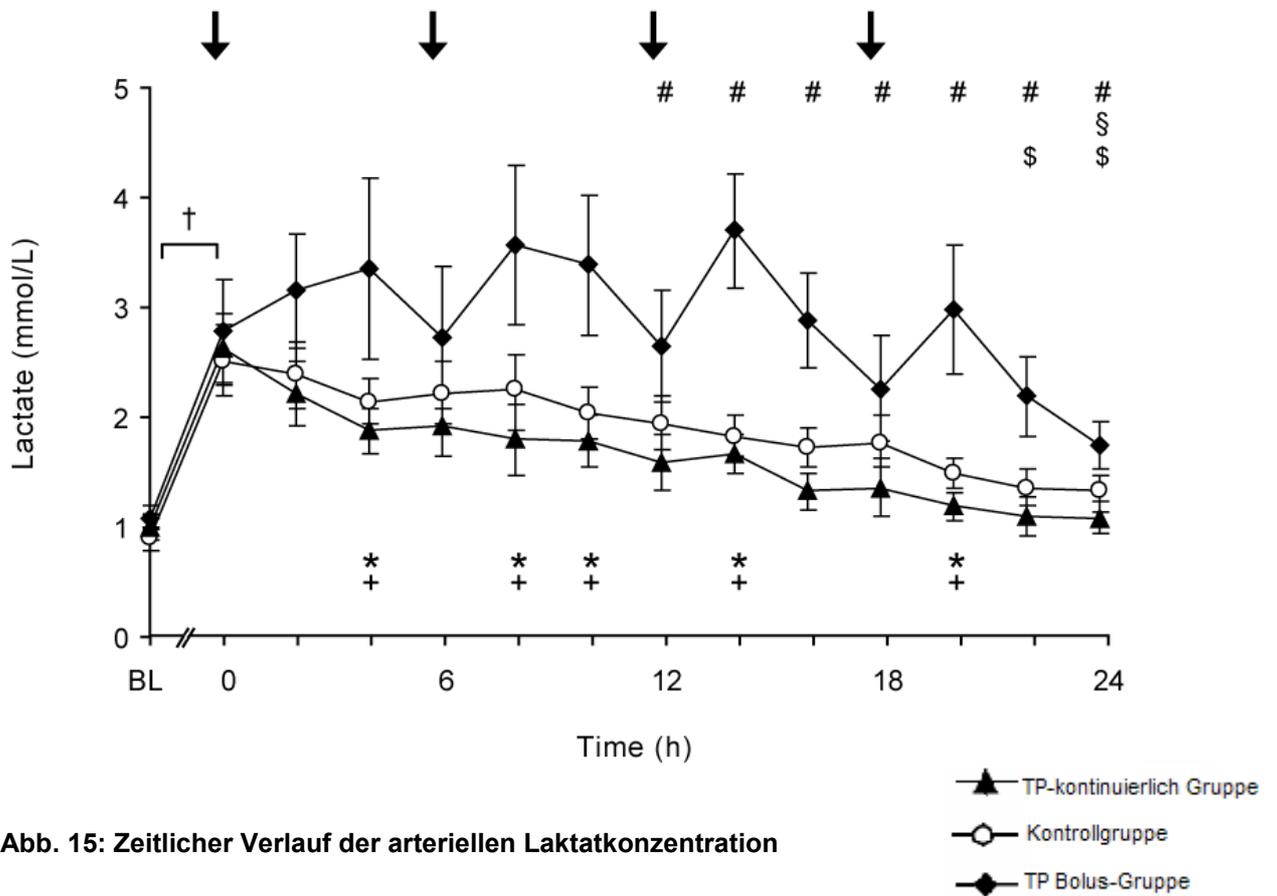


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der arteriellen Laktatkonzentration

[†] $P < 0.05$, BL1 vs. BL2; [#] $P < 0.05$, vs. BL2 TP kontinuierlich-Gruppe;

[§] $P < 0.05$, vs. BL2 TP Bolus-Gruppe;

[°] $P < 0.05$, vs. BL2 in der Kontrollgruppe; * $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. TP Bolus-Gruppe; [°] $P < 0.05$, TP kontinuierlich-Gruppe vs. Kontrollgruppe; [†] $P < 0.05$, TP Bolus-Gruppe vs. Kontrollgruppe, die schwarzen Pfeile kennzeichnen die Zeitpunkte der Bolus-Gabe

4. Diskussion

4.1 Die chronische Endotoxinämie im Schaf

4.1.1 Das Modell der chronischen Endotoxinämie im Schaf

Im klinischen Alltag sind die Krankheitsschwere und der Verlauf einer Sepsis immer das Produkt zahlreicher Faktoren. Sowohl das Keimspektrum, das Alter und das Geschlecht des Patienten, als auch eventuelle Vorerkrankungen und genetische Prädisposition können entscheidende Rollen spielen. Es ist praktisch unmöglich, die Heterogenität im klinischen Patientengut in einem Tierversuch vollständig widerzuspiegeln. Der experimentelle Tierversuch muss demzufolge einen notwendigen Kompromiss zwischen klinischer Realität sowie Standardisierung und Reproduzierbarkeit darstellen (FREISE et al., 2001).

Für die vorgelegte Studie wurde ein Tiermodell benötigt, welches die hämodynamischen Reaktionen des menschlichen Organismus in der Sepsis widerspiegelt. Außerdem musste das verwendete Modell dazu geeignet sein, hämodynamische Untersuchungen und Messungen unter standardisierten Bedingungen durchzuführen.

Das Modell der chronischen Endotoxinämie im Schaf ist ein gut etabliertes Modell in der Sepsisforschung und bietet folgende Vorteile. Das Schaf lässt sich als Großtier problemloser als Kleintiere instrumentieren und somit besser hämodynamisch überwachen. Aufgrund der Größe von Schafen können identische Messkatheter und Überwachungsverfahren angewendet werden, wie sie zum Monitoring erwachsener Patienten mit Sepsis eingesetzt werden. Die Verwendung von beispielsweise Ratten als Versuchstier ließe ein hämodynamisches Monitoring wie es im hier vorgestellten Versuch verwendet wurde nicht zu (BOOKE et al., 1995). Ein weiterer Vorteil ist, dass Schafe während der Messvorgänge 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. Das Schaf bietet außerdem aufgrund großer Ähnlichkeiten zum Kreislaufverhalten der Menschen optimale Möglichkeiten zur präklinischen Testung neuartiger Behandlungsstrategien (TRABER et al., 2000). Wichtige pathophysiologische Veränderungen während eines septischen Schocks beim Menschen sind ein Abfall des SVRI und MAP mit Anstiegen von HR und HZV, also eine hypotone-hyperdynamie Kreislaufreaktion. Gleichzeitig wird oft ein pulmonalarterieller Hypertonus beobachtet. Diese Veränderungen beim Patienten mit Sepsis können auch beim Schaf durch Etablierung einer chronischen Endotoxinämie erreicht werden (TRABER et al., 2000).

Endotoxin ist ein hitzestabiler Komplex aus LPS und Bestandteil der Wand gramnegativer Bakterien. Es ist an zahlreichen physiologischen Vorgängen beteiligt und essentiell für Wachstum und Überleben von Bakterien (RIETSCHEL et al., 1992). Danner und Mitarbeiter wiesen bei 43% der in ihrer Studie untersuchten Patienten mit septischem Schock Endotoxine im Blut nach. Zudem verzeichneten sie einen schwereren Verlauf des Schocks bei Nachweis von Endotoxinen (DANNER et al., 1991).

Die Benutzung von Endotoxin, dessen Erwerb und Aufbewahrung sind vergleichsweise unproblematisch. Die Substanz ist standardisiert und geprüft. Im Vergleich zur Verwendung von lebenden Bakterien liegen wesentliche Vorteile der chronischen Endotoxinämie in der zuverlässigen Herstellung und der Kontinuität eines hypoton-hyperdynamen Kreislaufzustandes. Es kommt nicht zu plötzlichen Verschlechterungen oder Verbesserungen des Krankheitsbildes (FREISE et al., 2001). Somit erlaubt der Gebrauch von Endotoxin die Herstellung eines hochkontrollierten „SIRS-Zustandes“ (TRABER et al., 1988) und ist dazu geeignet, wichtige klinische Symptome der menschlichen Sepsis zu simulieren (VAN DEVENTER et al., 1988).

In der vorliegenden Studie wurde ausgewachsenen weiblichen Schafen das Endotoxin injiziert. Die hierzu gewählte Dosis ist vergleichbar mit der Dosis, die auch beim Menschen einen derartigen Zustand hervorruft (REDL et al., 1993).

Andere Tiere, wie z.B. Schweine oder die Ratten, benötigen sehr viel höhere Dosen an Endotoxin und ein Vergleich mit dem menschlichen Organismus ist somit problematischer (LINGNAU et al., 1996).

4.1.2 Effekte der Endotoxinämie auf die Versuchstiere

Nach 16stündiger kontinuierlicher Infusion von *Salmonella typhosa*-Endotoxin ($10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) wiesen alle überlebenden Tiere eine hypotone-hyperdynamische Zirkulation mit Abnahme von MAP und SVRI sowie Zunahme von HR und CI auf. Bei allen Tieren traten charakteristische Zeichen einer systemischen Inflammation auf, wie z.B. die erhöhte Körperkerntemperatur.

Diese Reaktionen wurden bereits in zahlreichen vorangegangenen Studien mit demselben Sepsismodell beschrieben (BONE et al., 1998, BOOKE et al., 1996). Damit spiegelt der Zustand zuverlässig einen wichtigen Aspekt der Kreislaufsituation von Patienten mit Sepsis wider (PARRILLO et al., 1993).

Bei Patienten mit Sepsis wird regelmäßig ein Abfall des LVSWI beobachtet. Dieser Befund kann auf eine septische Kardiomyopathie hindeuten. Dieses Krankheitsbild ist durch die verminderte Kontraktilität des Herzmuskels bereits in der Initialphase der Sepsis gekennzeichnet. Weiterhin kommt es zu einer kompensatorischen Dilatation beider Ventrikel, woraus eine Zunahme des enddiastolischen und endsystolischen Volumens bei verminderter Ejektionsfraktion resultiert (FERNANDES et al., 2008, ROMBERG, 1921, POREMBKA, 1993, PARRILLO, 1989). In der vorliegenden Arbeit war die hyperdynamische Zirkulation der Versuchstiere ebenfalls mit einer Erniedrigung des LVSWI vergesellschaftet. Obwohl weitere Kriterien der septischen Kardiomyopathie bei Schafen nur eingeschränkt zu beurteilen sind, ging die Induktion der chronischen Endotoxinämie mit einer signifikanten linksventrikulären Funktionsbeeinträchtigung einher. Damit wurde ein weiterer wichtiger Aspekt der hämodynamischen Alterationen von Patienten mit Sepsis wiedergespiegelt. Weiterhin wurden bei allen Tieren Anstiege des MPAP beobachtet. Der Anstieg dieses Parameters ist als Zeichen der pulmonalen Hypertonie zu werten. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie in der

Sepsis ist unter anderem auf eine Mediator-vermittelte Vasokonstriktion der Lungengefäße, z.B. durch Thromboxane und Endotheline zurückzuführen (BRIGHAM et al., 1984) und ist ein häufiger Befund sowohl während experimenteller Endotoxinämie als auch bei Patienten mit Sepsis. Dies kann zur Rechtsherzbelastung führen und später zum Rechtsherzversagen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass bei den Schafen mit Endotoxinämie eine transitorische Steigerung des RVSWI aufgetreten ist. Hierbei handelt es sich möglicherweise um einen initialen Kompensationsmechanismus zur Bewältigung der erhöhten pulmonalarteriellen Drücke.

Darüber hinaus wurde bei den Versuchstieren eine Endotoxin-assoziierte Steigerung des DO_2I gemessen. Die Erhöhung des DO_2I lässt sich am ehesten durch den Anstieg des CI erklären. Die Erhöhung des DO_2 durch Steigerung des HZV ist regelmäßig bei Patienten mit Sepsis zu beobachten (KLINZING et al., 2003).

Trotz erhöhtem DO_2I war die Induktion der chronischen Endotoxinämie in der vorliegenden Untersuchung mit einem signifikanten Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration verbunden. Grundsätzlich können erhöhte Laktatkonzentrationen Rückschlüsse auf eine unzureichende Gewebeoxygenierung geben. Das würde bedeuten, dass die Erhöhung des DO_2I nicht ausreichte, um die Endotoxin-assoziierte Steigerung des Sauerstoffbedarfs zu kompensieren. Es gibt jedoch zahlreiche andere Mechanismen, die einen erhöhten Laktatspiegel bewirken können. Neben der Gewebehypoxie durch Minderperfusion werden auch die Hemmung der Pyruvatdehydrogenase, ein verminderter Laktatabbau sowie die Steigerung der aeroben Glykolyse in der Sepsis diskutiert (BONE, 1999). Inwiefern die letztgenannten Mechanismen in der aktuellen Studie eine Rolle gespielt haben, ist nicht untersucht worden.

Die Parameter des Säure-Base-Haushalts waren im vorliegenden Versuch nicht signifikant gegenüber BL1 verändert. Bei septischen Patienten beobachtet man oft das Vorliegen einer metabolischen oder respiratorischen bzw. kombinierten Azidose. Diese tritt jedoch häufig erst im Spätstadium des Krankheitsverlaufes auf, wenn bereits zahlreiche Komplikationen vorherrschen. Diesbezüglich ist zu

erwähnen, dass die chronische Endotoxinämie eine über einen längeren Zeitraum stabile hypoton-hyperdynamie Zirkulation hervorruft, bei der hämodynamische Kompensationsmechanismen noch wirksam sind.

Zusammengefasst wurde durch die Endotoxinämie ein Zustand bei den Versuchstieren hervorgerufen, der in zahlreichen Aspekten mit dem Zustand eines Patienten mit Sepsis vergleichbar ist und darüber hinaus über einen ausreichend langen Zeitraum stabil bleibt. Somit scheint das Modell der chronischen Endotoxinämie im Schaf klinisch relevant, zuverlässig, reproduzierbar und zur Beantwortung der Fragestellung geeignet.

4.2 Einsatz von Vasopressin-Analoga in der Sepsis

4.2.1 Einsatz von Arginin-Vasopressin in der Sepsis

Der septische Schock ist durch eine exzessive Vasodilatation mit konsekutiver arterieller Hypotension gekennzeichnet. Als wichtigste therapeutische Maßnahme zur Behandlung der systemischen Hypotension gilt die frühzeitige und aggressive Volumentherapie. Hierbei können sowohl kristalloide als auch kolloide Infusionslösungen eingesetzt werden (DELLINGER et al., 2008). Ziele der Volumentherapie sind die Erhöhung des arteriellen Blutdrucks und Steigerung des HZV durch Erhöhung der myokardialen Vorlast.

Gelingt es durch Flüssigkeitszufuhr nicht, die Hämodynamik ausreichend zu stabilisieren und eine adäquate Organperfusion herzustellen, müssen vasoaktive Substanzen verabreicht werden (RIVERS et al., 2001). In den aktuellen Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign wird Noradrenalin (NA) als Vasopressor der ersten Wahl empfohlen (DELLINGER et al., 2008). Seine vasopressorischen Eigenschaften vermittelt NA über die Stimulation von α_1 -Adrenozeptoren (LÖFFLER, 2003). Im Verlauf der Sepsis beobachtet man jedoch oft eine herabgesetzte Wirkung von NA. Trotz exzessiv gesteigerter endogener Katecholamin-Produktion kommt es bei Patienten mit Sepsis häufig zu einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes. Dies ist auf eine

herabgesetzte Gefäßreaktivität gegenüber endogenen und exogenen Katecholaminen zurückzuführen. Die Gefäßmuskulatur ist nicht mehr in der Lage, sich trotz großer Mengen zugeführter Katecholamine adäquat zu kontrahieren (ERTMER et al., 2005). Dieser Zustand wird als Katecholamin-refraktäre arterielle Hypotonie bezeichnet (LANDRY et al., 2001, LEONE et al., 2004). Ausreichende Perfusionsdrücke können in dieser Situation oft nur durch exzessive Erhöhung der NA-Dosis aufrechterhalten werden, die ihrerseits mit ausgeprägten kardiopulmonalen und metabolischen Nebenwirkungen bis zur Erhöhung der Mortalitätsrate assoziiert ist (LUCKNER et al., 2005). Diese bei vielen Patienten ausweglose Situation verdeutlicht den hohen Stellenwert der Suche nach nonadrenergen Vasopressoren mit alternativem Wirkmechanismus.

Landry und Mitarbeiter konnten zeigen, dass AVP-Plasmaspiegel bei Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu den gesteigerten AVP-Plasmaspiegeln bei Patienten mit kardiogenem Schock inadäquat niedrig erscheinen (LANDRY et al., 1997). Es gibt mehrere mögliche Ursachen dieses so genannten relativen AVP-Mangels, die im Folgenden aufgeführt werden: 1) Aufgrund der Vasodilatation im septischen Schock kommt es über das vermehrte Ansprechen von Barorezeptoren zu einer Erschöpfung der neurohypophysialen AVP-Speicher (SHARSHAR et al., 2002). Als hauptsächlicher Stimulus hierfür wird das LPS angesehen (HOLMES et al., 2002). 2) Des Weiteren kommt eine NO-bedingte Downregulation der AVP-Produktion als Ursache in Betracht (GIUSTI-PAIVA et al., 2002). 3) Weiterhin existiert die Theorie, dass die exzessiv gesteigerten NA-Spiegel im Blut die AVP-Ausschüttung hemmen können (HOLMES et al., 2002). 4) Es wird außerdem eine autonome Dysfunktion angenommen, die die vegetativ gesteuerte AVP-Freisetzung stört (ZERBE et al., 1983).

Mittlerweile konnte in zahlreichen klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die Infusion von AVP bei Patienten mit Sepsis und Katecholaminpflichtiger arterieller Hypotension zuverlässig zu Anstiegen von systemischen Gefäßwiderstand und arteriellem Blutdruck führt (MALAY et al., 1999,

TSUNEYOSHI et al., 2001, PATEL et al., 2002). AVP steigert bereits in geringen Dosierungen ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) den arteriellen Blutdruck bei Patienten mit Sepsis, während im gesunden Organismus AVP-Infusionen bis zu $0,26 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ nur schwache vasokonstriktorische Effekte ausüben (LANDRY et al., 1997 [b]). Der genaue Mechanismus der erhöhten AVP-Empfindlichkeit in der Sepsis ist derzeit nicht geklärt und noch Gegenstand aktueller Untersuchungen. Eine mögliche Ursache ist jedoch eine Potenzierung der Katecholaminwirkung durch AVP (HOLMES et al., 2001). Eine weitere Ursache ist die erhöhte V_{1a} -Rezeptorempfindlichkeit in der Sepsis. Niedrige AVP-Spiegel führen hierbei möglicherweise durch Modulation der Rezeptorstruktur zum verbesserten Ansprechen von V_{1a} -Rezeptoren (LANDRY et al., 1997 [b]). Des Weiteren hemmt AVP K_{ATP} -Kanäle und damit die Dilatation der Blutgefäße. Zudem inhibiert es die iNOS-Induktion und damit den durch NO vermittelten cGMP-Anstieg (LANDRY et al., 2001).

Neben den positiven hämodynamischen Effekten von AVP in der Sepsis sind auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben worden. Eine wichtige unerwünschte Wirkung ist die durch AVP induzierte Suppression des CI durch Abnahme der HR. Klinzing et al. berichteten, dass AVP in vasoaktiven Dosen ($>0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) bei Patienten mit septischem Schock zu einem signifikanten Abfall des CI führte (KLINZING et al., 2003). Der negative Effekt von AVP auf den CI ist insofern von Bedeutung, da eine Abnahme des CI mit einer Reduktion des DO_2l assoziiert ist. Dies führt zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung des Gewebes. Gerade das ist in der Sepsis sehr kritisch zu bewerten, da es sich um einen Zustand mit erhöhtem metabolischem Umsatz handelt. Weiterhin kann die exogene Applikation von AVP, wahrscheinlich durch überschießende Vasokonstriktion, die Perfusion im Splanchnikusgebiet (KLINZING et al., 2003) sowie der Haut (DÜNSER et al., 2001) und Koronargefäße (MEDEL et al., 2001) dosisabhängig kompromittieren. Weitere unerwünschte Wirkungen von AVP können der Anstieg von Leberenzymen und Bilirubinwerten sein. Der Anstieg dieser Werte deutet häufig auf einen Leberschaden hin. Dünser und Mitarbeiter fanden 2001 bei 60 Patienten mit vasodilatorischem Schock, die mit AVP

behandelt wurden, einen signifikanten Anstieg der Transaminasen. Dies könnte aber auch mit einer Sepsis-induzierten hepatischen Dysfunktion in Zusammenhang gestanden haben (DÜNSER et al., 2001). Ebenso wurde unter AVP-Therapie eine Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet (DÜNSER et al., 2001). Man vermutet hier eine durch AVP induzierte Aggregation der Plättchen, eventuell über eine durch den V_{1a} -Rezeptor vermittelte Ca^{2+} -Freigabe (POLLOCK et al., 1986).

Mittlerweile wurden die Effekte von AVP auf Parameter der kardiopulmonalen Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien untersucht. Der Einfluss dieser Therapieoption auf die Mortalität war jedoch unklar, da bisher keine der Untersuchungen diese als Endpunkt formuliert hatte. Somit waren Angaben über die Prognose der mit AVP behandelten Patienten mit Sepsis spekulativ. Im Jahr 2008 veröffentlichten Russell und Mitarbeiter die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie (Vasopressin And Septic Shock Trial, VASST-Studie). In dieser Studie erhielten 778 Patienten mit septischem Schock entweder $0,01-0,03 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ AVP oder $5-15 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ NA zur Aufrechterhaltung eines Ziel-Blutdruckes, beides zusätzlich zur Standardtherapie mit NA. Die Kombination aus niedrig dosiertem AVP und NA war in dieser Studie vergleichbar effektiv und sicher wie die NA-Monotherapie. Während die Gesamletalität in beiden Studienarmen gleich hoch war, war die Letalität von Patienten mit weniger schwerem septischem Schock (definiert als NA-Bedarf von $5-14 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ zum Zeitpunkt der Randomisierung) interessanterweise niedriger bei den Patienten, die mit AVP behandelt wurden. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Vasopressortherapie mit V-Rezeptoragonisten möglicherweise vorteilhaft gegenüber der Anwendung von NA ist, wenn sie bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf begonnen wird und nicht nur als Reservetherapie bei hoffnungslosen Fällen eingesetzt wird.

4.2.2 Einsatz von Terlipressin in der Sepsis

Es wird angenommen, dass die zur Behandlung der Sepsis ausgenutzten Effekte der Vasopressin-Analoga, wie die Steigerung von systemischem Gefäßwiderstand und MAP, hauptsächlich über V_{1a} -Rezeptoren vermittelt werden. Verglichen mit AVP hat TP eine größere Selektivität für den V_{1a} -Rezeptor (SINGER, 2008), weswegen sich Vorteile von TP gegenüber AVP in der Behandlung von Patienten mit Sepsis ergeben könnten. Außerdem hat TP durch seine längere HWZ von vier bis sechs Stunden einen prolongierten vasoaktiven Effekt, wodurch die nach Absetzen einer AVP-Infusion gehäuft beobachtete Rebound-Hypotension in der Sepsis vermieden werden kann (LANGE et al., 2008).

Im klinischen Alltag wird TP als Vasokonstriktor bei gastrointestinalen Varizenblutungen eingesetzt. Des Weiteren wird TP in der Therapie des hepatorenenalen Syndroms verwendet (FREEMAN et al., 1982). Neben seiner im Vergleich zum AVP größeren Selektivität für den V_{1a} -Rezeptor und seiner längeren HWZ bietet TP auch durch seine weltweite Verfügbarkeit Vorteile gegenüber AVP (MORELLI et al., 2009). In den letzten Jahren ist TP in kleineren Studien und Fallberichten als Therapieoption für den Katecholamin-refraktären septischen Schock untersucht worden (WESTPHAL et al., 2003, O'BRIEN et al., 2002, MORELLI et al., 2004, LEONE et al., 2004, ALBANESE et al., 2005). Dabei zeigte sich, dass die Bolus-Injektion von 1 mg TP den arteriellen Blutdruck steigern und dadurch den Katecholaminverbrauch reduzieren kann. Neben diesen erwünschten Effekten zeigten sich allerdings auch relevante Nebenwirkungen der Bolus-Injektion von TP, die in den folgenden Abschnitten eingehend diskutiert werden. Demgegenüber stehen vereinzelte Berichte über erfolgreiche Kreislaufstabilisierungen durch niedrig dosierte Dauerinfusion von TP bei Patienten mit Sepsis-induzierter Katecholamin-refraktärer Hypotension mit vermeintlich reduzierten Nebenwirkungen gegenüber der Bolus-Injektion. Vergleichende Studien liegen hierzu allerdings bisher nicht vor. In der

vorliegenden Studie wurden erstmalig die Effekte einer kontinuierlichen Infusion versus einer Bolus-Injektion von TP auf die kardiopulmonale Hämodynamik und den Sauerstoffverbrauch in einem klinisch relevanten Sepsismodell verglichen.

4.2.2.1 Effekte der Bolus-Injektion von TP

Im vorliegenden Versuch erhielten acht Schafe sechsstündlich einen Bolus von 1 mg TP. Wir wählten die Dosierung von 1 mg, weil sich die Gabe von 1-2 mg TP in vorherigen Studien bei erwachsenen Patienten mit Sepsis als effektiv in der Steigerung des arteriellen Blutdrucks erwiesen hat (O'BRIEN et al., 2002). Zudem wählten wir ein Intervall zwischen den Bolus-Gaben von sechs Stunden, weil die effektive HWZ von TP in diesem Bereich liegt (LEONE et al., 2004).

Unmittelbar nach jeder Bolus-Gabe stiegen MAP, SVRI und PVRI überschießend an. Diese TP-assoziierten Effekte sind in vorherigen Studien mehrfach beschrieben worden (SCHARTE et al., 2001, O'BRIEN et al., 2002, ASFAR et al., 2003, MORELLI et al., 2004). Der Anstieg des MAP hielt jedoch nicht lange vor. Innerhalb einer Stunde nach Bolus-Injektion fiel der MAP wieder ab und erreichte gegen Ende des Intervalls sogar Werte unterhalb derer von unbehandelten Kontrolltieren. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu vorherigen Berichten. So untersuchten Leone und Mitarbeiter an 17 Patienten mit septischem Schock die hämodynamischen Auswirkungen eines Bolus von 1 mg TP (LEONE et al., 2004). Auch sie berichteten einen Anstieg des MAP, welcher jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Stunden anhielt. Möglicherweise hängt der prolongierte Effekt von TP in der erwähnten Studie mit der zusätzlichen Gabe von Katecholaminen zusammen. Ko-Effekte von TP und Katecholaminen könnten für den verlängerten Anstieg des Blutdrucks verantwortlich gewesen sein. Mit der hier vorgestellten Untersuchung im endotoxämischen Schafmodell konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zu vorherigen klinischen Berichten die Blutdruckanstiege nach

hoch dosierter Bolus-Injektion von TP auch von einer Rebound-Hypotension gefolgt sein können.

Unsere Beobachtungen zeigen damit, dass es eventuell sinnvoll ist, das Intervall zwischen den Bolus-Gaben kürzer als sechs Stunden zu wählen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn TP als Monotherapie ohne begleitende Katecholamin-Infusion eingesetzt werden soll.

Neben der Steigerung des MAP führte die Bolus-Gabe von TP in der vorliegenden Studie zu einer signifikanten Abnahme des CI. Dies ist am ehesten als Folge der erniedrigten HR zu interpretieren. In Einklang mit unseren Ergebnissen berichteten Morelli und Kollegen eine ca. 30%ige Reduktion des CI durch TP-Bolus-Injektion bei 15 Patienten mit septischem Schock (MORELLI et al., 2004). Als eine Ursache der Abnahme des CI und der HR wurde eine über den zerebralen V_{1a} -Rezeptor vermittelte Interaktion diskutiert, die zu einer Steigerung des Vagotonus und einer Minderung der Sympathikusaktivität führt (ALBANESE et al., 2005). Wie bereits zuvor diskutiert, kann die Steigerung des CI in der Sepsis zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden DO_2I erforderlich sein. Daher ist eine Reduktion des CI als kritisch zu betrachten und birgt die Gefahr einer Gewebehypoxie und der Entwicklung eines MOV.

Die Bolus-Injektion von TP führte weiterhin zu einem signifikanten, überschießenden Anstieg des PVRI. Der MPAP veränderte sich durch TP-Gabe nicht. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in einer Studie von Scharte und Mitarbeitern. Sie stellten nach Bolus-Injektion von TP bei endotoxämischen Schafen einen signifikanten Anstieg des PVRI fest, während der MPAP unverändert blieb (SCHARTE et al., 2001). Es ist denkbar, dass der TP-assoziierte PVRI-Anstieg durch gesteigerte Endothelin-Produktion verursacht wurde. Endothelin ist ein Peptidhormon, das seine Wirkung unter anderem an den Gefäßen der glatten Muskelzellen entfaltet. Hier wirkt Endothelin als hochwirksamer Vasokonstriktor und gilt als Bestandteil der Blutdruckregulation. Im pulmonalen Stromgebiet kann Endothelin bei vermehrter Ausschüttung zur pulmonalarteriellen Hypertension beitragen (BARTON et al., 2008). Es gibt

Hinweise darauf, dass TP über V_{1a} -Rezeptoren die arterielle Endothelin-Produktion stimuliert (LI et al., 2003) und somit zur Zunahme des PVRI beitragen kann. In diesem Zusammenhang ist weiterhin wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass die Berechnung des PVRI vom CI abhängig ist (siehe Formel in Tab. 1). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass der errechnete Anstieg des PVRI teilweise auf den TP-assoziierten Abfall des CI zurückzuführen ist.

4.2.2.2 Effekte der kontinuierlichen Gabe von TP

Im vorliegenden Versuch erhielten die mit kontinuierlicher TP-Infusion behandelten Schafe 2 mg TP über 24 Stunden. Innerhalb von zwei Stunden stieg der MAP auf Werte gesunder Schafe an und blieb dort während des gesamten Beobachtungszeitraumes. Es kam zu einem langsamen Anstieg des MAP. Diese Beobachtung ist in Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Westphal und Mitarbeitern, in der sechs endotoxämische Schafe mit 1,05 mg TP pro Stunde behandelt wurden. Auch hier resultierte ein moderater MAP-Anstieg, ohne dass es zu überschießenden Blutdruckveränderungen kam (WESTPHAL et al., 2003 [a]). Asfar und Mitarbeiter führten 2003 eine Studie durch, in der 18 Schweinen zunächst Escherichia coli-Endotoxin über eine Infusion appliziert wurde. Zwölf Stunden nach Beginn der Endotoxin-Infusion wurden acht der 18 Schweine mit einer kontinuierlichen Infusion von 0,25-0,75 mg TP pro Stunde behandelt. Auch in dieser Studie kam es zu einem über 24 Stunden andauernden, gleich bleibenden Blutdruckanstieg (ASFAR et al., 2003). Zeballos beschreibt in einem Fallbericht, dass ein zwei Monate altes Kind im septischen Schock eine kontinuierliche Infusion von $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ TP pro Stunde erhielt. Es kam nach Beginn der TP-Infusion zu einem Anstieg des MAP, woraufhin die Katecholamindosis deutlich reduziert werden konnte (ZEBALLOS et al., 2006).

Neben der Steigerung des MAP führte die kontinuierliche TP-Infusion in der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchung zwar zu einem initialen

moderaten Abfall des CI. Der CI stieg bereits nach vier Stunden wieder auf Werte der Kontrollgruppe an. Insgesamt schien keine klinisch relevante Beeinträchtigung des CI vorzuliegen. Diese Beobachtung ist in Einklang mit den Berichten einer Fallserie von Morelli und Mitarbeitern. In dieser klinischen Fallserie wurden drei Patienten mit septischem Schock neben NA mit 0,09 bzw. 0,18 mg·70kg⁻¹ TP pro Stunde behandelt. Auch hier wurde keine signifikante Beeinträchtigung des CI während der kontinuierlichen TP-Infusion festgestellt (MORELLI et al., 2007). Diese Beobachtungen demonstrieren, dass eine niedrig dosierte Applikation von TP den CI auf stabilen Werten halten kann.

Interessanterweise kam es in der aktuellen Untersuchung bei den mit kontinuierlicher TP-Infusion behandelten Versuchstieren zu einem signifikanten Anstieg des LVSWI. Die Effekte von Vasopressin-Analoga auf das Myokard sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Einerseits wurde bereits dargelegt, dass es durch Infusion von Vasopressin-Analoga zu einem HR-abhängigen Abfall des CI kommen kann. Darüber hinaus ist in experimentellen Studien beschrieben worden, dass Vasopressin-Analoga zu einer vermehrten Konstriktion von Koronararterien und dadurch zu einer Verminderung der Koronarperfusion führen können (OUATTARA et al., 2005). Andererseits wurde eine Endothel-abhängige Dilatation epikardialer Koronargefäße durch V_{1a}-Rezeptor-vermittelte NO-Freisetzung bei Kaninchen beschrieben (EVORA et al., 2003). Weiterhin wurden im Rahmen klinischer Studien niedrigere Troponin I-Plasmakonzentrationen und weniger Tachyarrhythmien bei Patienten mit Sepsis beobachtet, die zusätzlich AVP zur Standard-Katecholamintherapie erhalten haben (DÜNSER et al., 2002, DÜNSER et al., 2003). Es ist denkbar, dass die verminderten kardialen Nebenwirkungen in diesen Studien auf die durch AVP reduzierten Katecholamindosierungen zurückzuführen waren, weil es somit zu einer Verminderung der bekannten toxischen Wirkungen hoch dosierter Katecholamine gekommen sein kann. Dieser Effekt kann als Ursache für den gesteigerten LVSWI in der vorliegenden experimentellen Untersuchung ausgeschlossen werden, da keine Katecholamine verabreicht wurden. Es scheint somit noch weitere unbekannte Wirkungen von Vasopressin-Analoga

auf die myokardiale Funktion zu geben, die in zukünftigen Studien untersucht werden sollten.

Die kontinuierliche und niedrig dosierte Infusion von TP führte zu keiner Erhöhung des PVRI. Beim Einsatz niedrigerer Konzentrationen von Vasopressin-Analoga wurde eine Senkung des pulmonalarteriellen Drucks durch eine über den V_{1a} -Rezeptor vermittelte Vasodilatation beschrieben (EVORA et al., 1993). Dieser Mechanismus könnte die Beobachtung der vorliegenden Arbeit erklären.

4.2.2.3 Kontinuierliche vs. Bolus-Injektion von TP

Sowohl die Bolus-Injektion als auch die kontinuierliche Infusion von TP führten zwar zu signifikanten Anstiegen des arteriellen Blutdrucks in dem verwendeten Großtiermodell. Während die Bolus-Gabe allerdings zu einem überschießenden, unkontrollierten Anstieg des MAP führte, wurde der Blutdruck bei der kontinuierlichen Infusion langsam und kontinuierlich gesteigert. Der überschießende Anstieg des arteriellen Blutdrucks nach Bolus-Gabe von TP lässt sich mit einer exzessiven systemischen Vasokonstriktion erklären (WESTPHAL et al., 2005). Auf den überschießenden Anstieg des MAP nach Bolus-Gabe von TP folgte reflektorischer Abfall des MAP, während dies bei der kontinuierlichen TP-Gabe nicht beobachtet wurde. Damit zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung eindeutig, dass die kontinuierliche und niedrig dosierte TP-Infusion geeigneter war, einen zuverlässigen und konstanten Anstieg des MAP in dem verwendeten Großtiermodell zu erzeugen als die Bolus-Injektion von TP.

Im Gegensatz zur Bolus-Injektion von TP kam es in unserer Studie bei der kontinuierlichen Gabe zu keinem Anstieg des PVRI. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Effekte von V_{1a} -Agonisten auf den pulmonalen Kreislauf dosisabhängig zu sein scheinen. Dies wurde durch eine Studie von

Evora und Mitarbeitern gezeigt, in der beobachtet wurde, dass nach Gabe niedriger Konzentrationen von V_{1a} -Rezeptor-Agonisten eine NO-Freisetzung des pulmonalvaskulären Endothels erfolgt, was eine pulmonale Vasodilatation nach sich zieht (EVORA et al., 1993). Kritisch ist zu sehen, dass diese Studie nicht im Stadium der Endotoxinämie entstand. Vielmehr wurden gesunde Lungenarterien von Kaninchen für den Versuch verwendet. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse von Evora und Mitarbeitern in Bezug auf unsere Studie ein. Sie könnte aber dennoch eine Erklärung dafür bieten, dass die niedrig dosierte kontinuierliche Infusion von TP zu keinem Anstieg des PVRI führte.

Die reflektorischen Abfälle von CI und HR nach Bolus-Injektion von TP wurden sowohl in unserer als auch in vorherigen Studien beobachtet (LEONE et al., 2004, MORELLI et al., 2009). Einen Abfall des CI findet man bei der kontinuierlichen Gabe von TP deutlich weniger ausgeprägt als bei Bolus-Injektion (ASFAR et al., 2003). Hierdurch könnte auch eine geringere Beeinträchtigung der in der Sepsis häufig gefährdeten Sauerstoffversorgung vitaler Organe resultieren.

4.3. Limitierungen der vorliegenden Studie

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl tierexperimenteller Studien zum Thema Pathophysiologie und Therapie der Sepsis durchgeführt. Aus diesen Untersuchungen resultierten viele positive Studienergebnisse. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Ergebnisse gar nicht oder nur zum Teil auf den Menschen übertragbar waren (GREENMAN et al., 1991, BONE et al., 1987). Die Ursachen dieses Dilemmas sind sicherlich multifaktoriell. Zum einen rekrutiert man für die Studien gesunde Tiere ohne Vorerkrankungen, während bei Patienten mit Sepsis häufig relevante Vorerkrankungen vorliegen. Zum anderen herrscht bei tierexperimentellen Studien ein sehr homogenes Verhältnis der Versuchstiere hinsichtlich Größe, Alter, Gewicht, Geschlecht. Darüber hinaus ist die Behandlung der Sepsis bzw. der Endotoxinämie bei allen Tieren

vollkommen identisch. Dies kann nicht auf die Behandlung der Menschen auf einer Intensivstation übertragen werden. Daher muss man auch bei unserer Studie mit Zurückhaltung Schlüsse auf die klinische Praxis ziehen.

Das Schafmodell der chronischen Endotoxämie ist gut etabliert und die daran durchgeführten Studien wurden in international anerkannten Zeitschriften publiziert. Die durch LPS induzierte Endotoxämie gilt als valide Methode, um die Kreislagsituation von Menschen mit Sepsis zu simulieren (WESTPHAL et al., 2003, SCHARTE et al., 2001, TRABER, 2000). Obwohl die Veränderungen der Hämodynamik und des Sauerstofftransports beim endotoxämischen Schaf und beim septischen Patienten ähnlich sind, sollte die Übertragung von tierexperimentellen Forschungsergebnissen auf die klinische Anwendung stets mit Respekt auf die möglicherweise unterschiedliche Pharmakokinetik und – dynamik geschehen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier untersuchten Therapieoptionen beim Menschen andere Reaktionen hervorrufen als beim Schaf. In der vorliegenden Studie konnten die Plasmaspiegel von TP nicht bestimmt werden, weil ein TP-spezifisches Radioimmunoassay derzeit nicht erhältlich ist. Trotzdem hatten wir keinen Anhalt darauf, dass die unerwünschten Wirkungen nach Bolus-Injektion von TP aufgrund einer Akkumulation des Medikamentes entstanden sind.

In Notfallsituationen ist mitunter eine unmittelbare Kreislaufstabilisierung erforderlich. Bei der kontinuierlichen Infusion von TP nach dem hier vorgestellten Dosierungsschema kam es aber erst mit einer Verzögerung von ca. zwei Stunden zu einem signifikanten Anstieg des MAP. Daher kann in Erwägung gezogen werden, bei septischen Patienten mit lebensbedrohlicher arterieller Hypotension vor der kontinuierlichen Infusion eine niedrig dosierte Bolus-Gabe zu applizieren, um die zweistündige Latenz zu überbrücken.

5. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand des etablierten Sepsismodells der chronischen Endotoxinämie im Schaf die Auswirkungen einer kontinuierlichen TP-Infusion versus einer Bolus-Gabe von TP auf wichtige Variablen der Makrohämodynamik und des globalen Sauerstofftransports untersucht. Es konnte im erstmaligen direkten Vergleich zweier verschiedener Dosierungsschemata von TP gezeigt werden, dass eine Dauerinfusion von nur 2 mg TP über 24 Stunden den MAP in der Endotoxämie zuverlässig und konstant steigern kann. Gleichzeitig wurde die durch intermittierende Bolus-Gabe von TP hervorgerufene überschießende systemische und pulmonale Vasokonstriktion sowie die damit einhergehenden Nebenwirkungen vermieden. Insbesondere kam es bei den mit kontinuierlicher TP-Infusion behandelten Schafen zu keinen relevanten Abfällen von CI und HR, wie sie in der Bolus-Gruppe auftraten. Interessanterweise führte die niedrig dosierte und kontinuierliche TP-Infusion darüber hinaus zu der signifikanten Verbesserung eines wichtigen Parameters der linksventrikulären Kontraktilität. Damit kann festgehalten werden, dass die kontinuierliche Infusion der Bolus-Gabe von TP zur Kreislaufstabilisierung in dem verwendeten Tiermodell eindeutig überlegen war.

Obwohl die Variablen des globalen Sauerstofftransports durch die kontinuierliche TP-Infusion nicht positiv beeinflusst wurden, war die arterielle Laktatkonzentration in der TP Bolus-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöht. Dies kann unter anderem auf eine beeinträchtigte Sauerstoffversorgung der Gewebe durch den supprimierten CI nach Bolus-Injektion von TP erklärt werden.

Trotz der bekannten Limitation einer direkten Übertragbarkeit von tierexperimentellen Studien in die klinische Situation stellen die dargestellten Ergebnisse die bisher geübte Praxis der intermittierenden Bolus-Injektion von TP in der Behandlung der Sepsis-assoziierten arteriellen Hypotension in Frage. Zukünftige Studien werden klären müssen, ob eine hämodynamische

Stabilisierung von Patienten mit Sepsis durch den Einsatz von TP möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf das Outcome positiv beeinflussen kann. Bis zum Vorliegen dieser Daten kann der Einsatz einer kontinuierlichen und niedrig dosierten Infusion von TP außerhalb kontrollierter Studien derzeit nur zur Ultima ratio-Therapie bei durch andere Maßnahmen nicht mehr stabilisierbaren Patienten empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

1. ABRAHAM E, BLAND RD, COBO JC, SHOEMAKER WC (1984) Sequential cardiorespiratory patterns associated with outcome in septic shock. *Chest* 85: 75-81
2. ALBANESE J, LEONE M, DELMAS A, MARTIN C (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33: 1897-1902
3. ALBERTI C, BRUN-BUISSON C, BURCHARDI H, MARTIN C, GOODMAN S, ARTIGAS A, SICIGNANO A, PALAZZO M, MORENO R, BOULMÉ R, LEPAGE E, LE GALL JR (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensiv Care Med* 28: 108-121
4. ALDERTON WK, COOPER CE, KNOWLES RG (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 357: 593-615
5. ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, LIDICKER J, CLERMONT G, CARCILLO J, PINSKY MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29: 1303-1310
6. ANNANE D, AEGERTER P, JARS-GUINCESTRE MC, GUIDET B (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB – Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 165-172
7. ASFAR P, PIERROT M, VEAL N, MOAL F, OBERTI F, CROQUET V, DOUAY O, GALLOIS Y, SAUMET JL, ALQUIER P, CALES P (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31: 215-220
8. ASFAR P, HAUSER B, IVÁNY Z, EHRMANN U, KICK J, ALBICINI M, VOGT J, WACHTER U, BRÜCKNER UB, RADEMACHER P, BRACHT H (2005) Low – dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med* 33 (2): 373-380
9. ASTIZ ME, RACKOW EC, FALK JL, KAUFMAN BS, WEIL MH (1987) Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 15: 26-28

10. ASTIZ ME, DEGENT GE, LIN RY, RACKOW EC (1995) Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 23: 265-271
11. BANNERMANN DD, GOLDBLUM SE (2003) Mechanisms of bacterial lipopolysaccharide – induced endothelial apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284: 899-914
12. BARBERIS C, MOUILLAC B, DURROUX T (1998) Structural basics of vasopressin/oxytocin receptor function. *Endocrinol* 156: 223-229
13. BARRETT LK, SINGER M, CLAPP LH (2007) Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care* 35: 33-40
14. BARTON M, YANAGISAWA M (2008) Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 86: 485-498
15. BATEMAN RM, SHARPE MP, ELLIS CG (2003) Bench – to – bedside review: microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport and nitric oxide. *Crit Care* 7 (5): 359-373
16. BAUER M, BRUNKHORST F, WELTE T, GERLACH H, REINHART K (2006) Sepsis – Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anästhesist* 55: 835-845
17. BERNARD GR, VINCENT JL, LATERRE PF (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Engl J Med* 344 (10): 699-709
18. BERNARDICH C, BANDI JC, MELIN P, BOSCH J (1998) Effects of F – 180, a new selective vasoconstrictor peptide, compared with terlipressin and vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics in a rat model of portal hypertension. *Hepatology* 27: 351-356
19. BEUTLER B, RIETSCHEL ET (2003) Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol* 3 (2): 169-176
20. BISSET GW, CHOWDREY HS (1988) Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Q J Exp Physiol* 73 (6): 811-872
21. BOCHUD PY, CALANDRA T (2003) Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 326 (7383): 262-266
22. BONE RC, FISHER CJ Jr, CLEMMER TP, SLOTMAN GJ, METZ CA, BALK RA (1987) A controlled clinical trial of high-dose

- methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317 (11): 653-658
23. BONE RC, BALK RA, CERRA FB, DELLINGER RP, FEIN AM, KNAUS WA, SCHEIN RM, SIBBALD WJ (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
24. BONE RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Critical Care Med* 24 (7): 1125-1128
25. BONE RC, GRODZIN CJ, BALK RA (1997) A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest* 112: 235-243
26. BONE HG, WAURICK R, VAN AKEN H, BOOKE M, PRIEN T, MEYER J (1998) Comparison of the hemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition and nitric oxide scavenging in endotoxaemic sheep. *Intensive Care Med* 24: 48-54
27. BONE (1999) Sauerstoffangebot in der Sepsis. *Der Anästhesist* 48 (2): 63-79
28. BOOKE M, TRABER LD, TRABER DL (1995) Development of effective therapies for sepsis. *Crit Care Med* 23: 1305 – 1306
29. BOOKE M, HINDER F, MCGUIRE R, TRABER LD, TRABER DL (1996) Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* 24 (5): 835-844
30. BRIGHAM KL (1984) Pulmonary dysfunction caused by diffuse lung inflammation: roles of metabolites of arachidonic acid. *Prog Biochem Pharmacol* 20: 26-37
31. BRUN-BUISSON C, DOYON F, CARLET J, DELLAMONICA P, GOUIN F, LEPOUTRE A, MERCIER JC, OFFENSTADT G, RÉGNIER B (1995) Incidence, Risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: A multicenter prospective study in Intensive Care Units. *JAMA* 274: 968-974
32. CENTERS FOR DISEASE CONTROL 1990 Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia – United States 1979-1987. *JAMA* 263: 937-938
33. CHEREGO M, VERDANT C, DE BACKER D (2006) Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva Anestesiologica* 72: 199-205

34. COHEN J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420 (6917): 885-891
35. COOK D, GUYATT G (2001) Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 135: 205-208
36. COURT O, KUMAR A, PARRILLO JE, KUMAR A (2002) Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 6 (6): 500-508
37. DANNER RL, ELIN RJ, HOSSEINI JM, WESLEY R, REILLY JM, PARRILLO JE (1991) Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 99: 169-175
38. DELLINGER RP, CARLET JM, MASUR H, GERLACH H (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 30: 536-555
39. DELLINGER RP, LEVY MM, CARLET JM, BION J et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36: 296-327
40. DÜNSER MW, MAYR AJ, ULMER H, RITSCH N, KNOTZER H, PAJK W, LUCKNER G, MUTZ NJ, HASIBEDER WR (2001) The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: A retrospective analysis. *Anesth Analg* 93: 7-13
41. DÜNSER MW, MAYR AJ, STALLINGER A, ULMER H, RITSCH N, KNOTZER H, PAJK W, MUTZ N, HASIBEDER W (2002) Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med* 28(6): 746-751
42. DÜNSER MW, MAYR AJ, ULMER H, KNOTZER H, SUMANN G, PAJK W, FRIESENECKER B, HASIBEDER WR (2003) Arginine Vasopressin in Advanced Vasodilatory Shock: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Circulation* 107: 2313-2319
43. EDWARDS RM, TRIZNA W, KINTER LB (1989) Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol Renal Physiol* 256: F274-F278
44. ELLIS CG, JAGGER J, SHARPE M (2005) The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 9 Suppl 4: 3-8

45. ELLRODT AG, RIEDINGER MS, KIMCHI A, BERMAN DS, MADDAH J, SWAN HJ, MURATA GH (1985) Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Hear J* 110 (2): 402-409
46. ENGEL C, BRUNKHORST FM, BONE HG, BRUNKHORST R, GERLACH H, GROND S, GRUENDLING M, HUHLE G, JASCHINSKI U, JOHN S, MAYER K, OPPERT M, OLTHOFF D, QUINTEL M, RAGALLER M, ROSSAINT R, STUBER F, WEILER N, WELTE T, BOGATSCH H, HARTOG C, LOEFFLER M, REINHART K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 27: 606-618
47. ERTMER C, SIELENKÄMPER AW, VAN AKEN H, BONE HG, WESTPHAL M (2005) Einsatz von Vasopressin und Terlipressin bei Sepsis und systemischen Entzündungsreaktionen. *Anaesthesist* 54: 346-356
48. ERMTER C, MORELLI A, BONE HG, STUBBE HD, SCHEPERS R, VAN AKEN H, LANGE M, BRÖKING K, LÜCKE M, TRABER DL, WESTPHAL M (2006) dobutamine reverses the vasopressin-associated impairment in cardiac index and systemic oxygen supply in ovine endotoxemia. *Crit care* 10: 144-153
49. ERTMER C, REHBER S, WESTPHAL M (2008) Vasopressin analogues in the treatment of shock states: potential pitfalls. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 22: 317-321
50. ESMON CT (2006) Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost* 32 Suppl 1: 49-60
51. EVORA PR, PEARSON PJ, SCHAFF HV (1993) Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery: V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 103: 1241-1245
52. EVORA PR, PEARSON PJ, RODRIGUES AJ, VIARO F, SCHAFF HV (2003) Effect of arginine vasopressin on the canine epicardial coronary artery: experiments on V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Arq Bras Cardiol* 80 (5): 483-494
53. FELLAHI JL, BÉNARD P, DACCACHE G, MOURGEON E, GÉRARD JL (2003) Vasodilatory septic shock refractory to catecholamines: is there a role for terlipressin? *Ann Fr Anesth Reanim.* 22 (7). 631–634
54. FERNANDES CJ Jr, AKAMINE N, KNOBEL E (2008) Myocardial depression in sepsis. *Shock* 30: 14-27

55. FÖRSTERMANN U (2006) Endothelial NO synthase as a source of NO and superoxide. *Eur J Clin Pharmacol* 62 Suppl 1: 5-12
56. FREEMAN JG, COBDEN I, LISHMAN AH, RECORD CO (1982) Controlled trial of terlipressin (Glypressin) versus vasopressin in the early treatment of oesophageal varices. *Lancet*: 66-68
57. FREISE H, BRÜCKNER UB, SPIEGEL HU (2001) Animal models of sepsis. *J Invest Surg* 14 (4): 195-212
58. FRIEDMANN G, DE BACKER D, SHAHLA M, VINCENT JL (1998) Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 24: 118-123
59. GREENMAN RI, SCHEIN RM, MARTIN MA, et al (1991) A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *JAMA* 266: 1097-1102
60. GRIFFITHS MJD, CURZEN NP, MITCHELL JA, EVANS TW (1997) In Vivo Treatment with Endotoxin Increases Rat Pulmonary Vascular Contractility Despite NOS Induction. *Am J Crit Care Med* 156: 654-658
61. GROCOTT – MASON RM, SHAW AM (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24 (4): 286-295
62. IUSTI-PAIVA A, DE CASTRO M, ANTUNES-RODRIGUES J 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. HINSHAW LB (1996) Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 24 (6): 1072-1078
64. HOFFMAN WD, NATANSON C (1993) Endotoxin in septic shock. *Anesth Analg* 77: 613-624
65. HOLLENBERG SM, AHRENS TS, ANNANE D, ASTIZ ME, CHALFIN DB, DASTA JF, HEARD SO, MARTIN C, NAPOLITANO LM, SUSLA GM, TOTARO R, VINCENT JL, ZANOTTI-CAVAZZONI S (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32 (9): 1928-1948.
66. HOLMES CL, WALLEY KR, CHITTOCH DR, LEHMAN T, RUSSELL JA (2001) The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27: 1416-1421

67. HOLMES CL, PATEL BM, RUSSELL JA, WALLEY KR (2002) Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 121 (5): 1723-1724
68. HOLMES CL, LANDRY DW, GRANTON JT (2003) Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care* 7: 427-434
69. HOLMES CL, LANDRY DW, GRANTON JT (2004) Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care* 8: 15-23
70. HÖRNER C, BOUCHON A, BIERHAUS A, NAWROTH PP, MARTIN E, BARDENHEUER HJ MA WEIGAND (2004) Bedeutung der angeborenen Immunantwort in der Sepsis. *Anästhesist* 53: 10-28
71. INCE C, SINAASAPPEL M (1999) Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 27: 1369-1377
72. INCE C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4: 3-9
73. IOANNOU G, DOUST J, ROCKEY DC (2001) Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002147
74. KIRTON OC, WINDSOR J, WEDDERBURN R, HUDSON-CIVETTA J, SHATZ DV, MATARAGAS NR, CIVETTA JM (1998) Failure of splanchnic resuscitation in the acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU. *Chest* 113: 1064-1069
75. KRISHNAGOPALANS S, KUMAR A, PARRILLO JE, KUMAR A (2002) Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 8 (5): 376-388
76. KLINZING S, SIMON M, REINHART K, BREDLE DL, MEIER-HELLMANN A (2003) High – dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31: 2646-2650
77. KUMAR A, THOTA V, DEL L, OLSON J, KRETZ E, PARRILLO JE (1996) Tumor necrosis factor α and interleukin 1β are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human sepsis shock serum. *J Exp Med* 183: 949-958

78. KUMAR A, HAERY C, PARRILLO JE (2001) Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac vasc Anesth* 15 (3): 364-376
79. LAMBERMONT B, KOLH P, DETRY O, GERARD P, MARCELLE R, D'ÓRIO V (1999) Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res* 41: 275-281
80. LANDRY DW, LEVIN HR, GALLANT EM, ASHTON RC, SEO S, D'ALLESSANDRO D, OZ M, OLIVER JA (1997 a) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilatation of septic shock. *Circulation* 95: 1122-1125
81. LANDRY DW, LEVIN HR, GALLANT EM (1997 b) Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 25: 1279-1282
82. LANDRY DW, OLIVER JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345: 588-595
83. LANGE M, ERMTER CH, WESTPHAL M (2008) Vasopressin vs. terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. *Intensive Care Med* 34: 821-832
84. LASZLO FA, LASZLO JR, WIED DE (1991) Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev* 43: 73-108
85. LASZLO F, KARACSONY G, PAVO I et al. (1994) Aggressive role of vasopressin in development of different gastric lesions in rats. *European Journal of Pharmacology* 258: 15–22
86. LEONE M, ALBANÉSE J, DELMAS A, CHAABANE W, GARNIER F, MARTIN C (2004) Terlipressin in catecholamine – resistant septic shock patients. *Shock* 22: 314-319
87. LEVY MM, FINK MP, MARSHALL JC (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250-1256
88. LI H, FÖRSTERMANN U (2000) Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 190: 244-254
89. LI L, GALLIGAN JJ, FINK GD, CHEN AF (2003) Vasopressin induces vascular superoxide via endothelin-1 in mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 41: 663-668

90. LINGNAU W, MCGUIRE R, DEHRING DJ, TRABER LD, LINARES HA, NELSON SH, KILBOURN RG, TRABER DL (1996) Changes in regional hemodynamics after nitric oxide inhibition during ovine bacteremia. *Am J Physiol* 1: 207 – 216
91. LÖFFLER G, PETRIDES PE (2003) *Biochemie & Pathobiochemie* 7. Auflage; Springer – Verlag Berlin Heidelberg New York
92. LUCKNER G, DUNSER MW, JOCHBERGER S, MAYR VD, WENZEL V, ULMER H, SCHMIDS et al. (2005) Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33: 2659-2666
93. MALAY MB, ASHTON RC, LANDRY DW, TOWNSEND RN (1999) Low – dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47: 699-703
94. MARTICH GD, BOKJOUKOS AJ, SUFFREDINI AF (1993) Response of man to endotoxin. *Immunobiology* 187: 403-416
95. MARTIN GS, MANNINO DM, EATON S, MOSS M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348: 1546-1554
96. MC GOWN CC, BROOKES ZL (2007) Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth* 98 (2): 163-175
97. MEDEL J, BOCCARA G, VAN DE STEHEN E, et al. (2001) Terlipressin for treating intraoperative hypotension : Can it unmask myocardial ischemia ? *Anesth Analg* 93: 53-55
98. MICHEL F, THOMACHOT L, DAVID M et al. (2007) Continuous low-dose infusion of terlipressin as a rescue therapy in meningococcal septic shock. *American Journal of Emergency Medicine* 25 (7): 861 – 862
99. MOERER O, SCHMID A, HOFMANN M et al. (2002) Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 28/10: 1440-1446
100. MOLLER S, HANSEN EF, BECKER U, BRINCH K, HENRIKSEN JH, BENDTSEN F (2000) Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 20: 51-59
101. MONSLAVE F, RUCABADO L, SALVADOR A et al., (1984) Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med* 12: 1021-1023

102. MORELLI A, ROCCO M, CONTI G, ORECCHIONI A, DE GAEANO A, CORTESE G, COLUZZI F, VERNAGLIONE E, PELAIA P, PIETROPAOLI P (2004) Effects of terlipressin on systemic and regional hemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30: 597-604
103. MORELLI A, ERTMER C, REHBERG S, LANGE M, ORECCHIONI A, CECCHINI V, BACHETONI A, D'ALESSANDRO M, VAN AKEN H, PIETROPAOLI P, WESTPHAL M (2009) Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care Med* 13: R130
104. MOSS M, GREGORY SM (2004) A global perspective on the epidemiology of sepsis. *Intensive Care Med* 30: 527-529
105. MÜLLER – WERDAN, U (1998) Akute septische Kardiomyopathie. *Der Internist* 39 (5): 467-478
106. MURRAY PT, WYLAM ME, UMANS JG (2000) Nitric oxide and septic vascular dysfunction. *Anaesth Analg* 90 (1): 89-101
107. NILSSON G, LINDBLOM P, OHLIN M, BERLING R, VERNERSSON E (1990) Pharmacokinetics of terlipressin after single i.v. doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 16: 307-314
108. O'BRIEN A, CLAPP L, SINGER M (2002) Terlipressin for norepinephrine – resistant septic shock. *Lancet* 359: 1209-1210
109. OUTTARA A, LANDI M, LE MANACH Y, LECOMTE P, LEGUEN M, BOCCARA G, CORIAT P, RIOU B (2005) Comparative Cardiac Effects of Terlipressin, Vasopressin, and Norepinephrine on an Isolated Perfused Rabbit Heart. *Anesthesiology* 102 (1): 85-92
110. PARRILLO JE (1989) The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Ann Rev Med* 40: 469 - 485
111. PARRILLO JE (1993) Mechanisms of disease: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328 (20): 1471-1478
112. PATEL BM, CHITTOCK DR, RUSSELL JA, WALLEY KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96 (3): 576-582
113. PATHAN N, SANDIFORD C, HARDING SE, LEVIN M (2002) Characterization of a myocardial depressant factor in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 30 (10): 2191-1298

114. PESATURO AB, JENNINGS HR, VOILS SA (2006) Terlipressin: Vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 40: 2170-2177
115. PIAGNERELLI M, BOUDJELTIA KZ, VANHAEVERBEEK M, VINCENT JL (2003) Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med* 29 (7): 1052-1061
116. PITTET JF, PASTOR CM, MOREL DR (2000) Spontaneous high systemic oxygen delivery increases survival rate in awake sheep during sustained endotoxemia. *Crit Care Med* 28: 496-503
117. POLLOCK WK, MACINTYRE DE (1986) Desensitization and antagonism of vasopressin-induced phosphoinositide metabolism and elevation of cytosolic free calcium concentration in human platelets. *Biochem J* 234: 67-73
118. POREMBKA DT (1993) Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horiz* 1: 324-341
119. REDL H, BAHRAMI S, SCHLAG G, TRABER DL (1993) Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Immunobiology* 187: 330-345
120. REINHART K, BAYER O, BRUNKHORST F (2002) Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 30 Suppl: S302–S312
121. RIETSCHEL ET, BRADE H (1992) Bacterial endotoxins. *Sci Am* 267 : 54-61
122. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B, DETERSON E, TOMLANOVICH M (2001) Early goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-1377
123. ROMBERG E (1921) Die septische akute Myokarditis. Romberg E (Hrsg) *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße*, 3. Aufl. Enke, Stuttgart, S 494
124. RUSSELL J, WALLEY KR, SINGER J et al. (2008) Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 358: 877-887

125. SANDS KE, BATES DW, LANKEN PN, GRAMAN PS, HIBBERD PL, KAHN KL, PARSONNET J, PANZER R et al. (1997) Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278: 234-240
126. SCHMID PG, ABOUD FM, WENDLING MG et al. (1974) Regional vascular effects of vasopressin: plasma levels and circulatory responses. *Am J Physiol* (227): 998-1004
127. SCHARTE M, MEYER J, VAN AKEN H et al. (2001) Hemodynamic effects of terlipressin in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 29: 1756-1760
128. SCHOTTMÜLLER, H. (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 31, 257-280
129. SCHRÖDER NWJ, MORATH S, ALEXANDER C, HAMANN L, HARTUNG T, ZÄHRINGER U, GÖBEL UB, WEBER JR, SCHUMANN RR (2003) Lipoteichoic Acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* Activates Immune Cells via Toll – like Receptor (TLR) – 2, Lipopolysaccharide – binding Protein (LBP), and CD14, whereas TLR – 4 and MD – 2 Are Not Involved. *J. Biol. Chem.* 278(18): 15587-15594
130. SCHWARTZ J, REID IA (1981) Effect of vasopressin blockade on blood pressure regulation during hemorrhage in conscious dogs. *Endocrinology* 109: 1778-1780
131. SHARSHAR T, CALIER R, BLANCHARD A et al. (2002) Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 30: 497-500
132. SINGER (2008) Arginine vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 22: 359-368
133. SKLAR AH, SCHRIER RW (1983) Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 63: 1243-1280
134. SPRUNG CL, BERNARD GR, DELLINGER RP (2001) Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27: 1 – 134
135. TAMAKI T, KIYOMOTO K, HE H, TOMOHIRO A, NISHIYAMA A, AKI Y, KIMURA S, ABE Y (1996) Vasodilatation induced by vasopressin V₂ Receptor stimulation in afferent arterioles. *Kidney Int* 49: 722-729

136. TRABER DL, REDL H, SCHLAG G, HERNDON DN, KIMURA R, PRIENT T, TRABER LD (1988) Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 254: 833-839
137. TRABER DL (2000) Animal models: the sheep. *Crit Care Med* 28 (2): 591-592
138. TEN CATE H, SCHOENMAKERS SH, FRANCO R, TIMMERMANN JJ, GROOT AP, SPEK CA, REITSMA PH (2001) Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 29: 95-98
139. TSUNEYOSHI I, HARUHIKO Y, YASUYUKI K, MASATAKA N, YOUICHIROU N, WALTER AB (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29 (3): 487-493
140. UMGELTER A, REINDL W, SCHMID RM & HUBER W (2007) Continuous terlipressin infusion in patients with persistent septic shock and cirrhosis of the liver. *Intensive Care Med* 29 (3): 487 – 493
141. VAN AKEN H, REINHART K, ZIMPFER M, WELTE T (2007) *Intensivmedizin* 2. Auflage; Georg – Thieme Verlag Stuttgart, S. 831
142. VAN DEVENTER SJ, BULLER HR, TEN CATE JW, STURK A, PAUW W (1988) Endotoxaemia: an early predictor of septicaemia in febrile patients. *Lancet* 8586: 605-609
143. VILLANUEVA C, PLANELLA M, ARACIL C, LÓPEZ-BALQUER JM, GONZÁLEZ B, MINANA J, BALANZO J (2005) Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol* 100 (3) : 624-630
144. VINCENT JL, DEBACKER D (2004) Oxygen transport – the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med* 30 (11): 1990-1996
145. VINCENT JL, ZHANG H, SZABO C, PREISER JC (2000) Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161 (6): 1781-1785
146. WESTPHAL M, BONE HG, VAN AKEN H, SIELENKÄMPER AW (2002) Terlipressin for hemodynamic support in septic patients: a double-edged sword? *Lancet* 360: 1250-1251
147. WESTPHAL M, STUBBE H, SIELENKÄMPER AW, BORGULYA R, VAN AKEN H, BALL C, BONE HG (2003 a) Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary

- performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 29: 301-308
148. WESTPHAL M, STUBBE H, SIELENKÄMPER AW, BALL C, VAN AKEN H, BORGULYA R, BONE HG (2003 b) Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 31 (5): 1502–1508
149. WESTPHAL M, TRABER DL (2005) Low-dose terlipressin for hemodynamic support in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: art for (he)art's sake or state of the art? *Crit Care Med* 33: 455-457
150. WILSON RF, THAL AP, KINDLING PH, GRIFKA T, ACKERMANN E (1965) Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg* 91: 121-127
151. YILDIZDAS D, YAPICIOGLU H, CELIK U, SERTDEMIR Y, ALHAN E (2008) Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 34 (3): 511-517
152. ZEBALLOS G, LOPEZ-HERCE J, FERNANDEZ C, BRANDSTRUP KB, RODRIQUEZ-NUNEZ A (2006) Rescue therapy with terlipressin by continuous infusion in a child with catecholamine-resistant shock. *Resuscitation* 68 (1): 151-153
153. ZERBE RL, HENRY DP, ROBERTSON GL (1983) Vasopressin response to orthostatic hypotension: etiologic and clinical implications. *Am J Med* 74: 265-271
154. ZIVOT JB, HOFFMAN WD (1995) Pathogenetic effects of endotoxin. *New Horiz* 3: 267-275
155. ZWEIER JL, SAMOUILOV A, KUPPUSAMY P (1999) Non – enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems. *Biochim Biophys Acta* 1411 (2-3):250-262

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. h. c. H. van Aken für die Überlassung der Arbeit. Dann bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Westphal für die freundschaftliche Zusammenarbeit während der Experimente. Ganz besonders aber danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange, der mich mit außerordentlichen Engagement unterstützt hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht haben und mich währenddessen immer unterstützt haben. Mein Dank gilt auch meinen beiden Schwestern Eva und Ann-Christin.

Weiterhin bedanke ich mich bei Mareike Bommert und Markus Sporkmann für die gute Zusammenarbeit während der experimentellen Arbeit.





Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn
Matthias Lange
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Albert – Schweitzer – Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:
Domplatz 6-7
48143 Münster
Telefon: 0251 411-0
Durchwahl: 411-2104
Telefax: 411-2115
Raum: C 211
Auskunft erteilt:
Herr Skoff
E-Mail:
Dez50@brms.nrw.de
Aktenzeichen:
50.0835.1.0 (G 52/2005)

21 . September 2005

Tierschutz; Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 25.07.2005

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

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Pape,

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:

„Effekte von Terlipressin auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport in der experimentellen Endotoxinämie beim chronisch instrumentierten Schaf“

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr
Dr. med. Martin Westphal
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Herr
Prof. Dr. med. Hans-Georg Bone
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Diese Genehmigung gilt bis zum **31.03.2007**.

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de
Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de
Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411 - 3300
ÖPNV - Haltestellen:
Domplatz, Linien 2, 10, 11, 12, 14, 20
Raphaelsklinik, Linien 2, 10, 11, 12 (Haus K)
Albrecht-Thaer-Straße, Linie 17 (Haus N)
Hauptbahnhof, ca. 100 m zu Fuß (Haus S)

Konten der Landeskasse	Deutsche Bundesbank - Filiale Münster	WestLB AG Münster
BLZ:	400 000 00	400 500 00
Konto:	40 001 520	61 820
IBAN:	DE34 4000 0000 0040 0015 20	DE65 4005 0000 0000 0618 20
BIC:	MARKDEF1400	WELADE3M

1/2

NRW.

Gem. TierSchG sind max. 3 Jahre genehmigungsfähig. Die Genehmigung kann 2 mal um 1 Jahr verlängert werden.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

Maximal 35 Schafe

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

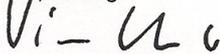
Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

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



Dr. Piontkowski