

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik  
für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken-

**Hämodynamische Effekte von Terlipressin (ein synthetisches  
Analogon von Vasopressin) bei gesunden und  
endotoxämischen Schafen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Schukai, Matthias Manfred  
aus Münster

2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-G. Bone

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Greiner

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken-  
Referent: Prof. Dr. med. H.-G. Bone  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Greiner

### ZUSAMMENFASSUNG

Hämodynamische Effekte von Terlipressin (ein synthetisches Analogon zu Vasopressin) bei gesunden und endotoxämischen Schafen

Schukai, Matthias

In den vergangenen Jahren ist die Sepsis zu der häufigsten Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen geworden. Dies ist in besonderem Maße auf die begleitende, weitgehend therapieresistente Vasodilatation und Hypotension zurückzuführen. Der vasopressive Effekt von Katecholaminen ist deutlich reduziert, was ebenfalls in der Spätphase des hämorrhagischen Schocks beobachtet werden kann. Da sich hierbei aber eine unveränderte Wirkung von Vasopressin zeigt, untersuchten wir in der vorliegenden Studie den vasokonstriktiven Effekt des Vasopressin-Rezeptor-Agonisten Terlipressin bei gesunden und bei hyperdynamen endotoxämischen Schafen.

Nach Genehmigung des vorliegenden Experimentes durch die Bezirksregierung Münster wurden acht gesunde Schafe unter Sedierung chronisch instrumentiert. Die gesunden, spontan atmenden Tiere erhielten einen Bolus Terlipressin (15 µg/kg). Nach 30 Minuten wurde dann kontinuierlich Noradrenalin über 30 Minuten appliziert. Drei Stunden später bekamen dieselben Tiere eine kontinuierliche Endotoxin-Infusion (10 ng/kg/min) für die nächsten 23 Stunden. Nach 20 Stunden der Endotoxinämie wurden Terlipressin und Noradrenalin, wie oben beschrieben, erneut verabreicht. Die hämodynamischen Parameter wurden vor und 30 Minuten nach der Terlipressin-Gabe sowie 30 Minuten nach der kontinuierlichen Noradrenalin-Infusion gemessen. Terlipressin war in der Lage, den systemischen Gefäßwiderstandsindex bei gesunden und endotoxämischen Schafen signifikant ( $p < 0,05$ ) zu steigern, wobei die Steigerung bei endotoxämischen Tieren höher war als bei gesunden Schafen. Der pulmonale Gefäßwiderstandsindex wurde von Terlipressin nur in der Endotoxinämie gesteigert. Dies wurde von einem signifikanten Abfall des Herzindexes begleitet. Der mittlere pulmonal-arterielle Blutdruck blieb durch das Terlipressin unbeeinflusst. Die zusätzliche Gabe von Noradrenalin führte zu keiner weiteren Steigerung des systemischen Gefäßwiderstandsindex oder des pulmonalen Gefäßwiderstandsindex.

Terlipressin konnte im Schafmodell die durch Endotoxinämie bedingten hämodynamischen Veränderungen aufheben. Der vasopressive Effekt auf die Pulmonalgefäße könnte jedoch den therapeutischen Nutzen begrenzen.

Genehmigung: Bezirksregierung Münster, 03.01.2000; Aktenzeichen 23.0835.1.0 (G89/99)

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2006

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
3.1	Definition der Sepsis.....	6
3.2	Inzidenz der Sepsis.....	9
3.3	Historische Betrachtungen der Sepsis .....	13
3.4	Pathophysiologie in der Sepsis .....	14
	3.4.1 <i>Entzündungskaskade und Entzündungsmediatoren</i> .....	15
	3.4.2 <i>Wirkungen auf den Organismus</i> .....	17
3.5	Klinik der Sepsis .....	17
3.6	Therapie der Sepsis .....	18
	3.6.1 <i>Kausale Therapie</i> .....	18
	3.6.2 <i>Supportive Therapie</i> .....	19
	3.6.3 <i>Adjunktive Therapie</i> .....	20
3.7	Stickstoffmonoxid .....	21
	3.7.1 <i>Entdeckung</i> .....	21
	3.7.2 <i>Synthese und Wirkmechanismus</i> .....	22
3.8	Vasopressin .....	23
	3.8.1 <i>Kathecholamine und Vasopressin in der Sepsis</i> .....	23
	3.8.2 <i>Synthese und Wirkung</i> .....	25
3.9	Terlipressin.....	25
<b>4</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>
5.1	Genehmigung und Durchführung.....	30

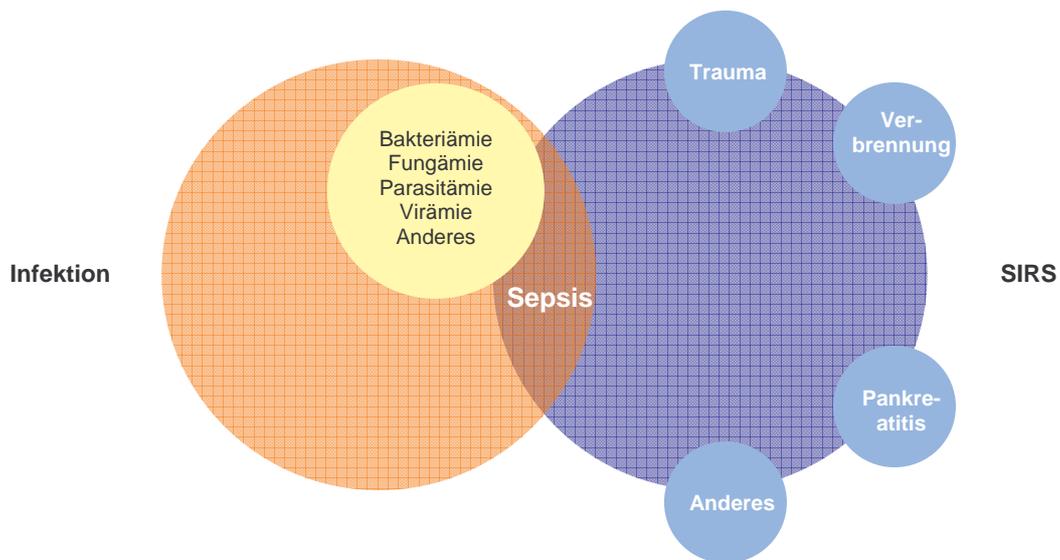
5.2	Instrumentierung der Versuchstiere.....	31
	5.2.1 Vorbereitungen.....	31
	5.2.2 Implantation der Katheter.....	32
	5.2.3 Haltung der Tiere.....	33
5.3	Hämodynamisches Monitoring .....	34
5.4	Experimentelles Protokoll.....	35
5.5	Datenanalyse .....	37
<b>6</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>48</b>
	7.1 Sepsismodell Schaf.....	48
	7.2 Das Zökumligatur-Modell.....	50
	7.3 Vor- und Nachteile von Groß- und Kleintiermodellen .....	51
	7.4 Auswertung der Ergebnisse.....	52
	7.5 Schlussfolgerung.....	58
<b>8</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>59</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>68</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>69</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>70</b>
	11.1 Abkürzungsverzeichnis .....	I
	11.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	III
	11.3 Bescheinigung Kursus der Versuchstierkunde.....	V
	11.4 Genehmigung des Experimentes.....	VI

## 3 Einleitung

### 3.1 Definition der Sepsis

Die Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion. Es gibt derzeit keinen Parameter, der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann. Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird.

Man spricht von einer Sepsis, wenn eine Infektion ein „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) hervorruft. Hierunter versteht man einen Zustand bei dem mindestens zwei der folgenden physiologischen Parameter außerhalb des Normbereiches liegen: Körpertemperatur ( $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$ ), Herzfrequenz ( $>90/\text{min}$ ), Atemfrequenz ( $>20/\text{min}$  oder Hyperventilation mit einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck  $<4,3\text{ kPa}$ ) und Leukozytenanzahl im Vollblut (Leukozytose  $>12000\text{ Zellen}/\text{mm}^3$  oder Leukopenie  $<4000\text{ Zellen}/\text{mm}^3$  oder  $>10\%$  unreife neutrophile Granulozyten). Diese Definition wurde auf der Konsensuskonferenz (ACCP/SCCM Consensus Conference) des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) in Northbrook (USA) im August 1991 diskutiert und herausgegeben. Wichtig dabei ist, dass beim SIRS kein Nachweis eines Infektionsherdes verlangt wird, da durchaus häufig Sepsis-ähnliche Krankheitsverläufe – vor allem auf Intensivstationen – vorkommen, ohne dass dabei eine Infektion nachgewiesen werden kann. Grunderkrankungen, bei denen Sepsis-ähnliche Krankheitsverläufe hervorgerufen werden können, sind z. B. akute Pankreatitiden, Intoxikationen, Anaphylaxie, schwere Verbrennungen, Autoimmunkrankheiten oder Polytraumen (12; Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Das Konzept des SIRS, modifiziert nach Bone et al. (12). Der Begriff „Sepsis“ beschreibt demnach die systemische Entzündungsreaktion auf einen infektionsbedingten Stimulus.

Hieraus kann man folgern, dass die Sepsis kein eigenständiges Krankheitsbild ist, sondern eine gleichartige Reaktion des menschlichen Körpers auf verschiedene systemische Noxen darstellen kann. Im Rahmen einer Infektion sind diese Noxen meistens Bestandteile von Bakterien (Zellwandbestandteile, Endotoxin). In deutlich selteneren Fällen stammen sie von anderen pathogenen Organismen wie Pilzen, Parasiten, Viren oder anderen Mikroorganismen.

Unter einer schweren Sepsis versteht man Organdysfunktions- bzw. Organhypoperfusionszeichen wie Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 280$  bei Ausschluss einer pulmonalen oder kardiovaskulären Ursache), erhöhtes Plasmalaktat ( $>1,8$  mmol/l), Oligurie (Urinvolumen  $<0,5$  ml/kg/KG) oder mentale Alteration. Ein sep-

tischer Schock liegt vor, wenn zusätzlich zur vorhandenen Sepsis für wenigstens eine Stunde ein systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg oder ein mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 65$  mmHg besteht. Auch wenn ein begleitender Vasopressoreinsatz notwendig ist, um den systolischen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg oder den arteriellen Mitteldruck  $\geq 65$  mmHg zu halten, spricht man von einem septischen Schock. Des Weiteren besteht trotz adäquater Volumengabe eine Hypotonie, die nicht durch andere Ursachen zu erklären ist.

	Definition
<b>SIRS</b>	<p><i>zwei oder mehr der folgenden Entzündungszeichen:</i>            Fieber oder Hypothermie (Körpertemperatur <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> oder <math>\leq 36^\circ\text{C}</math>) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung            Tachykardie (Herzfrequenz <math>\geq 90/\text{min}</math>)            Tachypnoe (Atemfrequenz <math>\geq 20/\text{min}</math>) oder Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHG}</math>)            Leukozyten <math>\geq 12 \times 10^9/\text{l}</math> oder <math>\leq 4 \times 10^9/\text{l}</math> oder <math>\geq 10\%</math> Stabkernige</p>
<b>Sepsis</b>	SIRS und Infektion
<b>schwere Sepsis</b>	<p><i>Sepsis und Organversagen:</i>            Zeichen einer Organdysfunktion, Hypoperfusion oder arterielle Hypotension. Die Hypotension kann sich als Hypoxämie, Oligurie, Laktatazidose oder akute Verwirrtheit präsentieren.</p>
<b>septischer Schock</b>	<p><i>schwere Sepsis und arterielle Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr:</i>            systolischer Blutdruck <math>\leq 90</math> mmHg, mittlerer Druck <math>\leq 65</math> mmHg oder Abfall des systolischen Druckes <math>\geq 40</math> mmHg des Ausgangswertes oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen Blutdruck <math>\geq 90</math> mmHg oder den mittleren Druck <math>\geq 65</math> mmHg zu halten</p>

**Tabelle 1:** Überblick über die Definitionen von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock nach der Konsensuskonferenz von 1991; modifiziert nach Bone et al. (12)

### 3.2 Inzidenz der Sepsis

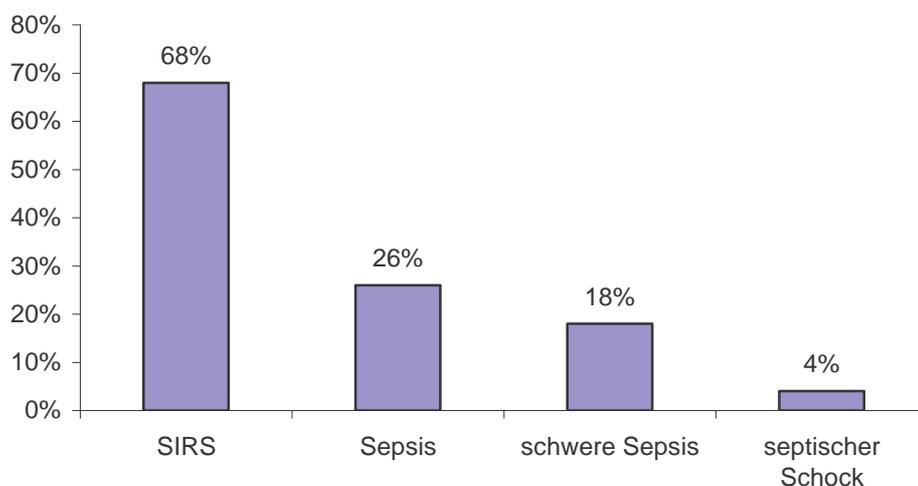
Das Spektrum der Infektionen, von denen der Mensch betroffen sein kann, reicht von harmlosen, lokalen Entzündungen über das systemische Entzündungssyndrom Sepsis bis hin zum septischen Schock, der in seinem Verlauf häufig letal endet. Dieser Ablauf kann kontinuierlich von einem Stadium in das Nächste fortschreiten, wenn keine entsprechende Therapie eingeleitet wird. Hierbei werden in den meisten Fällen rasche Verläufe beobachtet, wobei die systemischen Reaktionen des Körpers häufig nicht durch den auslösenden Erreger selbst verursacht werden, sondern eine überschießende Abwehr der ihn bekämpfenden Immunabwehr darstellen (31).

Das Auftreten einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks, hat in den letzten Jahren weltweit signifikant zugenommen. In der Folge sind auch die sepsisbedingten Todesfälle stark angestiegen. In den Vereinigten Staaten von Amerika erhöhte sich die Mortalitätsrate bei infektionsbedingten Krankheiten von 1980 bis 1992 um 58% von 41 Todesfällen pro 100.000 Einwohner auf 65 pro 100.000 Einwohner. Allein die Anzahl derer betrachtet, die aufgrund einer Sepsis ums Leben kamen, hatte in diesem Zeitintervall enorm zugenommen. So betrug die Mortalitätsrate einer Sepsis 1980 durchschnittlich 4,4 Fälle pro 100.000 Menschen. Im Jahr 1992 lag sie schon bei 7,7 Fällen pro 100.000 Einwohner, was einer Steigerung von 83% entspricht (68).

Brun-Buisson et al. berichteten 2000 über eine Prävalenz des SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) bei über 50% aller Patienten auf Intensivstationen und von über 80% bei chirurgischen Intensivpatienten (14). Von dieser Patientenklientel entwickelt etwa ein Drittel eine Sepsis, die in 50% der Fälle zu einer schweren Sepsis wird. Durchschnittlich 25% der Patienten mit einer schweren Sepsis bekommen zusätzlich einen septischen Schock (14).

In Deutschland ist vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2003 eine große Studie zur Prävalenz der Sepsis durchgeführt worden (German Prevalence Study). Hierbei

fanden zufällige Visitationen auf 415 Intensivstationen in 322 Krankenhäusern statt, dabei wurden 3541 Patienten gescreent. 12% aller Patienten hatten eine mikrobiologisch gesicherte Infektion und 22% eine klinisch „gesicherte“ Infektion. Von allen Intensivpatienten hatten 10,9% eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock. Die 28-Tage-Mortalität war 44,1%, die 90-Tage-Mortalität betrug 50,3% (74).



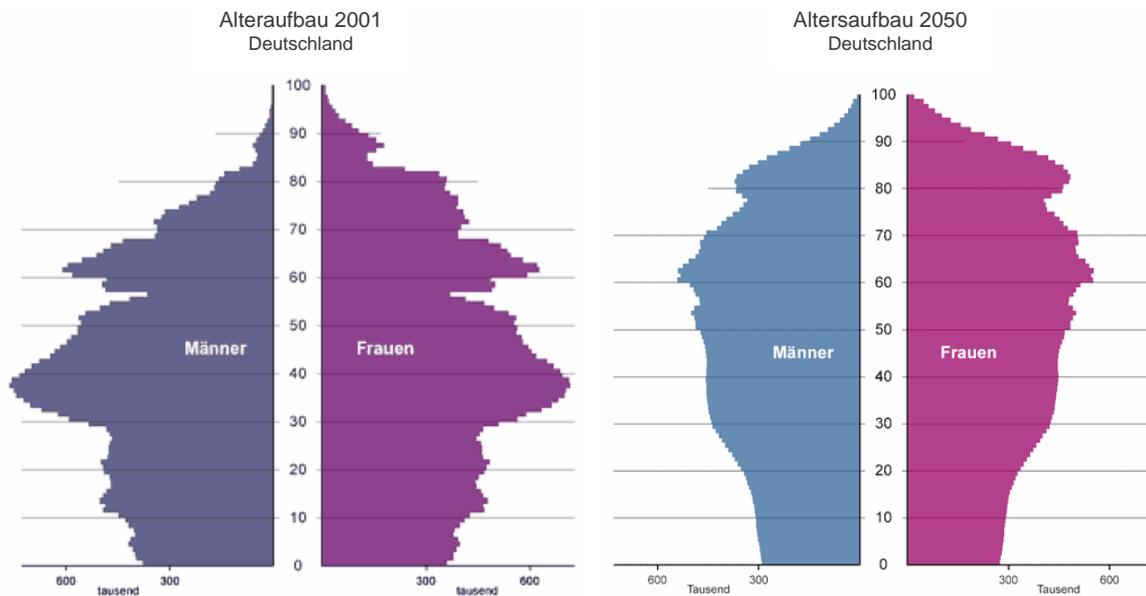
**Abbildung 2:** Folgen eines SIRS; modifiziert nach Rangel-Frausto et al. (72).

Das verstärkte Auftreten der Sepsis könnte eine Ursache darin haben, dass es in unserer Gesellschaft aufgrund der demographischen Entwicklung immer mehr ältere Menschen gibt. Wenn man sich die Prognosen des Statistischen Bundesamtes anschaut (84), wird deutlich, dass sich dieser Trend für die Bundesrepublik Deutschland in den nächsten Jahren und Jahrzehnten noch verschärfen und der prozentuale Anteil der älteren Bevölkerung aufgrund geringer Geburtenraten weiter zunehmen wird (Abbildung 3).

Weitere Gründe für die steigende Inzidenz der Sepsis könnten der ständige medizinische Fortschritt und der verstärkte Einsatz invasiver diagnostischer und therapeutischer Verfahren darstellen, die eine immer höhere Lebenserwartung

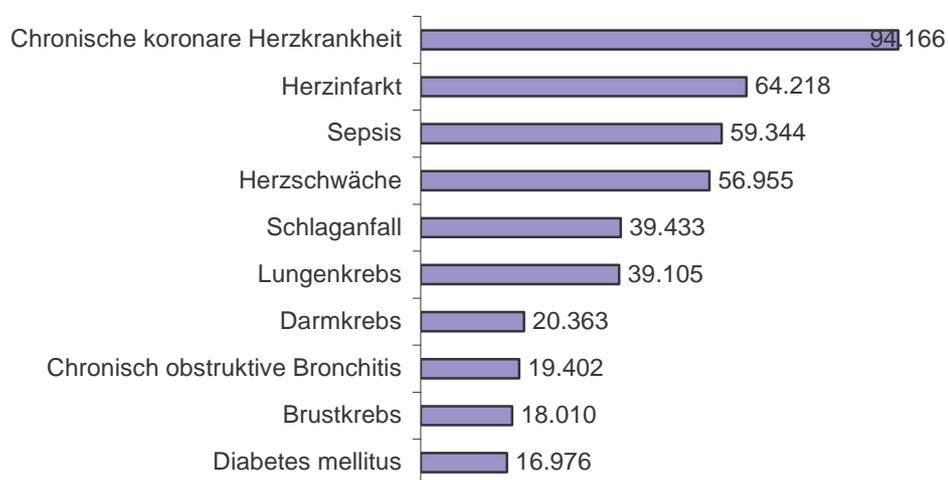
der Bevölkerung zur Folge haben. Dazu kommt eine zunehmende Hospitalisierung derjenigen Menschen, die unter schwerwiegenden und chronischen Krankheiten leiden, die im Gegensatz zu vergangenen Jahren nicht mehr unbedingt lebenslimitierend sein müssen.

Diese Faktoren begünstigen das Auftreten von Infektionen, aus denen sich gerade im intensivmedizinischen Bereich, in dem die Patienten zumeist zusätzlich zur Grunderkrankung unter einer verminderten Abwehrlage leiden, eine Infektion mit nachfolgender Sepsis ausbilden kann. Eine Sepsis geht dabei am häufigsten von Pneumonien (44%) aus, gefolgt von Bakteriämien (17,3%) sowie Harnwegsinfektionen (9,1%) (3). Weitere Ursachen sind Infektionen der Bauchorgane (8,6%) sowie Wund- und Weichteilinfektionen (6,6%). Wenn man davon ausgeht, dass je nach Grunderkrankung 20% bis 40% der Patienten, die bereits eine Sepsis haben, einen septischen Schock entwickeln (10, 14, 80), wird deutlich, wie wichtig eine suffiziente Therapie ist.



**Abbildung 3:** Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes für die Bevölkerung in Deutschland bis zum Jahr 2050 (84).

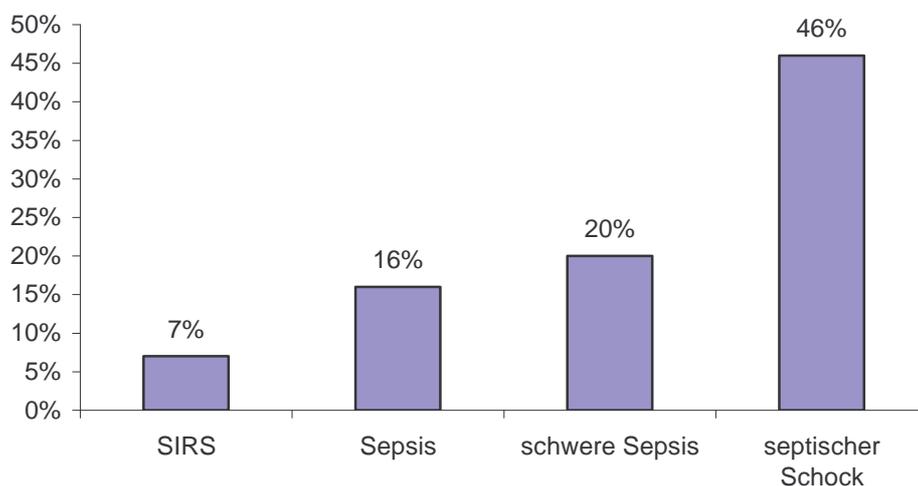
In den letzten Jahrzehnten ist es jedoch trotz weltweiter intensiver Forschungen nicht gelungen, die Mortalität des septischen Schocks signifikant zu senken (80). Auf nichtkardiologischen Intensivstationen ist der septische Schock inzwischen die häufigste Todesursache geworden (5). In Deutschland sterben jedes Jahr 59.344 Menschen an einer Sepsis, was insgesamt die dritthäufigste Todesursache ausmacht (16; Abbildung 4). Die geschätzten direkten und indirekten Kosten durch Sepsis betragen in Deutschland etwa 6,3 Milliarden € pro Jahr (16).



**Abbildung 4:** Die häufigsten Todesursachen in Deutschland; Anzahl der Todesfälle pro Jahr (16).

Die Mortalitätsraten des septischen Schocks liegen in einem Rahmen zwischen 40% und 60%. Dies ist bedeutend mehr als beim SIRS mit 10%, bei der Sepsis mit 20% und bei schwerer Sepsis mit 20% – 40% (14, 72). Eine positive Blutkultur bei Sepsispatienten konnte dabei nur in 17% der Fälle beobachtet werden, bei schwerer Sepsis stieg die Anzahl derer auf 25%. Bei Patienten mit einem septischen Schock erfolgte der Nachweis von Bakterien sogar bei 69% der Betroffenen (72).

Zusätzlich zur Mortalitätsrate stieg bei Progredienz des Krankheitsbildes die Häufigkeit des adult respiratory distress syndrome (ARDS), der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und des akuten Nierenversagens (ANV).



**Abbildung 5:** Mortalitätsraten bei SIRS und Sepsis; modifiziert nach Rangel-Frausto et al (72).

### 3.3 Historische Betrachtungen der Sepsis

Ältere Vorstellungen und Definitionen der Sepsis, die vor der oben genannten Konsensuskonferenz aufgestellt wurden, gehen auf das 19. und frühe 20. Jahrhundert zurück, obwohl die Menschheit mit Sicherheit seit ihrem Bestehen von Infektionen und dadurch verursachten Todesfällen nicht verschont worden ist. Das Wort Sepsis wurde laut der Deutschen Sepsis-Gesellschaft bereits von Hippokrates (460 – 370 v. Chr.) beschrieben und leitet sich aus dem Griechischen ab. Übersetzt bedeutet Sepsis „etwas faul machen“. Die Ursache für diese Vorgänge konnte zu dieser Zeit jedoch noch nicht erkannt werden.

Auch im 19. Jahrhundert wurden Händedesinfektionen noch unter der Annahme der Verhinderung einer Giftübertragung von Mensch zu Mensch durchgeführt, da das Wissen über Bakterien und andere pathogene Mikroorganismen als

Sepsis-Verursacher immer noch zu gering war (41). Erst durch die Entdeckung und weitere Erforschung von Bakterien sowie die Gründung der modernen Bakteriologie, u. a. durch Robert Koch (1843 – 1910) und Louis Pasteur (1822 – 1895) in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, konnte sich allmählich eine kausale Definition der Sepsis in Fachkreisen durchsetzen. In den folgenden Jahren und Jahrzehnten trug eine intensive Forschung zum weiteren Verständnis von bakteriellen Infektionen und deren Folgen für den Menschen bei. 1914 stellte Schottmüller noch die Theorie auf, dass die Präsenz von lebenden Bakterien zwingend notwendig für die Entstehung einer Sepsis ist. Die bei der Bakteriolyse entstehenden bakteriellen Zerfallsprodukte bzw. Toxine wurden jedoch nicht berücksichtigt (77). Im Jahr 1928 wurde entdeckt, dass neben den Bakterien selbst auch deren Toxine, vor allem Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien, die Endotoxine (Lipopolysaccharide), eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Sepsis spielen (79). In den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts entstand der Begriff des „Sepsis Syndrome“, bei dem jedoch nach wie vor der Infektionsherd als Ursache des Geschehens definiert wurde (11, 13). Nach der Definition der Konsensuskonferenz von 1991 wird dieser Begriff ebenso wie der Begriff Septikämie heute jedoch nicht mehr verwendet.

### **3.4 Pathophysiologie in der Sepsis**

Der menschliche Körper ist im gesunden Zustand ausreichend gut gegen eine Infektion mit pathogenen Erregern geschützt. Bei einer verminderten Resistenzlage oder Eintrittspforten wie Verletzungen steigt jedoch das Infektionsrisiko, und der Organismus wird durch eine Invasion von Mikroorganismen mit Toxinen belastet (10). Die Symptome und der natürliche Verlauf einer hieraus entstehenden Sepsis sind dabei abhängig von Faktoren wie der allgemeinen Resistenz des Organismus, den humoralen und zellulären Abwehrmechanismen und der Pathogenität des eindringenden Erregers.

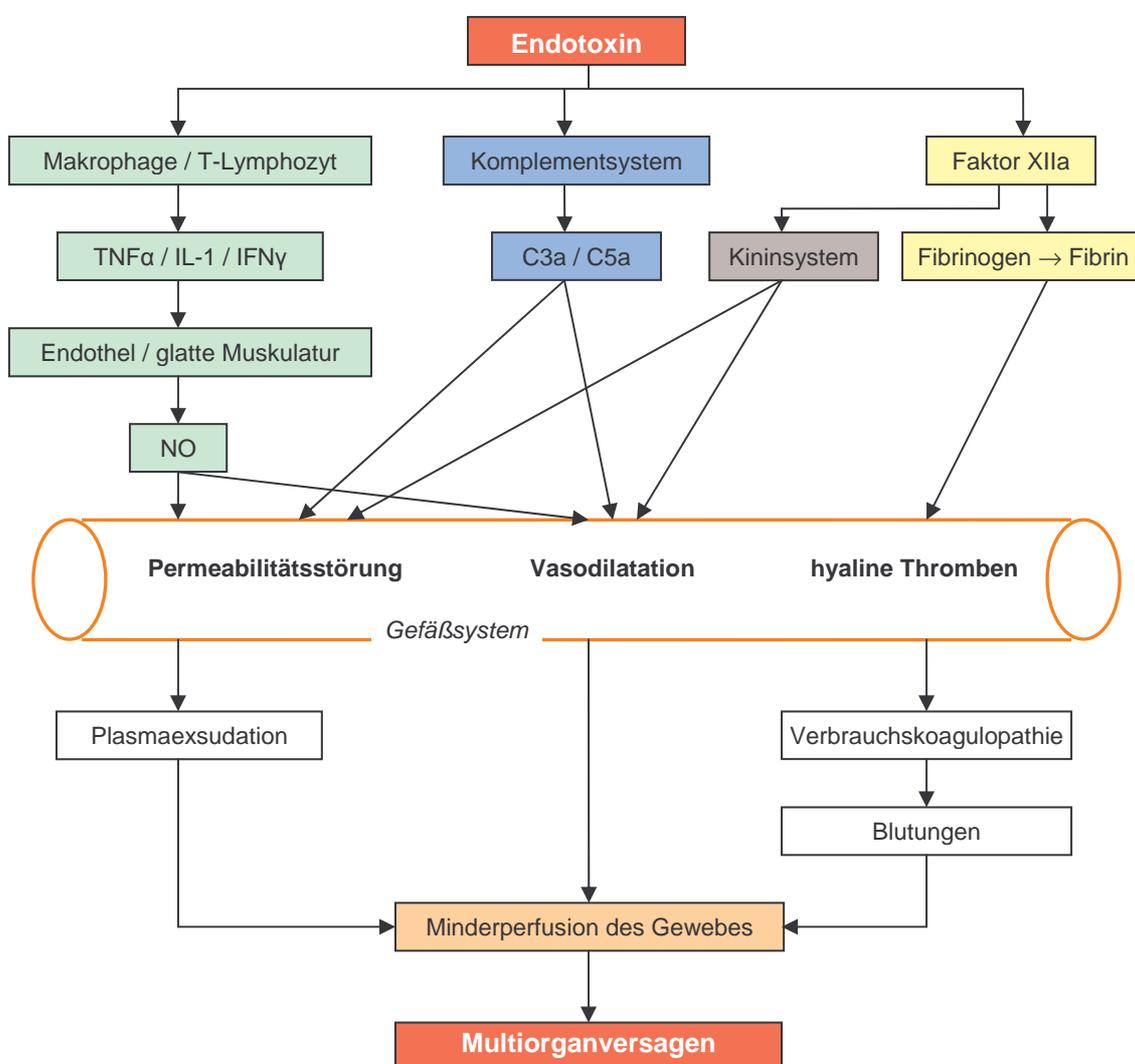
### 3.4.1 Entzündungskaskade und Entzündungsmediatoren

Die potentesten Auslöser eines septischen Geschehens sind die Lipopolysaccharide (LPS) oder Endotoxine. Hierbei handelt es sich um Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien, die bei der Bakteriolyse entstehen, freigesetzt werden und dann durch die Blutbahn im Organismus verteilt werden (17). Hierdurch kommt es zu einer systemischen Entzündungsreaktion des Körpers. Die Gewebeantwort auf das Endotoxin spiegelt sich in der Aktivierung der Makrophagen und des Komplement- und Gerinnungssystems wider. Dabei beteiligte Entzündungsmediatoren sind im Besonderen der Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), der Plättchen aktivierende Faktor (PAF), Interleukine (v. a. IL-1, IL-6, IL-8), Prostaglandine, Interferone und die Komplementfaktoren (19, 45). Im Serum sind zunächst diese proinflammatorischen Zytokine erhöht, in späteren Phasen dominieren dann die antiinflammatorischen Zytokine wie der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra), der lösliche TNF-Rezeptor und der Transforming-growth-factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) sowie die Interleukine 4 und 10 (27).

Auf monozytären Zellen im Organismus kommt ein membranständiger spezifischer Rezeptor für Lipopolysaccharide vor, der so genannte CD14-Rezeptor. Hierbei handelt es sich um ein 55-kDa großes Glycoprotein, das LPS mit großer Affinität bindet (98). Laut der zur Zeit vorliegenden Ergebnisse bildet dieser Rezeptor einen Komplex mit den Toll-Like-Rezeptoren aus, von denen es mehrere Unterarten gibt. Die Induktion der wesentlichen Entzündungsmediatoren in Folge einer bakteriellen Infektion wird durch diesen Rezeptorkomplex vermittelt (71). Die Toll-Like-Rezeptoren sind dabei in der Lage, verschiedene bakterielle Virulenzfaktoren zu erkennen (43). Während der Toll-Like-Rezeptor-4 (TLR-4) die wesentliche Rolle für die Erkennung und Signaltransduktion von LPS spielt, ist der Toll-Like-Rezeptor-2 (TLR-2) ein wichtiger Rezeptor für die Erkennung von grampositiven Bakterien und deren Zellwandbestandteilen.

Zusätzlich wird in der Leber das LPS-bindende Protein (LBP) gebildet und in die Blutbahn sezerniert. Das LBP erhöht die Affinität des Endotoxins zum CD14-Rezeptor und löst damit eine Signaltransduktion aus, die durch den TLR-4 ver-

mittelt wird. Daraus folgend bindet sich das im Blut befindliche Endotoxin an den Toll-Like/CD14-Rezeptorkomplex und pro-inflammatorische Zytokine werden ausgeschüttet (97). Endothelzellen und glatte Muskelzellen verfügen zwar nicht über membranständige CD14-Rezeptoren, können jedoch über einen Komplex aus löslichem CD14 und Endotoxin aktiviert werden. Das lösliche CD14 kommt in Konzentrationen von 5 – 10 µl/ml in zwei verschiedenen Formen im Blut vor (59) und steigt im Rahmen einer Entzündungsreaktion stark an. Es können so Konzentrationen von 200 µl/ml im Blut erreicht werden.



**Abbildung 6:** Entzündungskaskade und Entzündungsmediatoren bei der Pathogenese des septischen Schocks (9).

### 3.4.2 Wirkungen auf den Organismus

Die Folgen dieser Prozesse auf das Gefäßsystem sind Vasodilatation, Koagulation und eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität mit Zellaktivierung. Hierbei entsteht mit einer gewissen zeitlichen Latenz im Gegensatz zum hämorrhagischen oder kardiogenen Schock ein distributiver Schock. Dies bedeutet, dass die verminderte Gewebperfusion nicht auf einer Erniedrigung des Herzzeitvolumens basiert, sondern auf einer Umverteilung des Blutes. Nach Volumengabe ist das Herzzeitvolumen im septischen Schock, im Gegensatz zu anderen Schockformen, typischerweise erhöht (86).

## 3.5 Klinik der Sepsis

Klinisch imponiert die Sepsis in der Frühphase – nach oben beschriebener durchlaufener Kaskade – durch die sepsisbedingte Hypotension, eine warme Rötung der Haut und eine psychomotorische Unruhe des Patienten. Später sind Fieber, Hyperventilation und Tachykardie zu beobachten. Die Phase, die sich durch Tachykardie, Hypotension und ein erhöhtes Herzzeitvolumen (86) auszeichnet, nennt man „hyperdynamische Phase“. In der darauf folgenden Phase sind Blutdruck und Herzzeitvolumen bei persistierend erhöhter Herzfrequenz erniedrigt. Man spricht hierbei von der „hypodynamischen Phase“. Die genannten Stadien einer Sepsis müssen nicht in dieser Reihenfolge ablaufen, sondern es können verschiedene Abläufe beobachtet werden. Durch eine verminderte Perfusion in Folge einer Erniedrigung des peripheren und pulmonalen Gefäßwiderstandes kommt es im Laufe des Krankheitsbildes zu einem Multiorganversagen (MODS), von dem Lungen, Nieren, Herz und das Zentralnervensystem betroffen sein können. Im zeitlichen Verlauf der Sepsis tritt die respiratorische Insuffizienz frühzeitig auf und führt aufgrund der häufig raschen Verschlechterung der Situation in etwa 85% der Fälle zur Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung. Zwischen 25% und 42% der Sepsispatienten erfüllen die Kriterien eines ARDS (8, 47).

Ebenfalls frühzeitig treten die Symptome eines Schocks auf. Die fortschreitende Mangel durchblutung der Peripherie entsteht aufgrund einer herabgesetzten kontraktiven Herzfunktion, eines erhöhten Füllungsdruckes durch eine gestörte Ventrikelrelaxation (65, 70) und einer Vasodilatation. Dieses Geschehen führt zu einer Laktatazidose und zu einer Schädigung der Gewebe.

Man kann davon ausgehen, dass die Wahrscheinlichkeit der Mortalität eines betroffenen Patienten mit der Progredienz des Organversagens korreliert. Hebert beschrieb 1993 (29), dass das Risiko an einer Sepsis zu versterben mit jedem zusätzlichen Organversagen zum bestehenden stark ansteigt. Dieses Risiko beträgt im Durchschnitt 15 – 20% pro Verlust einer Organfunktion (29).

### **3.6 Therapie der Sepsis**

Die Therapieansätze einer Sepsis bestehen aus einer kausalen, einer supportiven und einer adjunktiven Therapie.

#### *3.6.1 Kausale Therapie*

Eine vollständige Fokussanierung ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Eine Fokussanierung kann eine oder mehrere der folgenden chirurgischen Maßnahmen beinhalten: Entfernung von Implantaten, Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen, Wundöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie sowie eine operative Behandlung von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie. In jedem Fall muss eine enge Zusammenarbeit des Intensivmediziners mit dem Chirurgen erfolgen (15, 33).

Die antibiotische Therapie ist beim septischen Geschehen unerlässlich, obwohl sie alleine jedoch nicht genügt, um zur Ausheilung zu führen. Aufgrund der antibiotischen Wirkung der Medikamente ist es sogar möglich, dass mehr bakteri-

elle Zerfallsprodukte entstehen und gestreut werden, und das Krankheitsbild so eine deutliche Progredienz erfährt (82, 95), was einer paradoxen Antibiotikawirkung gleichkommt (Herxheimer Reaktion). Es konnte aber in der Vergangenheit auch gezeigt werden, dass eine Senkung der Komplikationsrate sowie eine verminderte Mortalität der Sepsis durch eine frühzeitige Antibiotikatherapie möglich ist (24, 69). Der verursachende Erreger ist bei Beginn der Therapie meistens noch nicht bekannt, dennoch ist es wichtig noch vor Erhalt des Antibiogramms eine Antibiotikatherapie einzuleiten. Diese sollte zunächst breit gefächert sein und kann nachträglich noch modifiziert werden, um eine möglichst hohe Wirksamkeit zu besitzen. Das gewählte Antibiotikaregime sollte alle 48-72 Stunden anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu evaluiert werden, um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen, die Toxizität und die Kosten zu verringern. Die Dauer der Antibiotikatherapie richtet sich nach der klinischen Reaktion, sollte aber im Allgemeinen 7-10 Tage nicht übersteigen.

### *3.6.2 Supportive Therapie*

Zur supportiven Therapie gehören die hämodynamische Stabilisierung und die Beatmung des Patienten. Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist das Erreichen eines adäquaten zellulären Sauerstoffangebotes unmittelbar nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks. Eine Volumensubstitution ist die erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung. Bei Patienten mit vermuteter Hypovolämie sollten 500-1000 ml Kristalloide oder 300-500 ml Kolloide über 30 Minuten verabreicht werden. Eine Wiederholung der Volumengabe richtet sich nach Wirkung (Anstieg von Blutdruck und Diurese) und Toleranz (Hinweis auf intravasale Hypervolämie) (18). Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist unverzüglich eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung  $>70\%$  anzustreben. Um dieses zu erreichen ist die Gabe von Volumen, Erythrozyten und Dobutamin sinnvoll (75). Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes Herzzeitvolumen, so ist Dobutamin das Katecholamin der Wahl (52). Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, einen adäquaten arteriellen Mitteldruck ( $>65$  mmHg) zu erzielen, bzw. die Or-

ganperfusion aufrecht zu erhalten, sollten vasopressorische Katecholamine zur Anwendung kommen. Hierbei wird der Einsatz von Noradrenalin als Substanz der ersten Wahl empfohlen (52, 46). Vasopressin kann den arteriellen Blutdruck suffizient steigern, führt aber zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens und einer Umverteilung regionaler Blutflüsse.

Die Entscheidung zur Intubation und Beatmung sollte bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock großzügig gestellt werden. Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe (Atemfrequenz  $>35$ ), muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur), eingeschränkte Vigilanz und ein Sättigungsabfall  $\leq 90\%$  trotz Sauerstoffinsufflation.

### *3.6.3 Adjunktive Therapie*

Unter einer adjunktiven Therapie versteht man eine Behandlung gemeinsam mit und zusätzlich zur Standardtherapie. Bezüglich der schweren Sepsis und des septischen Schocks wird hier von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft bei Patienten, die trotz ausreichender Volumentherapie Vasopressoren erhalten, um einen adäquaten Blutdruck aufrecht zu erhalten, der Einsatz von niedrigdosiertem Hydrokortison empfohlen (4).

Des Weiteren wurden bei Patienten mit einer Sepsis niedrige Werte des Proteins C beobachtet und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (99). In einer multizentrischen Studie wurde bei 1690 Patienten mit einer schweren Sepsis oder septischem Schock Drotrecogin alfa, ein rekombinantes humanes aktiviertes Protein C, erprobt. Dieses wurde innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Organdysfunktion verabreicht. Der Einsatz dieser Substanz führte zu einer statistisch signifikanten Senkung der 28-Tage-Gesamtletalität. Allerdings kann aktiviertes Drotrecogin alfa ein bestehendes Blutungsrisiko erhöhen (7).

Zusätzlich kann eine intensivierete Insulintherapie bei dieser Patientenklientel durchgeführt werden. Die günstigen Auswirkungen einer kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie zur Herstellung einer Normoglykämie (80-110 mg/dl;

4,4-6,1 mmol/l) ist derzeit bei postoperativen vorwiegend kardiochirurgischen beatmeten Intensivpatienten gesichert (92). Es liegen jedoch keine Daten zur Effektivität dieser Maßnahme bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock vor.

### **3.7 Stickstoffmonoxid**

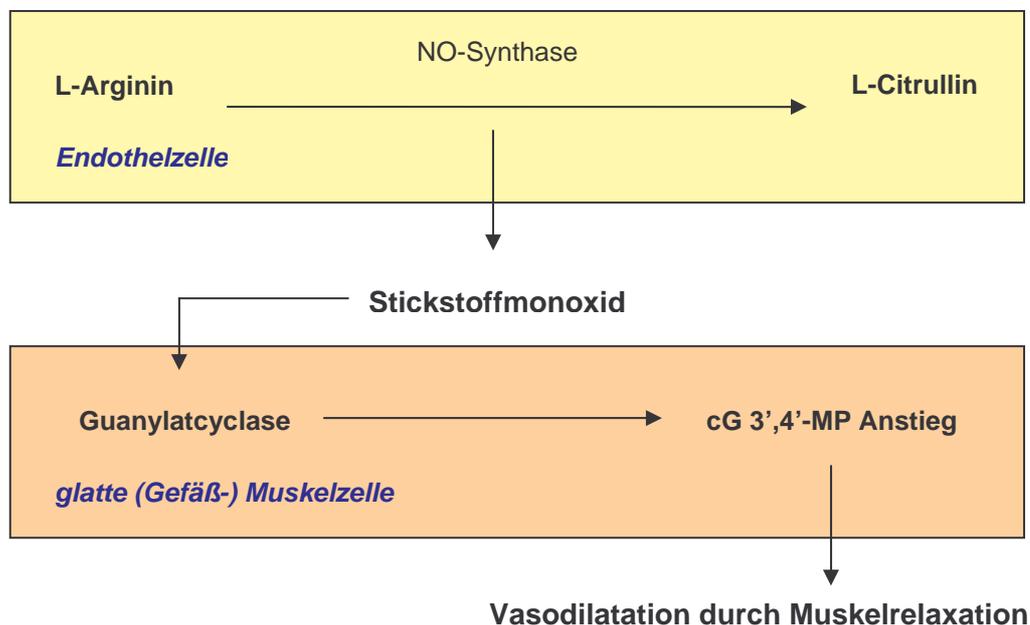
#### *3.7.1 Entdeckung*

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde bei Untersuchungen herausgefunden, dass Säugetiere, also auch der Mensch, deutlich mehr Nitrat ausscheiden als durch Nahrung aufnehmen. Dies konnte man sich zunächst nicht erklären, bis einige Jahrzehnte später der Beleg dafür erbracht wurde, dass Stickstoffmonoxid von durch Zytokinen aktivierten Makrophagen aus der Aminosäure L-Arginin synthetisiert wird. L-Arginin liefert hierbei das notwendige Stickstoff-Atom und wird bei dieser Reaktion zu L-Citrullin. Diese Reaktion lässt sich in vivo induzieren. Stuehr und Mitarbeiter verabreichten Mäusen unter anderem bakterielles Lipopolysaccharid und beobachteten einen starken Anstieg der Blut-Nitrat-Konzentration sowie eine erhöhte Ausscheidung von Nitrat mit dem Urin (85). Diese Nitrite und Nitrate sind die Endprodukte des Stickstoffmonoxid-Stoffwechsels, Stickstoffmonoxid hingegen ist das labile Primärprodukt.

Etwa im gleichen Zeitraum dieser Entdeckungen beobachteten Furchgott et al. eine Substanz im Organismus, die in der Lage ist, zu einer Vasodilation des Gefäßsystems zu führen (25, 26). Hierbei handelte es sich, nach Stimulierung mit Acetylcholin, um eine vom Gefäßendothel synthetisierte ebenfalls labile Substanz, die im Weiteren wegen ihrer Eigenschaften „Endothelium Derived Relaxing Factor“ (EDRF) genannt wurde. In den folgenden Jahren wurde durch biologische und chemische Untersuchungen herausgefunden, dass es sich beim EDRF um Stickstoffmonoxid handelt (25, 26). Da Stickstoffmonoxid ein potenter Vasodilatator ist, spielt es eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Hypotension im septischen Schock (53).

### 3.7.2 Synthese und Wirkmechanismus

Stickstoffmonoxid wird im Organismus von den Stickstoffmonoxid-Synthasen synthetisiert. Von diesen Enzymen existieren drei Formen: zwei konstitutionelle Formen (cNOS: eNOS und nNOS) und eine induzierbare Form (iNOS). Die neuronale NO-Synthase (nNOS) kommt vor allem in Nervenzellen vor und ist dort beteiligt an Vorgängen wie Neurotransmissionen und Zellkommunikationen. Die zweite konstitutionelle NO-Synthase (eNOS) befindet sich in vielen Zellen, unter anderem im Gefäß-Endothelium, und ist vorrangig an der lokalen Regulation des Blutflusses beteiligt (55). In der Sepsis stimulieren inflammatorische Mediatoren die induzierbare Form der Stickstoffmonoxid-Synthase, woraus eine gesteigerte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) resultiert. Morris beschrieb 1994, dass das bakterielle Endotoxin außerdem auch in der Lage ist, direkt die Stickstoffmonoxid-Synthase zu aktivieren (58).



**Abbildung 7:** Synthese und Wirkung von Stickstoffmonoxid; modifiziert nach Meyer et al (53).

Unter physiologischen Bedingungen wird Stickstoffmonoxid von der konstitutiven NO-Synthase (cNOS) synthetisiert. Stickstoffmonoxid diffundiert von der Endothelzelle zur glatten (Gefäß-)Muskelzelle und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase, die wiederum das intrazelluläre Cyclo-Guanosin 3',4'-Monophosphat ansteigen lässt. Dies führt zur Relaxation der glatten Muskulatur und somit auch zur Vasodilatation des Gefäßsystems (53; Abbildung 7).

Die induzierbare Form der NO-Synthase kommt bei gesunden Säugetieren nicht vor, ihre Synthese kann jedoch durch Stimulierung mittels Endotoxin und mehreren Zytokinen induziert werden. Diese Form der NO-Synthase ist in der Lage, über einen langen Zeitraum große Mengen von Stickstoffmonoxid zu produzieren (55). Stickstoffmonoxid wird mit der pathologischen Vasodilatation und der verminderten Wirkung vasopressiver Substanzen in der Sepsis in Zusammenhang gebracht (53).

Des Weiteren werden im septischen Schock Kalium-Kanäle aktiviert, die sich in den Gefäßwänden befinden und durch Adenosin 5'-Triphosphat (ATP) gesteuert werden (38). Dadurch kommt es zu einer Hyperpolarisation der glatten Gefäßmuskulatur und zur Reduktion des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms durch spannungsgesteuerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle. Die Aktivierung von  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -Kanälen führt zur Relaxation der glatten Muskulatur und steuert so zur Vasodilatation im septischen Schock bei.

## **3.8 Vasopressin**

### *3.8.1 Katecholamine und Vasopressin in der Sepsis*

Im septischen Schock ist die Wirkung vasokonstriktiver Katecholamine, wie Adrenalin und Noradrenalin, meistens vermindert. Beim Gesunden jedoch führt die Katecholaminwirkung zu einer Steigerung des Blutdruckes durch Vasokonstriktion, Steigerung der Herzfrequenz und durch eine positiv inotrope Wirkung am Herzen. Der Effekt einer verminderten vasokonstriktiven Wirkung dieser Substanzen findet sich außer im septischen Schock ebenso in anderen hypotonen

Kreislaufsituationen, wie in der Spätphase des hämorrhagischen Schocks (51, 53). Hierbei hat sich gezeigt, dass die verringerte Gefäßreaktion auf Katecholamine von einer exzessiven Stickstoffmonoxid-Freisetzung verursacht wird (53, 89), die im Folgenden zu einer starken Hypotension führt.

Da viele Todesfälle septischer Patienten aus der persistierenden, weitgehend therapieresistenten Hypotonie resultieren, ist es von essenzieller Wichtigkeit, eine effektive vasokonstriktive Therapie für eine Katecholamin-resistente Hypotension zu finden. In den letzten Jahren wurde im hämorrhagischen Schock ein unverändertes Ansprechen von Gefäßen auf Vasopressin demonstriert. Nach Vasopressin-Gabe konnte in diesen Fällen eine erfolgreiche Vasokonstriktion beobachtet werden (67). Folglich besteht die Möglichkeit, dass die vaso-  
konstriktive Wirkung von Vasopressin in der hyperdynamen Endotoxinämie ebenfalls besteht. Kleindimensionierte Studien, bei denen Vasopressin bei Patienten mit einem septischen Schock angewendet wurde, versprechen einen vasokonstriktiven Effekt, der sich in der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdruckes manifestierte (36, 44). Die Serum-Konzentrationen von Vasopressin sind aufgrund der barorezeptorvermittelten Hormonfreisetzung im Schock physiologischerweise erhöht. Der normale endogene Vasopressinspiegel beträgt etwa 1-3 pg/ml und steigt in einem Schockzustand wie z. B. der kardiopulmonalen Reanimation auf ca. 50-200 pg/ml an (20). Landry et al. stellten bei Patienten im vasodilatatorischen septischen Schock allerdings signifikant niedrigere Vasopressin-Plasma-Konzentrationen fest als bei Patienten im kardiogenen Schock (36). Aufgrund der bisher vorliegenden Befunde wird ein kausaler Zusammenhang zwischen erniedrigten Vasopressin-Serum-Konzentrationen und dem vasodilatatorischen Schock vermutet. Das Vasopressin-Defizit im Vergleich zu den Gesunden steuerte bei diesen Patienten zur Ausbildung einer Hypotonie bei (37). Es wurde gezeigt, dass Vasopressin sowohl die  $K_{ATP}$ -Kanäle (93) als auch die durch Stickstoffmonoxid induzierte Vermehrung von Cyclo-Guanosin 3',4'-Monophosphat inhibiert (88). Vorausgesetzt, dass sowohl die gesteigerte Stickstoffmonoxid-Produktion als auch die Aktivierung der  $K_{ATP}$ -Kanäle (38) zur Vasodilatation im septischen Schock führen, könnte Vasopres-

sin durch diese Mechanismen sogar im Katecholamin-resistenten septischen Schock als Vasopressor fungieren und somit eine effektive Therapie ermöglichen.

### 3.8.2 *Synthese und Wirkung*

Vasopressin ist ein endogenes Peptidhormon, welches im Hypothalamus synthetisiert wird. Von dort aus gelangt es über den Tractus supraopticohypophysialis in die Neurohypophyse und wird von da aus bei Bedarf in den Blutkreislauf abgegeben. Obwohl Vasopressin durch eine Erhöhung von cyclischem Adenosin 3',5'-Monophosphat eine Vasodilatation an glatter Muskulatur über V2-Rezeptoren bewirkt, hat es einen sehr viel stärkeren Effekt auf V1-Rezeptoren. V1-Rezeptoren sind an die Phospholipase C gekoppelt und erhöhen die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration. Durch die Aktivierung von V1-Rezeptoren kommt es zur Kontraktion der glatten Muskulatur (39) und somit zur Gefäßkonstriktion. Die Folgen sind eine Steigerung des Blutdruckes und auch eine Erhöhung des intravasalen Volumens durch eine vermehrte tubuläre Rückresorption in der Niere.

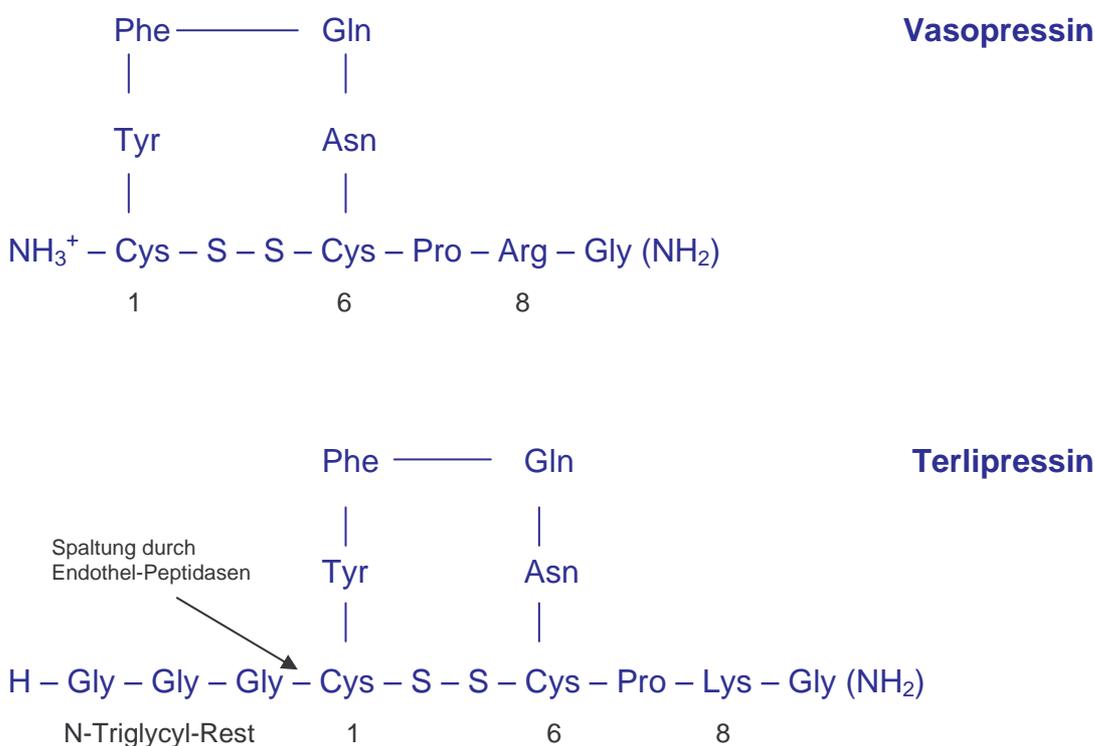
Vasopressin wird in der klinischen Praxis erfolgreich zur Therapie ösophagealer Blutungen eingesetzt, da es zum einen den Pfortaderdruck senkt und zum anderen den Pfortaderblutdurchfluss reduziert.

## 3.9 Terlipressin

In dieser vorliegenden Studie verwendeten wir Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin), das synthetische Analogon zu Vasopressin (Abbildung 8). Dieses wird auf breiter Ebene in der klinischen Praxis angewendet, da in vielen Ländern Europas Vasopressin nicht zur Verfügung steht. Terlipressin wird ebenfalls zur Therapie von Ösophagusvarizen-Blutungen, z. B. bei Kollateralkreisbildungen bei der Leberzirrhose, eingesetzt (61). Terlipressin fungiert dabei als chemisches Depot zur Speicherung von Lysin-Vasopressin. Es hat ähnliche

pharmakologische Eigenschaften wie Vasopressin, verhält sich aber etwas anders in der Pharmakokinetik. So beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Vasopressin sechs Minuten, aber die Halbwertszeit von Terlipressin 50 Minuten (60). Des Weiteren ist es möglich, Terlipressin als intermittierenden Bolus zu verabreichen.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die vasokonstriktiven Eigenschaften des synthetisch hergestellten Vasopressin Analogons Terlipressin bei gesunden und bei hyperdynamen endotoxämischen Schafen. Da Vasopressin die vasokonstriktive Aktivität anderer vasoaktiver Medikamente beeinflussen könnte (28), untersuchten wir ebenfalls den hämodynamischen Effekt des Katecholamins Noradrenalin nach der Applikation von Terlipressin.



**Abbildung 8:** Strukturformeln von Vasopressin und Terlipressin. Lysin ersetzt bei Terlipressin Arginin an der Position 8. Der N-Triglycyl-Rest wird von Endothel-Peptidasen unter Freisetzung des aktiven Lysin-Vasopressin gespalten. Arg = Arginin, Asn = Asparagin, Cys = Cystein, Gln = Glutamin, Gly = Glycin, Phe = Phenylalanin, Pro = Prolin, Tyr = Tyrosin (34).

## 4 Zielsetzung

Wie in der Einleitung schon ausführlich beschrieben, ist in den vergangenen Jahren eine signifikante Steigerung der Sepsis, des septischen Schocks und somit auch der Mortalitätsraten dieses Krankheitsbildes zu verzeichnen. So ist der septische Schock inzwischen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland geworden. Pro Jahr sterben hierzulande 59.344 Menschen an einer Sepsis (16; Abbildung 4).

Die klinische Bedeutung der Sepsis ist vor allem Intensivmedizinern seit langem bekannt, jedoch ist es bisher noch nicht gelungen, eine optimale Therapie zu finden. Trotz einer ganzen Reihe von Forschungsergebnissen aus den letzten Jahren konnte bislang noch kein großer Fortschritt in der Bekämpfung des septischen Schocks erreicht werden. Dies ist der Grund dafür, dass es nach wie vor kontroverse Diskussionen über Pathophysiologie, diagnostische und besonders therapeutische Aspekte des septischen Schocks gibt.

Mit der vorliegenden Dissertation setzen wir uns das Ziel, die Wirkung von Terlipressin auf die Hämodynamik in der Sepsis, im Vergleich zum Gesunden, zu untersuchen. Dies geschah im Hinblick auf eine erhoffte Verbesserung der hämodynamischen Situation in der Sepsis. Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, führt besonders häufig die Katecholamin-resistente Hypotension im septischen Schock zum Tod des Patienten. Da Katecholamine in den meisten Fällen alleine nicht eine Stabilisierung der Herz-Kreislaufsituation bewirken können, mussten wir einen anderen Weg suchen, um eine Steigerung des Gefäßtonus im septischen Schock zu erreichen. Aus diesem Grund wollten wir ein Modell entwickeln, mit dem am wachen, spontan atmenden Versuchstier eine wirkungsvollere vasokonstriktive Therapie erzielt werden kann. Wir verwendeten hierzu Terlipressin, das synthetische Analogon des endogenen Peptidhormons Vasopressin, da es in vielen Ländern Europas das einzig verfügbare Vasopressin-Analogon ist. Darüber hinaus konnte bei früheren Studien bereits

nachgewiesen werden, dass Terlipressin in der Lage ist, beim hämorrhagischen Schock zu einer suffizienten Vasokonstriktion zu führen (67). Der arterielle Blutdruck konnte hierbei aufrecht gehalten werden.

Wir führten aus diesen Gründen die vorliegende Studie unter Maßgabe der folgenden Fragestellungen durch:

1. Ist Terlipressin in der Lage, in der Katecholamin-resistenten Hypotension in der Sepsis, zu einer deutlichen Gefäßkonstriktion mit Erhöhung des peripheren Widerstandes zu führen und somit zu einer Stabilisierung des Kreislaufes beizutragen?
2. Ist Terlipressin des Weiteren dazu fähig, die verminderte Katecholamin-Wirkung auf das Gefäßsystem in der Sepsis im Sinne einer Verminderung der Hyposensitivität zu erhöhen?

Diese Fragestellungen wurden in der Vergangenheit in dieser Form noch nicht bearbeitet und konnten somit auch noch nicht geklärt werden. Die bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien hatten in den meisten Fällen einen anderen Ansatz. Hier wurde unter ansonsten vergleichbaren Bedingungen versucht die Stickstoffmonoxid-Synthese durch NO-Synthese-Inhibitoren zu unterdrücken und somit einen gesteigerten Vasotonus in der Endotoxinämie zu erhalten. Unsere Arbeit hatte das Ziel eine suffiziente Vasokonstriktion durch die Gabe vasoaktiver Substanzen in der experimentellen Sepsis zu erreichen.

Sollte sich die im Folgenden experimentell induzierte Sepsis durch die Verabreichung von Terlipressin positiv verändern lassen, so besteht die Möglichkeit, dass eine Terlipressin-Therapie auch dem septischen Patienten helfen könnte. Allerdings müsste auch bei Erfolg versprechenden Ergebnissen eine weitergehende Forschung stattfinden, die sich unter anderem mit den Dosierungen, Therapiezeiträumen und eventuell der Kombination mit anderen Arzneimitteln beschäftigt. Des Weiteren wäre es von Wichtigkeit die Risiken und die neben-

wirkungsgeprägten Grenzen einer solchen Therapie genauer zu untersuchen. Auch müsste geklärt werden, in welchem Stadium einer Sepsis mit der Therapie begonnen werden sollte, da die verschiedenen Stadien ohne Therapie kontinuierlich in rascher Folge ablaufen können und dann häufig tödlich enden (31).

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Genehmigung und Durchführung

Die Experimente der vorliegenden Arbeit wurden durch die zuständige Ethik- und Tierschutzkommission geprüft und durch den Regierungspräsidenten der Bezirksregierung Münster am 03.01.2000 genehmigt (Aktenzeichen 23.0835.1.0 (G89/99); s. Anhang). Die Durchführungen fanden unter strenger Beachtung der derzeit geltenden Tierschutzbestimmungen in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) des Universitätsklinikums Münster (damaliger Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. vet. K.-D. Richter) unter Leitung der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster statt.

Das vorliegende Experiment wurde an acht erwachsenen weiblichen Schafen durchgeführt, die über die ganze Zeit chronisch instrumentiert waren. Diese Tiere wurden während der gesamten Dauer in speziellen Käfigen mit freiem Zugang zu Wasser und Futter gehalten. Sie zeigten im Laufe des Experimentes keinerlei Anzeichen für Schmerzen und atmeten spontan Raumluft. Die hyperdynamische Sepsis wurde durch eine kontinuierliche Infusion mit dem Salmonella typhosa-Endotoxin induziert und aufrechterhalten. Aufgrund eines Lungenödems starben während der Durchführung der Studie zwei Tiere. Die Daten dieser Tiere wurden von der anschließenden Analyse ausgeschlossen, so dass die Daten von sechs Schafen in die anschließenden Auswertungen eingingen. Diese Tiere hatten ein Körpergewicht von  $39,3 \text{ kg} \pm 1,9 \text{ kg}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die im weiteren Text aufgeführten n-Werte beziehen sich auf die Tiere, die das Experiment vollständig überlebt haben.

Vor Beginn des Experimentes, d. h. schon vor der Instrumentierung, vergewisserten wir uns durch Messung der Körpertemperatur und durch Beobachten des Verhaltens des jeweiligen Tieres, dass es in einem gesundem Zustand war und

nicht schon einen Infekt hatte. Dies hätte sonst im Folgenden zu Verfälschungen der Ergebnisse führen können.

## **5.2 Instrumentierung der Versuchstiere**

Bei allen Tieren erfolgte eine chronische Instrumentierung, bei der jeweils unter Sedierung mit Ketamin und Propofol ein Pulmonalarterienkatheter gelegt und ein arterieller Katheter in die A. femoralis implantiert wurde. Anschließend wurde den Tieren ausreichend Zeit gewährt, um sich zu erholen, und um sicher zu gehen, dass alle Wunden infektionsfrei abgeheilt waren. Außerdem sollten die Tiere ohne Medikation schmerzfrei sein. Die Erholungsphase nach diesem operativen Eingriff betrug mindestens 24 Stunden, in einigen Fällen auch bis zu 48 Stunden. Zur Infektionsvermeidung führten wir sämtliche Schritte der Instrumentierung in steriler Arbeitsweise durch.

### *5.2.1 Vorbereitungen*

Am Tag vor der Operation wurde den Schafen das Futter entzogen, wobei aber weiterhin Zugang zum Wasser bestand. Zu Beginn der Operation erhielt das gesunde Versuchstier eine intramuskuläre Injektion Ketamin (10-15 mg/kg Ketanest® 50, Parke-Davis GmbH Berlin, Freiburg i. Br., Deutschland). Während wir auf den endgültigen Eintritt der Wirkung warteten, ermittelten wir das genaue Gewicht des jeweiligen Tieres mit einer geeichten Waage. Danach wurde das Tier in Rückenlage auf dem OP-Tisch gelagert und fixiert.

Anschließend erfolgte die Präparation der im weiteren Verlauf benötigten Gefäßkatheter. Hierbei wurden an den verschiedenen Schenkeln des Pulmonalarterienkatheters Dreiwegehähne zur späteren Konektion an den Druckwandler angebracht und die Schenkel jeweils mit isotoner Natriumchloridlösung durchgespült. Dies diente der Entfernung der Luft aus dem System sowie der Prüfung der Durchgängigkeit der Lumen. Außerdem testeten wir die einwandfreie Funktion des Wedge-Ballons durch mehrmaliges Betätigen. Danach legten wir uns

den arteriellen Katheter mit dem nötigen Zubehör so zurecht, dass bei der Implantation auf alle Teile ein schneller und sicherer Zugriff möglich war, ohne einzelne Teile durch schnelle Bewegungen zu verschieben und so unsteril zu machen.

### *5.2.2 Implantation der Katheter*

Die Tiere wurden dann an den Stellen, an denen die Katheter eingebracht werden sollten, zunächst rasiert, gereinigt und anschließend gründlich mit Betaisodona® desinfiziert. Dann wurden die jeweiligen Körperpartien mit üblichen sterilen Lochtüchern abgedeckt.

Zur Implantation des Pulmonalarterienkatheters wurde im ersten Arbeitsschritt die rechte V. jugularis manuell gestaut und mit Hilfe einer Punktionskanüle punktiert. Zum erleichterten Einbringen einer Einführungsschleuse (8,5 Fr. Catheter Introducer Set; pvb Medizintechnik GmbH, Kirchseeon, Deutschland) erweiterten wir die Punktionsstelle per Stichinzision mithilfe eines Skalpells. Die Einführungsschleuse wurde dann zur Sicherung ihrer Position durch eine doppelte Naht fixiert. Danach wurde unter kontinuierlicher Druckableitung der Pulmonalarterienkatheter (7,5 Fr Edwards Swan Ganz, Edwards Critical Care Division, Irvine, Kanada) eingeschwenkt und in die pulmonal-arterielle Wedge-Position eingebracht. Nach Einbringen der Katheterspitze in die V. cava superior wurde der Ballon mit ca. 1,5 ml Luft gefüllt. Unter Monitorkontrolle wurde die Katheterspitze dann langsam über den rechten Vorhof durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel und dann durch die Pulmonalklappe in die A. pulmonalis vorgeschoben. Die Druckkurven erlaubten zu jeder Zeit eine zweifelsfreie Lagebestimmung der Katheterspitze. Bei korrekter Lage in der Lungenarterie wurde der Ballon entblockt und eine Ringer-Laktat-Infusion (3ml/kg KG/h) angeschlossen.

Nach Bedarf bekam das Versuchstier während der Instrumentierung zur Aufrechterhaltung der Narkose intravenöse Gaben von Propofol (2mg/kg, Disopri-

van®, Zeneca, Schwetzingen, Deutschland), die wir nun über den Pulmonalkatheter mit einer üblichen Spritze verabreichen konnten.

Im folgenden Arbeitsschritt implantierten wir dem Tier mittels Seldinger-Technik einen Femoralis-Katheter (18-gauge Leader Cath; Vygon GmbH, Aachen, Deutschland) in die linke A. femoralis. Bei Misslingen und deutlicher Hämatombildung komprimierten wir zunächst die Punktionsstelle für mindestens fünf Minuten und punktierten zur Katheter-Implantation die rechte A. femoralis, die im Rahmen der Vorbereitungen ebenfalls gereinigt und desinfiziert worden war. Nach erneuter Hautdesinfektion wurde der Katheter dann in korrekter Lage mit einer Tabaksbeutelnaht an der Einstichstelle, sowie im weiteren Verlauf am Fell, mittels Tubusband fixiert. Bei Bewegungen des Tieres hätte der Katheter sonst diskonnektiert, beschädigt oder angefressen werden können. Dies hätte zur Folge gehabt, dass das Experiment hätte abgebrochen werden und in einem zweiten Anlauf wiederholt werden müssen.

Während der Instrumentierung wurde das Tier zur Infektverhütung antibiotisch mit einem Single-Shot Ceftriaxon (Rocephin®) abgedeckt. Die Gefäßkatheter wurden zur Prophylaxe eines thrombotischen Verschlusses mit einer Heparin-Kochsalz-Lösung (500 I.E. Heparin pro ml NaCl 0,9%) durchgespült. Hierbei konnte zusätzlich auch noch einmal die einwandfreie Funktion der Katheter kontrolliert werden.

### *5.2.3 Haltung der Tiere*

Nach Beendigung der Instrumentierung wurden die Tiere mit freiem Zugang zu Futter und Wasser in speziellen Käfigen gehalten, die ihnen ausreichend Platz für Bewegungen gewährten und ihnen erlaubten zu liegen oder zu stehen. Zusätzlich erhielten sie eine kontinuierliche Ringer-Laktat-Infusion (2ml/kg KG/h), die über die gesamte Versuchsdauer verabreicht wurde. Die Tiere waren während des gesamten Versuchsablaufes wach und atmeten spontan Raumluft, so dass Beatmungen nicht notwendig waren. Der Tag/Nacht-Rhythmus wurde durch jeweils 12-stündige Beleuchtungs- und Dunkelheitsphasen simuliert.

Unter diesen Voraussetzungen erfolgten auch die späteren Messungen der hämodynamischen Werte, jedoch wurden die Tiere zunächst für mindestens 24 Stunden in Ruhe gelassen. Diese Maßnahme sollte stabile hämodynamische Verhältnisse gewährleisten und den Tieren Zeit zur Erholung und Gewöhnung geben. Des Weiteren konnten nach dieser Latenzzeit eventuelle operationsbedingte Infektionen erkannt werden, und das betroffene Tier vom weiteren Versuch ausgeschlossen werden.

### 5.3 Hämodynamisches Monitoring

Nach der oben genannten Erholungszeit von mindestens 24 Stunden wurden die Katheter der Versuchstiere zu Beginn des Experimentes mit Hilfe eines Druckwändlers (DTX<sup>TM</sup> Druckwandler Kit, Ohmeda GmbH, Freiburg, Deutschland) an einen Monitor (Hellige Servomed, Hellige GmbH, Freiburg, Deutschland) angeschlossen. Über dieses System konnten der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der mittlere pulmonal-arterielle Blutdruck (MPAP), der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PCWP) und der zentral-venöse Druck (ZVD) gemessen werden.

Um stets korrekte Messwerte zu erhalten, wurde die Durchlässigkeit der Katheter mit einer kontinuierlichen Natriumchlorid-Heparin-Spülung (NaCl 0,9% und 100 I.E. Heparin) gewährleistet. Zusätzlich erfolgte vor jeder Messung eine intensive Spülung des gesamten Systems.

Das Herz-Zeit-Volumen (HZV) der Tiere wurde mittels der Thermodilutionsmethode gemessen. Dazu verwendeten wir einen Herz-Zeit-Volumen Computer (9520 A cardiac output computer; Edward Lifescience, Irvine, Kanada) und eine nur knapp über dem Gefrierpunkt (2 - 5°C) liegende 0.9% Kochsalzlösung, die wir mindestens dreimal hintereinander als schnellen Bolus in den Thermistor des Pulmonalkatheters injizierten. Aus den drei Messwerten wurde dann der Mittelwert gebildet.

Des Weiteren haben wir zu jedem Messzeitpunkt jeweils eine Probe arterielles und gemischt-venöses Blut mithilfe eines geeigneten Gerätes auf Blutgase untersucht (ABL 520, Radiometer Copenhagen, Copenhagen, Dänemark), sowie die zentrale Temperatur des Tieres gemessen.

Zur Vermeidung von Ergebnisverfälschungen, führten wir sämtliche Messungen am wachen, stehenden und spontan atmenden Tier durch. Sollte sich ein Tier vor einer Messung aus dem Liegen in den Stand erhoben haben, warteten wir zur Beruhigung der Herz-Kreislaufsituation einige Minuten mit der Messung, um unverfälschte Ergebnisse zu bekommen. Sämtliche Arbeitsschritte führten wir mit ruhigen Bewegungen durch, um Stresssituationen zu vermeiden. Weiterhin legten wir Wert darauf, dass es zu keinen Lärmbelastigungen der Tiere kommen konnte, was besonders vor und während der Messungen von großer Wichtigkeit war.

#### **5.4 Experimentelles Protokoll**

Zu Beginn des Experimentes überzeugten wir uns davon, dass das jeweilige Tier die Katheterimplantationen komplikationsfrei überstanden hatte und gesund war. Dazu kontrollierten wir zunächst die zentrale Körpertemperatur, die Herzfrequenz, den Pulmonalarteriendruck und die Leukozytenanzahl der Tiere. Es wurden diejenigen Tiere in die Studie aufgenommen, deren Temperatur in einem Bereich zwischen 38,5°C und 39,6°C lag, deren Herzfrequenz unter 110 Schlägen pro Minute lag, deren Pulmonalarteriendruck nicht mehr als 5 mmHg betrug und deren Leukozytenzahl unter 10.000 Zellen pro Mikroliter war.

Nach der ersten Datenmessung, der Baseline-Messung, verabreichten wir den Tieren einen Bolus von 15 µg/kg KG Terlipressin intravenös. 30 Minuten nach dieser Bolus-Gabe Terlipressin führten wir eine Messung der kardiopulmonalen Daten durch. Danach erhielten die Tiere für 30 Minuten eine kontinuierliche Infusion Noradrenalin (0,3 µg/kg/min). Anschließend erfolgte eine erneute Mes-

sung der kardiopulmonalen Daten. Zusätzlich führten wir zu diesem Zeitpunkt die Messung des Herz-Zeit-Volumens mittels der oben beschriebenen Thermo-dilutionstechnik durch.

Drei Stunden nach der Terlipressin-Gabe verabreichten wir denselben Tieren eine kontinuierliche Infusion des *Salmonella typhosa* Endotoxins (10 ng/kg/min; Sigma chemicals, Deisenhofen, Deutschland) für die nächsten 21 Stunden. Während der ersten 20 Stunden der Endotoxinämie verstarben zwei der Versuchstiere an einem Lungenödem. Diese Daten wurden nicht in die spätere Datenanalyse eingebracht. Bei den übrigen sechs Tieren wurden die hämodynamischen Parameter nach etwa 20 Stunden Endotoxinämie erreicht. Danach gaben wir einen erneuten Bolus Terlipressin von 15 µg/kg. Nach 30 Minuten erhielten die Tiere eine kontinuierliche Infusion Noradrenalin in einer Dosierung von 0,3 µg/kg/min für weitere 30 Minuten. Die kardiopulmonalen Daten wurden jeweils 30 und 60 Minuten nach der Terlipressin-Gabe erhoben. Dadurch, dass wir dieselben Tiere sowohl in gesundem Zustand als auch in der endotoxämischen Phase untersuchten, fungierten sie in dieser Studie als ihre eigene Kontrolle (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Darstellung des Versuchsablaufs.

Nach Beendigung des Experiments und Abschluss der Datensammlung anästhesierten wir alle Tiere mit Propofol in einer Dosierung von 4 mg/kg und töteten sie mit einer letalen Dosis Kaliumchlorid.

## **5.5 Datenanalyse**

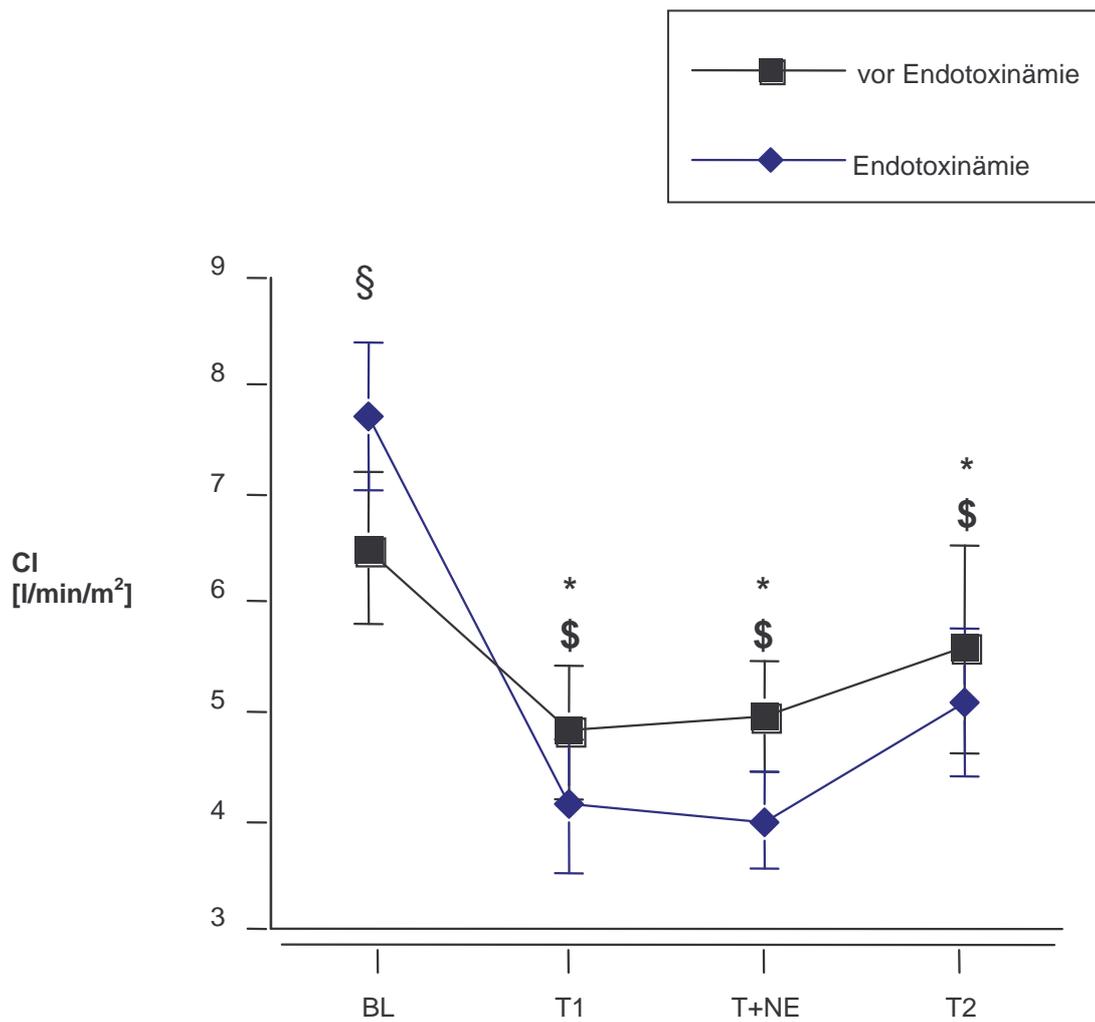
Die Daten dieser Studie werden im Folgenden als Mittelwert  $\pm$  dem Standardfehler vom Mittelwert angegeben. Die statistische Analyse der Daten, die vor und während der Endotoxinämie gemessen wurden, wurde durchgeführt unter Verwendung der one-way-analysis der Varianz, bei wiederholten Messungen gefolgt von einem Student-Newman-Keul-Test für mehrfache Vergleiche. Die statistische Analyse der Differenz zwischen gesunden und endotoxämischen Schafen wurde mit Hilfe des Student's paired-Test ermittelt. Die Unterschiede wurden dann als statistisch signifikant akzeptiert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% war ( $p < 0,05$ ).

## 6 Ergebnisse

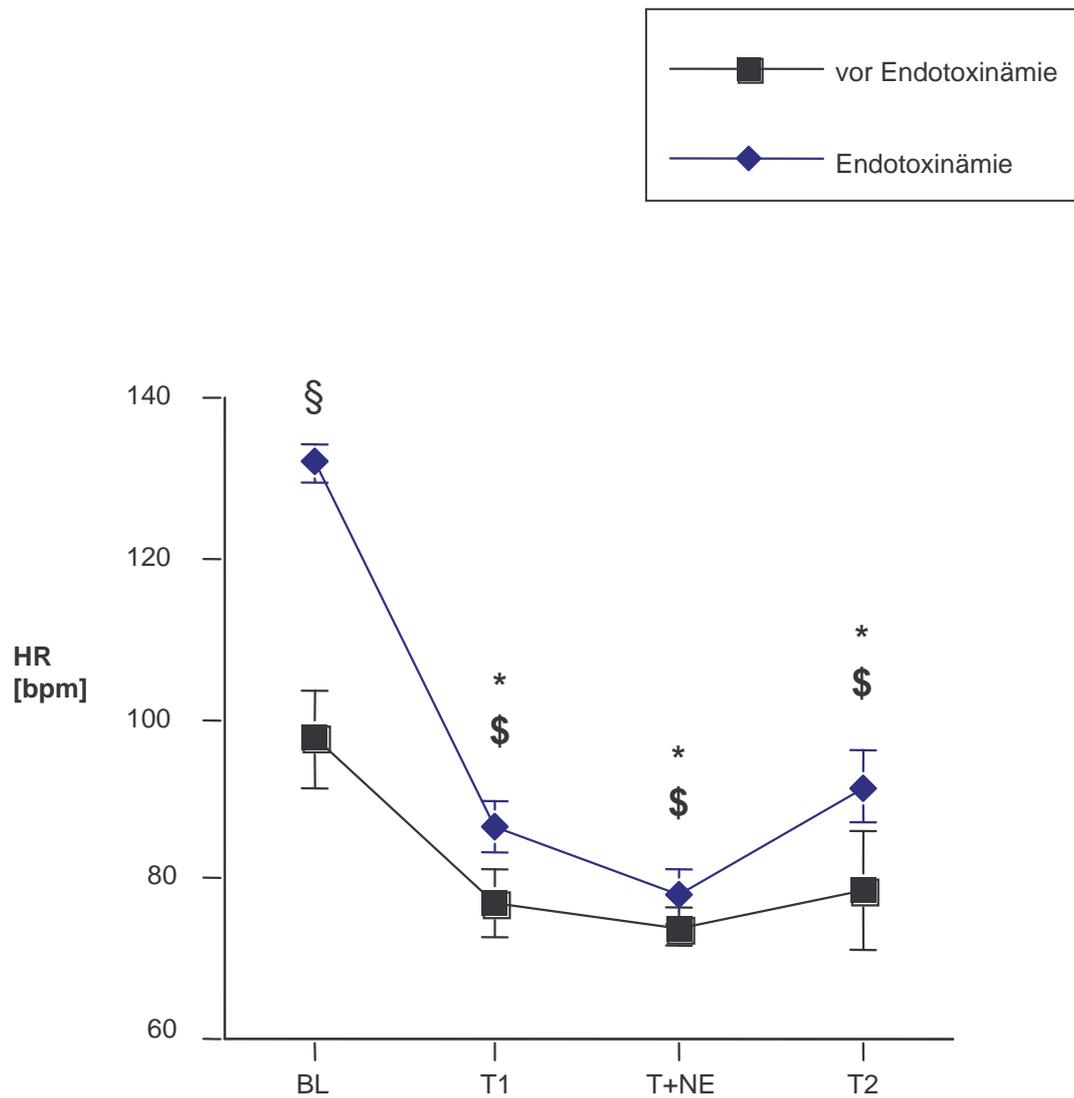
Etwa zwei bis drei Stunden nach Beginn der kontinuierlichen *Salmonella typhosa*-Infusion, waren die ersten Endotoxinwirkungen zu erkennen. Die Schafe zeigten hierbei eine vermehrte Unruhe sowie Husten und Niesen, partiell begleitet von schaumigem Auswurf. Des Weiteren entwickelten alle Tiere eine Tachypnoe, die in eine in- und expiratorische Dyspnoe überging. Teilweise war eine gesteigerte Maulatmung zu beobachten. In den ersten 20 Stunden nach Verabreichung der kontinuierlichen Endotoxin-Infusion verstarben zwei der acht Schafe aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz.

Die übrigen überlebenden sechs Schafe ( $n = 6$ ) bildeten nach 20 Stunden der Endotoxinämie eine hyperdynamische Kreislaufsituation aus: der mittlere arterielle Druck (MAP) und der systemische Gefäß-Widerstandsindex (SVRI) erniedrigten sich signifikant. Der MAP fiel von  $92,8 \pm 2,8$  mmHg auf  $85,8 \pm 4,8$  mmHg (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler), der SVRI sank von  $1115,8 \pm 101,1$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup> auf  $892,1 \pm 104,6$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup> (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Des Weiteren nahmen im Vergleich zum präseptischen Status die Herzfrequenz, der Herzindex, der mittlere pulmonal-arterielle Druck (MPAP) und der pulmonale Gefäß-Widerstandsindex (PVRI) signifikant zu. Die Herzfrequenz stieg von  $91,5 \pm 5,6$  Schlägen pro Minute auf  $132 \pm 2,3$  Schläge pro Minute, der Herzindex erhöhte sich von  $6,6 \pm 0,6$  l/min/m<sup>2</sup> auf  $7,7 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup>. Beim mittleren pulmonal-arteriellen Druck konnte ein Anstieg von  $18,2 \pm 0,7$  mmHg auf  $24,8 \pm 1,1$  mmHg nachgewiesen werden. Der pulmonale Gefäß-Widerstandsindex erreichte im septischen Stadium einen Wert von  $202,8 \pm 38,2$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup>, nachdem der Ausgangswert bei  $116,5 \pm 17,9$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup> lag ( $p < 0,05$ ; Abbildungen 10 bis 15).

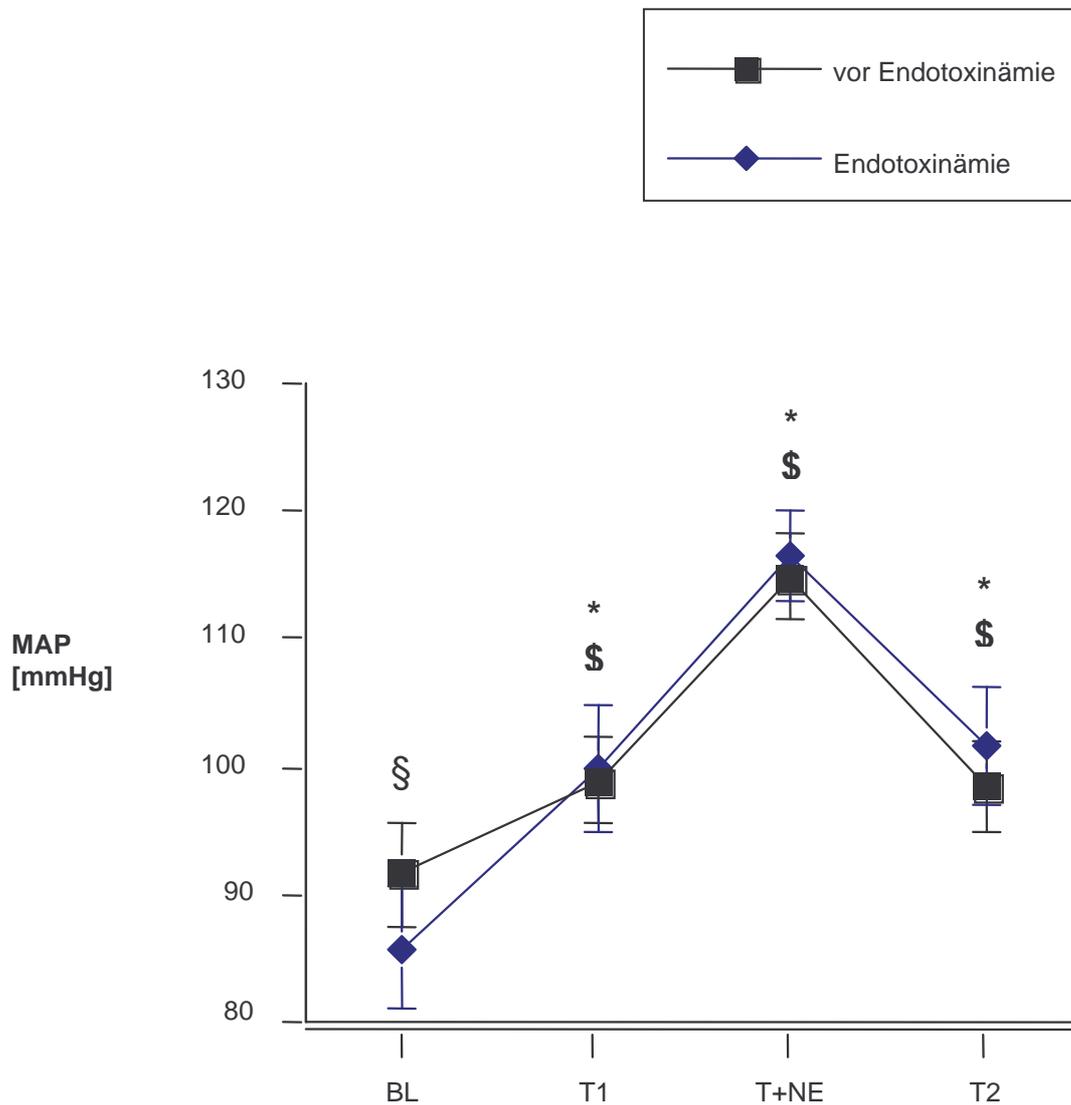
Die Körpertemperatur der Tiere stieg nach der Endotoxin-Infusion von  $39,1 \pm 0,1$  °C auf  $40,6 \pm 0,1$  °C. Der zuletzt genannte Wert blieb im weiteren Verlauf des Experimentes weitgehend konstant.



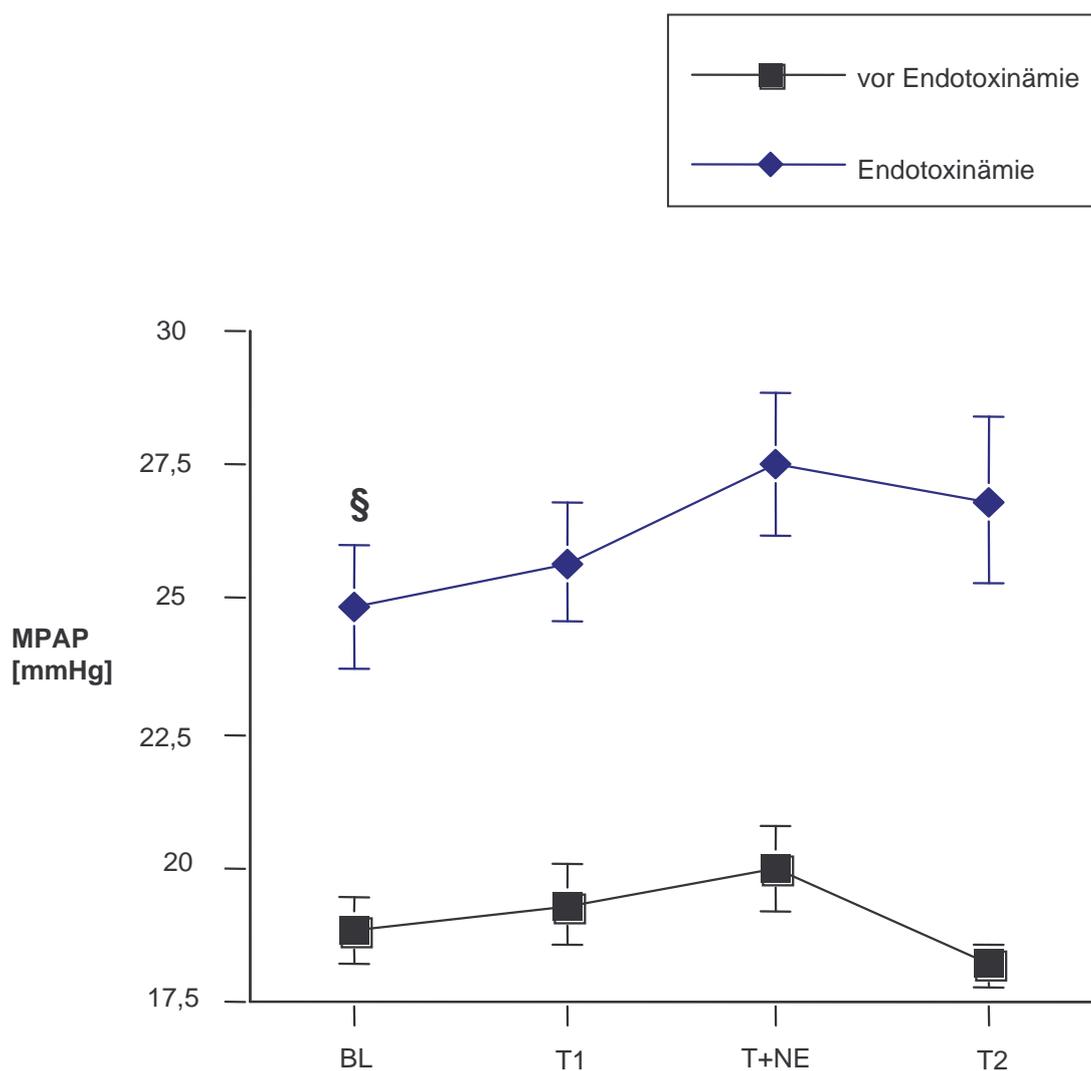
**Abbildung 10:** Herzindex (CI) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen. Quadrate: gesunde Tiere (n=6); Rauten: Tiere nach 20 bis 21 Stunden Endotoxinämie (n=6). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben; §p <0,05 Endotoxinämie versus Kontrolle; \*p <0,05 versus BL in der Endotoxinämie; §p <0,05 versus BL bei den Kontrollen.



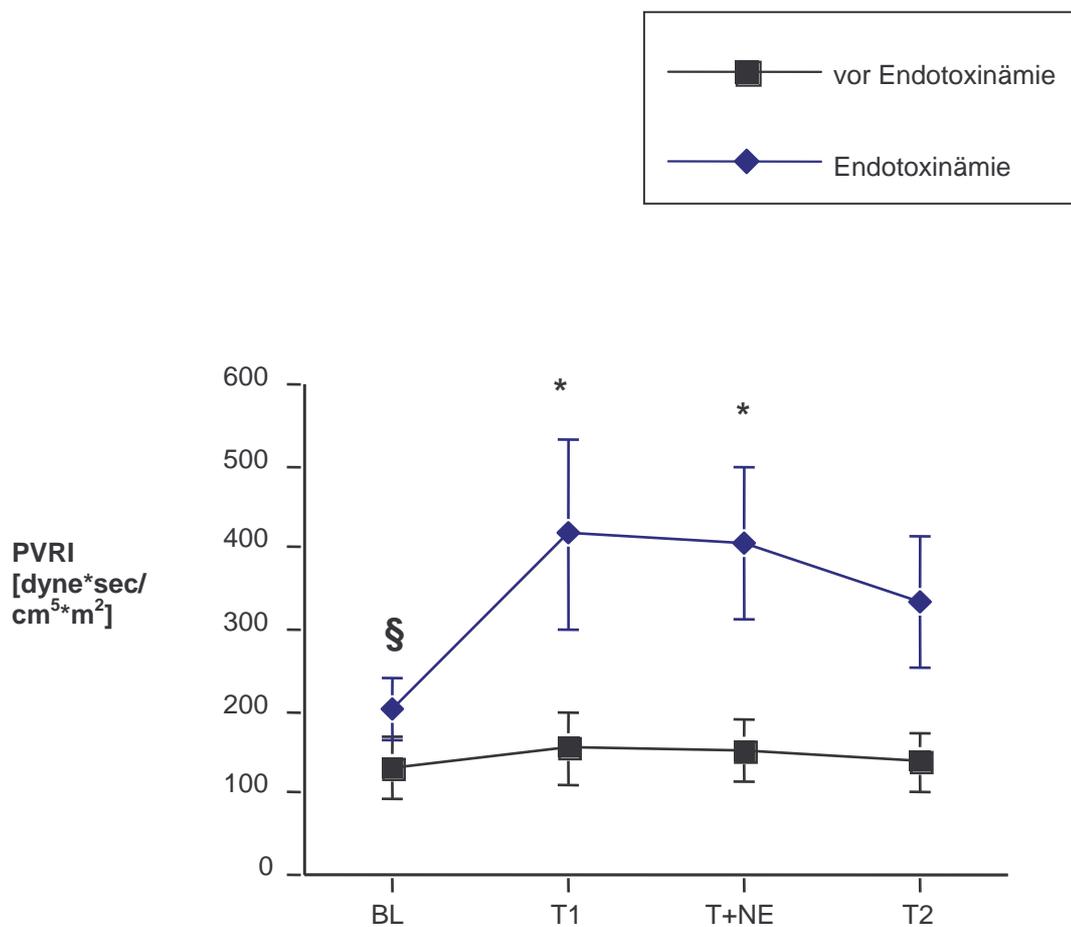
**Abbildung 11:** Herzfrequenz (HR) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen. Quadrate: gesunde Tiere (n=6); Rauten: Tiere nach 20 bis 21 Stunden Endotoxinämie (n=6). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben; § p < 0,05 Endotoxinämie versus Kontrolle; \* p < 0,05 versus BL in der Endotoxinämie; § p < 0,05 versus BL bei den Kontrollen.



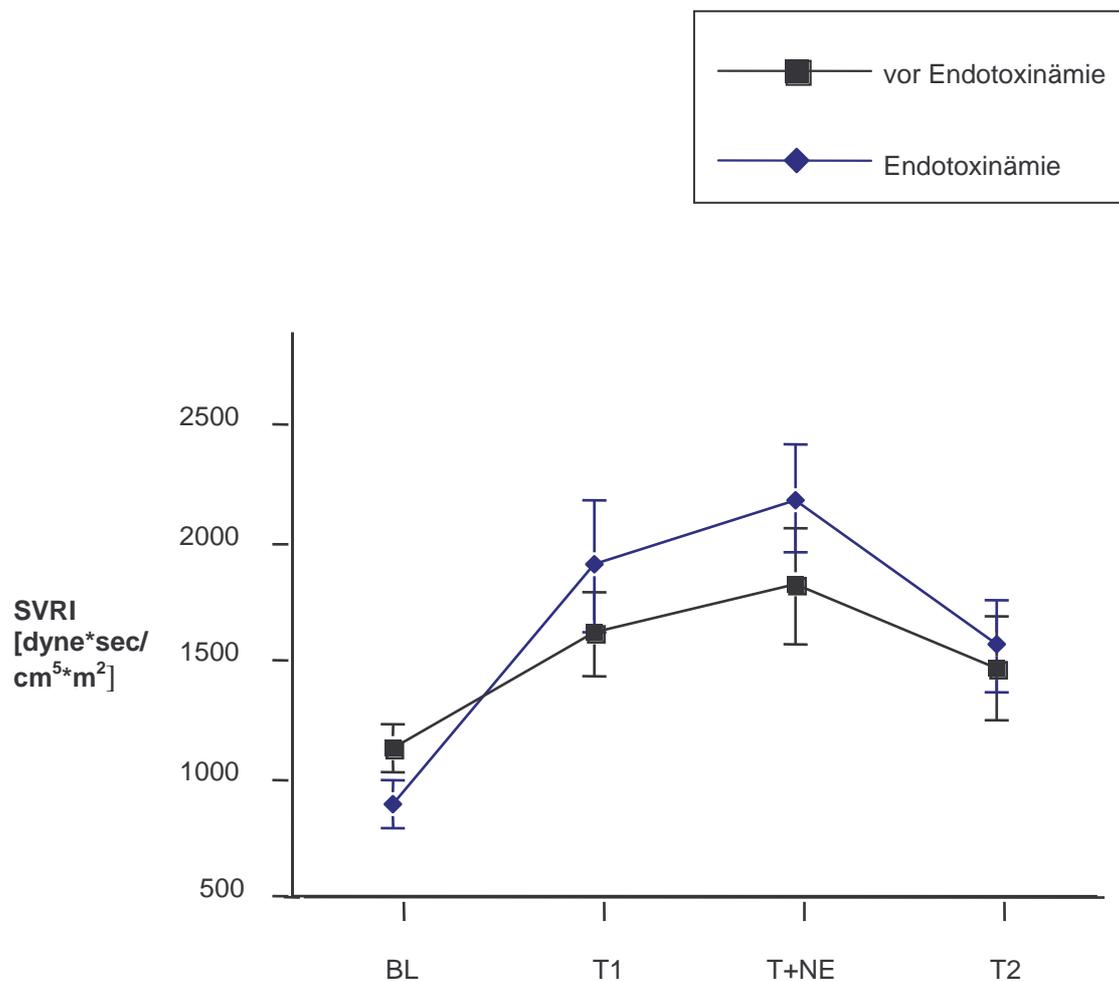
**Abbildung 12:** Mittlerer arterieller Druck (MAP) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen. Quadrate: gesunde Tiere (n=6); Rauten: Tiere nach 20 bis 21 Stunden Endotoxinämie (n=6). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben; §p <0,05 Endotoxinämie versus Kontrolle; \*p <0,05 versus BL in der Endotoxinämie; §p <0,05 versus BL bei den Kontrollen.



**Abbildung 13:** Mittlerer pulmonal-arterieller Druck (MPAP) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen. Quadrate: gesunde Tiere (n=6); Rauten: Tiere nach 20 bis 21 Stunden Endotoxinämie (n=6). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben; <sup>§</sup>p <0,05 Endotoxinämie versus Kontrolle; \*p <0,05 versus BL in der Endotoxinämie; <sup>§§</sup>p <0,05 versus BL bei den Kontrollen.



**Abbildung 14:** Pulmonaler Gefäß-Widerstandsindex (PVRI) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), während zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen. Quadrate: gesunde Tiere (n=6); Rauten: Tiere nach 20 bis 21 Stunden Endotoxinämie (n=6). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben; §p <0,05 Endotoxinämie versus Kontrolle; \*p <0,05 versus BL in der Endotoxinämie; §p <0,05 versus BL bei den Kontrollen.



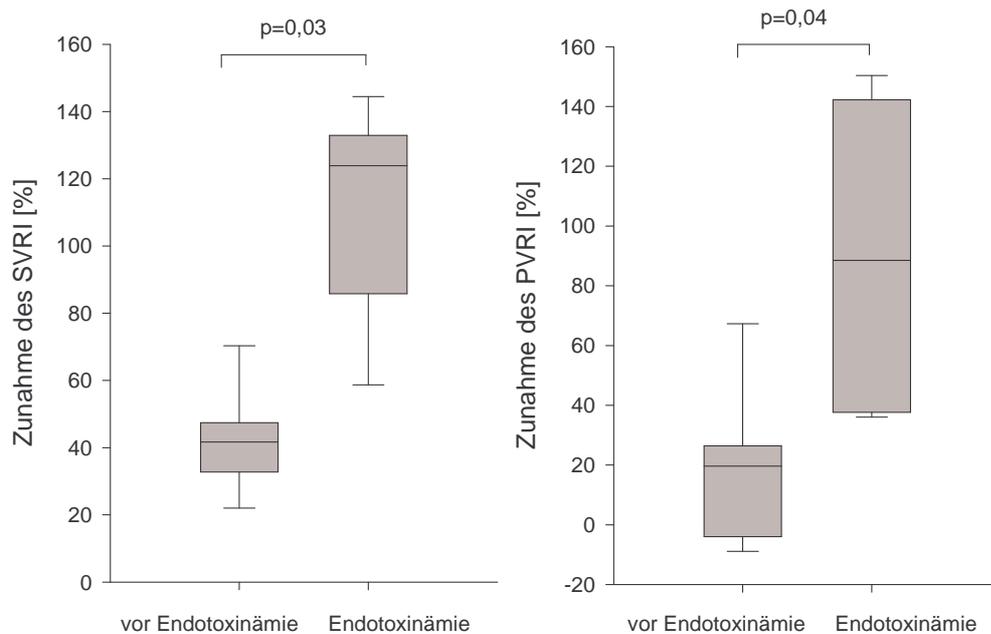
**Abbildung 15:** Systemischer Gefäß-Widerstandsindex (SVRI) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), während zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen. Quadrate: gesunde Tiere (n=6); Rauten: Tiere nach 20 bis 21 Stunden Endotoxinämie (n=6). Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben; §p <0,05 Endotoxinämie versus Kontrolle; \*p <0,05 versus BL in der Endotoxinämie; §p <0,05 versus BL bei den Kontrollen.

Diese hämodynamischen Veränderungen, die nach 20 Stunden der Endotoxinämie auftraten, sind den Befunden ähnlich, die schon vorher in anderen vergleichbaren Versuchsabläufen mit demselben Sepsismodell Schaf beobachtet wurden. Hierbei wurde jedoch eine Behandlung mit Terlipressin vor Beginn der Endotoxinämie nicht durchgeführt (53). Des Weiteren scheint eine vorherige Gabe Terlipressin vor der Endotoxin-Infusion keinen Einfluss auf die hämodynamische Reaktion des Endotoxins zu haben.

Sowohl beim gesunden als auch beim endotoxämischen Schaf stiegen nach Verabreichung von Terlipressin der mittlere arterielle Druck und der SVRI. Der MAP betrug beim gesunden Tier vor der Terlipressin-Gabe  $91,7 \pm 4,0$  mmHg und danach  $99 \pm 3,5$  mmHg. In der Endotoxinämie lagen die Werte bei  $85,8 \pm 4,8$  mmHg und  $99,8 \pm 4,9$  mmHg. Die Werte für den SVRI betrugen im Gesunden  $1127,8 \pm 106,7$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup> zu  $1613,9 \pm 173,8$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup>. Im septischen Zustand zeigten sich Werte von  $892,1 \pm 104,6$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup> sowie nach der Terlipressin-Gabe  $1902,1 \pm 281,7$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup>. Eine wichtige Erkenntnis ist hierbei, dass der Anstieg des SVRI in der endotoxämischen Phase, verglichen mit dem gesunden Schaf, signifikant höher gestiegen war ( $p = 0,03/0,04$ ; Abbildung 16). Des Weiteren sanken in beiden Fällen die Herzfrequenz ( $97,5 \pm 6,1$  min<sup>-1</sup> versus  $77 \pm 4,4$  min<sup>-1</sup> und  $132 \pm 2,3$  min<sup>-1</sup> versus  $86,5 \pm 3,4$  min<sup>-1</sup>) und der Herzindex ( $6,5 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup> versus  $4,8 \pm 0,6$  l/min/m<sup>2</sup> und  $7,7 \pm 0,7$  l/min/m<sup>2</sup> versus  $4,1 \pm 0,6$  l/min/m<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ).

Weiterhin erhöhte das Terlipressin den PVRI während der Endotoxinämie ( $202,8 \pm 38,2$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup> versus  $416,9 \pm 114,9$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup>), was beim gesunden Schaf nicht zu beobachten war ( $130,6 \pm 36,9$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup> versus  $155,4 \pm 44,6$  dyn\*s/cm<sup>5</sup>\*m<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ; Abbildungen 14 und 15). Dieser Anstieg des PVRI wurde von einem Abfall des Herzindexes begleitet, wobei sich der mittlere pulmonal-arterielle Blutdruck nicht veränderte. Es wurde des Weiteren weder beim gesunden Tier (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler;  $10,8 \pm 0,5$  mmHg ver-

12,6 ± 0,7 mmHg) noch beim endotoxämischen Schaf (10,0 ± 1,2 mmHg versus 11, ± 0,3 mmHg) ein Unterschied beim Pulmonalarterienverschlussdruck vor und nach Terlipressin-Gabe gefunden ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 16:** Veränderungen (Mittelwert ± Standardfehler) des Systemischen Gefäßwiderstandsindex (SVRI) und des Pulmonalen Gefäßwiderstandsindex (PVRI) bei gesunden und endotoxämischen Schafen ( $n = 6$ ) nach Gabe von Terlipressin. Balken, 25. bis 75. Perzentile, mit der Mittellinie als Median; SE bars, 10. bis 90. Perzentile

Die zusätzliche Applikation von Noradrenalin zum Terlipressin hatte keinen Einfluss auf den pulmonalen Gefäß-Widerstandsindex (PVRI) und den mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPAP). Obgleich die Infusion von Noradrenalin nach der Applikation von Terlipressin den mittleren arteriellen Druck (MAP) beim gesunden und beim endotoxämischen Schaf steigen ließ, waren die Veränderungen des systemischen Gefäß-Widerstandsindex nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; Abbildungen 10 bis 15).

Weitere Ergebnisse, die wir während des Versuchsablaufs gewonnen haben, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 2).

	vor Endotoxinämie			Endotoxinämie		
	vor Terlipressin	nach Terlipressin	nach Noradrenalin	vor Terlipressin	nach Terlipressin	nach Noradrenalin
<b>HZV</b> (l/min)	6,5 ± 0,9	4,8 ± 0,7	5,0 ± 0,6	7,6 ± 0,8	4,1 ± 0,7	4,0 ± 0,5
<b>ZVD</b> (mmHg)	4,2 ± 0,4	8,2 ± 0,5	9,3 ± 0,5	3,3 ± 1,1	11,0 ± 1,3	13,7 ± 1,3
<b>PCWP</b> (mmHg)	10,8 ± 0,5	12,6 ± 0,7	13,4 ± 0,7	10,0 ± 1,2	11,8 ± 0,3	14,0 ± 1,5
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	36,0 ± 0,9	35,8 ± 1,2	36,2 ± 1,7	32,5 ± 1,1	34,2 ± 1,2	35,0 ± 1,1
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg)	110,0 ± 1,8	114,5 ± 2,4	110,3 ± 2,1	109,0 ± 4,5	108,0 ± 3,5	107,2 ± 4,7
<b>SaO<sub>2</sub></b> (%)	96,0 ± 0,3	96,0 ± 0,4	95,4 ± 0,4	95,0 ± 0,6	95,0 ± 0,5	94,2 ± 0,5
<b>PvCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	44,0 ± 1,3	46,0 ± 1,7	46,0 ± 2,0	39,0 ± 1,8	43,2 ± 1,6	45,0 ± 1,7
<b>PvO<sub>2</sub></b> (mmHg)	50,3 ± 1,1	44,0 ± 2,0	44,1 ± 2,2	55,2 ± 2,2	47,0 ± 1,6	43,0 ± 2,4
<b>SvO<sub>2</sub></b> (%)	60,3 ± 2,4	51,0 ± 2,4	49,0 ± 1,8	66,0 ± 2,0	51,0 ± 1,7	43,0 ± 3,1
<b>apH</b>	7,5 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,5 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0
<b>vpH</b>	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0
<b>LVSWI</b> (g*m/m <sup>2</sup> )	75,3 ± 8,0	74,2 ± 6,3	93,3 ± 6,7	62,2 ± 5,2	60,0 ± 8,3	74,0 ± 6,0
<b>RVSWI</b> (g*m/m <sup>2</sup> )	13,3 ± 1,3	9,4 ± 1,1	10,0 ± 1,1	17,0 ± 2,0	10,0 ± 1,3	10,0 ± 1,8
<b>HCO<sub>3a</sub></b> (mmol/l)	25,0 ± 1,5	24,0 ± 1,5	23,0 ± 1,6	23,0 ± 1,4	23,0 ± 1,4	22,2 ± 2,0
<b>HCO<sub>3v</sub></b> (mmol/l)	27,0 ± 1,3	26,1 ± 1,5	24,7 ± 1,3	25,3 ± 1,5	26,0 ± 2,0	25,1 ± 2,0
<b>Hba</b> (g/dl)	10,0 ± 0,3	8,9 ± 0,4	9,3 ± 0,3	11,0 ± 0,5	10,0 ± 0,5	10,1 ± 0,6
<b>Hbv</b> (g/dl)	10,0 ± 0,3	9,0 ± 0,4	9,1 ± 0,4	11,0 ± 0,4	10,3 ± 0,4	10,4 ± 0,5

**Tabelle 2:** Darstellung der weiteren Daten zur Übersicht. Die linken drei Spalten beinhalten die Werte vor der Endotoxinämie, die rechten drei Spalten während der Endotoxinämie.

## 7 Diskussion

### 7.1 Sepsismodell Schaf

Bei jeder Gewinnung von Erkenntnissen, die bei Tieren experimentell erhoben werden, stellt sich natürlich die Frage, inwieweit sie sich auf Menschen übertragen lassen und somit überhaupt einen therapeutischen Nutzen in der Krankheitsbekämpfung darstellen. In vielen Fällen werden so gewonnene Forschungsergebnisse als nicht für menschliche Krankheitsbilder relevant dargestellt und folglich angezweifelt. Hierbei muss aber angemerkt werden, dass eine vollständige Übereinstimmung zwischen verschiedenen Spezies nicht realistisch sein kann. Dennoch kann man den Anspruch einer weitgehenden Relevanz erheben. Um Vergleiche zum Menschen zu ermöglichen, ist es gelungen jeweils eigene Modelle zu entwickeln, die für das zu untersuchende Krankheitsbild aussagekräftige Beobachtungen zuließen.

Auch bei Studien, denen ein Sepsismodell zugrunde lag, herrschten in der Vergangenheit große Bedenken darüber, ob eine experimentell induzierte Endotoxinämie mit der beim Menschen vorkommenden Sepsis vergleichbar sein kann. Zu diesem Zeitpunkt war es aber auch noch nicht gelungen, ein klinisch relevantes Tiermodell zu entwickeln, mit dem die beim septischen Patienten zu beobachtenden pathologischen Veränderungen nachgeahmt und erforscht werden konnten (96). In der Zwischenzeit wuchsen jedoch die Erkenntnisse über die Sepsis und die verursachende Endotoxinämie, so dass von verschiedenen Forschungsgruppen die tierexperimentelle Sepsisforschung zunehmend weiterentwickelt und etabliert worden ist. Bei vorher durchgeführten Studien konnte gerade das Schafmodell als für den Menschen besonders relevant manifestiert werden (73, 90). Es konnten schon viele wichtige Erkenntnisse über die Pathogenese und Therapie der Sepsis gezogen werden. Schweine sind ebenfalls als ein geeignetes Großtiermodell zur Nachahmung der menschlichen Sepsis zu betrachten (40), reagieren jedoch wesentlich weniger sensitiv auf Endotoxin als

der Mensch (73). Beim Schwein sind folglich bedeutend höhere Endotoxin-Dosierungen notwendig, um gleichartige septische Reaktionen beobachten zu können. Die in der Zirkulation nachgewiesenen Endotoxin-Konzentrationen bei septischen Patienten sind jedoch sehr gering (17).

Zur Durchführung dieser Studie wurde das chronisch instrumentierte Schaf als Versuchstier gewählt, da es sich beim endotoxämischen Schaf um ein wissenschaftlich etabliertes und anerkanntes Sepsismodell handelt, dem in Fachkreisen auch eine Relevanz bei der Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen zugetraut wird (54, 73, 90). Die Empfindlichkeit des Schafes auf Endotoxine (im vorliegenden Fall *Salmonella typhosa*-Endotoxin) ist mit der des Menschen vergleichbar, d. h. dass bei beiden Spezies Endotoxin-Dosen der gleichen Größenordnung zu septischen Reaktionen gleichen Ausmaßes führen. Dieses ist in der Vergangenheit schon mehrfach von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben worden (86, 90). Insofern imitiert das vorliegende Modell genau diejenigen Veränderungen, die auch beim septischen Patienten auf Intensivstationen beobachtet werden können. Um eine dauerhafte hyperdynamische Situation zu erreichen, ist es notwendig, dass das Endotoxin in einer kontinuierlichen Infusion mit einer Dosis von 10 – 20 ng/kg/min verabreicht wird (57), da einzelne Boli Endotoxin keine persistierende hyperdynamische Kreislaufsituation hervorrufen. Beim Schaf, wie auch beim Menschen, führen Kurzinfusionen von Endotoxin nur zu kurzfristigen Veränderungen der Hämodynamik (86, 91), die keine dauerhaften Messungen über mehrere Stunden hinweg erlauben. Die Endotoxinämie der vorliegenden Studie wurde aus diesem Grund durch eine kontinuierliche Infusion von Endotoxin induziert und aufrechterhalten.

Ein weiterer Vorteil des vorliegenden Sepsismodells Schaf ist die Größe des Tieres, die im Gegensatz zu kleineren Tierarten wie Mäusen oder Ratten ein invasives hämodynamisches Monitoring erlaubt. Außerdem ist es so möglich, an regelmäßig wiederkehrenden Messzeitpunkten, Blutproben zu entnehmen, ohne dass es aufgrund eines zu geringen Blutvolumens zur Anämie oder Hypovolämie des Tieres kommen kann. Weiterhin ist eine dem Menschen ähnliche

Volumensubstitutionstherapie durchführbar, wie sie im septischen Schock unter klinischen Bedingungen üblich ist.

## 7.2 Das Zökumligatur-Modell

Ein anderes septisches Tiermodell stellt das CLP-Modell (Cecal Ligation and Puncture) dar, welches z. B. in der experimentellen Sepsisforschung bei Kleintieren wie Mäusen und Ratten angewandt wird (96). Bei diesem Modell wird die Sepsis nicht durch eine Endotoxin-Infusion induziert, sondern durch körpereigene Bakterien ausgelöst. Im Rahmen einer Operation unter Narkose wird das Zökum ligiert und anschließend mit einer Kanüle perforiert, so dass Darmbakterien austreten können. Eine Weiterentwicklung des CLP-Modells ist das CASP-Modell (Colon Ascendens Stent Peritonitis) (100). Hierbei wird das punktierte Colon ascendens durch einen Stent dauerhaft offen gehalten, so dass ein Verschluss der Punktionsstelle durch die physiologische Wundheilung nicht möglich ist. Dieses garantiert für die gesamte Versuchsdauer eine kontinuierliche Migration von Bakterien in die Peritonealhöhle.

Mit einer gewissen zeitlichen Latenz entwickelt sich so bei beiden Modellen eine Sepsis aus einer Peritonitis. Die hierbei entstehende Sepsis wird also durch lebende Bakterien verursacht und nicht wie bei unserem hyperdynamen endotoxämischen Schafmodell durch eine kontinuierliche Lipopolysaccharid-Infusion. Unser Modell kann folglich als ein „keimfreies“ Sepsismodell betrachtet werden, das mögliche Auswirkungen einer Immunsuppression des Organismus durch eine Bakteriämie oder durch Abszessbildungen weitgehend ausschließen kann. Gegenüber lebenden Bakterien ist ein Endotoxin-Infusions-Modell außerdem einfacher quantifizier- und standardisierbar. Des Weiteren erfordert das Zökumligatur-Modell eine Narkose unmittelbar vor Beginn der Versuchsreihe, weshalb dieses Modell für das vorliegende Experiment nicht geeignet war, da Anästhetika in der Lage sind, in den Stickstoffmonoxid-Stoffwechsel einzugreifen. Da Stickstoffmonoxid jedoch für die weitgehend therapieresistente Vasodilatation in

der Sepsis und im septischen Schock mitverantwortlich gemacht wird, war es für unseren Versuch wichtig, dass keine äußeren Einflüsse zu einer Veränderung des Stickstoffmonoxid-Stoffwechsels führen. Wäre dieses der Fall gewesen, so hätte die Möglichkeit bestanden, dass die von uns gemessenen hämodynamischen Veränderungen nicht eindeutig auf die Gabe von Terlipressin oder Noradrenalin zurückzuführen gewesen wären.

### **7.3 Vor- und Nachteile von Groß- und Kleintiermodellen**

Trotz dieser für unseren Versuchsaufbau bestehenden Nachteile, gibt es aber auch Vorteile bei der Verwendung von Kleintiermodellen. Sie sind im Allgemeinen einfacher zu handhaben und deutlich kostengünstiger als Großtiere. Des Weiteren kann ohne großen Aufwand eine größere Population gehalten werden, die im Gegensatz zum Großtiermodell einen erheblich geringeren Platzbedarf hat. Die Anschaffung dieser Tiere ist unproblematisch, und es ist möglich viele Tiere des gleichen Geschlechtes, der gleichen Rasse und des gleichen Alters zu beziehen. Hieraus ergeben sich Vorteile bezüglich einer Standardisierung und einer Verringerung von biologischen Variablen, was die statistische Auswertung vereinfacht. Der zeitliche und personelle Aufwand ist ebenfalls geringer einzustufen als bei Großtieren.

Die Präparation für das eigentliche Experiment stellt aber aufgrund der geringen Größe der Tiere hohe Anforderungen an die durchführenden Personen, da hierbei viel Geschick und Geduld notwendig sind. Ein weiterer Nachteil ist, dass ein invasives hämodynamisches Monitoring beim Kleintiermodell nicht möglich ist. Regelmäßige Blutuntersuchungen sind wegen des geringen Blutvolumens ebenfalls nicht durchführbar, wenn man einen großen Eingriff in die Hämodynamik vermeiden will. Wird beim Kleintiermodell auf eine Endotoxin-induzierte Sepsis zurückgegriffen, so ist zu bedenken, dass Ratten und Mäuse deutlich weniger sensitiv auf Endotoxine reagieren, als der Mensch.

Da es in Deutschland viele Schafzuchtbetriebe gibt, relativieren sich jedoch einige Nachteile des Großtiermodells. So ist es problemlos möglich, Schafe zu beziehen, die die gleiche Rasse und ein ähnliches Alter haben. Auch die anatomischen Gegebenheiten des Schafes sind dem Menschen sehr viel ähnlicher als die des Kleintieres. Somit bietet das Schaf für unsere Anforderungen ein realistischeres Tiermodell in Bezug auf die Sensitivität gegenüber Endotoxin und im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Interventionen.

#### **7.4 Auswertung der Ergebnisse**

Die zweifelsohne wichtigste Erkenntnis, die wir aus der vorliegenden, von uns durchgeführten Studie, gewinnen konnten, ist die äußerst effektive vaso-konstriktive Wirkung von Terlipressin bei gesunden und bei hyperdynamen endotoxämischen Schafen. Da die Tiere während des gesamten Versuchs wach waren und spontan geatmet haben, ist eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund von Narkotika, Sedativa, veränderten Sauerstoffkonzentrationen, einer maschinellen Beatmung sowie hieraus resultierenden Stresssituationen auszuschließen. Die Veränderungen der hämodynamischen Werte sind daher eindeutig auf die Verabreichung von Terlipressin und Noradrenalin zurückzuführen.

Diese von uns beobachteten Ergebnisse werden durch mehrere frühere Studien, in denen ähnliche Vorgänge beobachtet und beschrieben wurden, gestützt (23, 48, 56, 63, 76). Das eingesetzte Terlipressin war hierbei in der Lage, refraktorisches Hypotensionen bei Patienten, die unter Dauermedikation mit einem Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-Hemmer) standen, zu beheben (23). Des Weiteren zeigten isolierte menschliche Mesenterialarterien bei Behandlung mit Vasopressin und Desmopressin unter experimentellen Bedingungen Ergebnisse, die mit unseren vergleichbar sind (48). In schon vorher durchgeführten kleindimensionierten Studien bei Patienten, die unter einem hyperdynamen septischen Schock litten, konnte bereits eine wirkungsvolle vaso-konstriktive Reaktion auf den Einsatz von Vasopressin in geringen Konzentrationen

onen gefunden werden (37, 44). Weiterhin wurde hierbei eine pressorische Hypersensitivität des Gefäßsystems auf Vasopressin eindeutig nachgewiesen (36). Matok et al. führten im Zeitraum von Januar 2003 bis Februar 2004 eine retrospektive Studie zu diesem Thema durch. Sie analysierten Daten von 14 Kindern mit septischem Schock in einem Alter von durchschnittlich 5,6 Jahren, die mit Terlipressin behandelt wurden. Bei diesen Kindern kam es zu einer signifikanten Steigerung der Atmung und der hämodynamischen Parameter. Der mittlere arterielle Blutdruck stieg und die Herzfrequenz sank. Bei acht Patienten konnte die Katecholamininfusion reduziert oder gestoppt werden (50). Auch weitere Studien aus den letzten Jahren, in denen der Einfluss von Terlipressin im septischen Schock untersucht wurde, können diese Ergebnisse manifestieren (42, 49, 62, 66). Diese Ergebnisse sind ähnlich denen, die wir beobachten konnten. Nach unserer Kenntnislage ist diese vorliegende von uns durchgeführte Studie die erste, die den Wirkungseffekt von Terlipressin in der hyperdynamen Endotoxinämie untersucht und ausgewertet hat. Der Einfluss von Terlipressin auf die Hämodynamik und den Sauerstofftransport in der experimentellen Endotoxinämie wurde unter vergleichbaren Bedingungen ebenfalls von einer anderen Arbeitsgruppe untersucht (94). Auch hier konnte im Schafmodell die bestehende Hypotension ausgeglichen werden, jedoch wurde desgleichen eine Beeinträchtigung der pulmonalen Zirkulation beobachtet.

Bei vorausgehenden Studien, in denen auf kleine Tiermodelle, wie z. B. Mäuse oder Ratten, zurückgegriffen wurde, ist bereits gezeigt worden, dass der vaso-konstriktive Effekt von Vasopressin sowohl im hämorrhagischen Schock als auch im septischen Schock stärker war als bei den im gleichen Zusammenhang untersuchten und verglichenen gesunden Kontrollen (1, 36, 78). Ergebnisse aus Großtiermodellen zeigten dieselbe Tendenz (94), was sich ebenfalls mit unseren Beobachtungen deckt. Wir haben im Verlauf des Experimentes herausgefunden, dass sich der vasopressive Effekt von Terlipressin in der hyperdynamen Endotoxinämie ebenfalls deutlich ausgeprägter zeigte, als in dem vergleichenden nicht-septischen Stadium.

Im Gegensatz zu diesen in vivo-Studien ist in der Vergangenheit bereits eine verminderte vasokonstriktive Wirkung auf Vasopressin in einem hämodynamisch ausgeglichenen Zustand, also einer normotensiven Sepsis, bei isolierten Blutgefäßen demonstriert worden (30). Eine Beeinträchtigung der konstriktiven Gefäßregulation im septischen Zustand scheint dabei ausschlaggebend für die folgende überschießende Antwort auf Vasopressin-Agonisten zu sein. Dies könnte der verminderten Vasopressin-Plasmakonzentration, die im Allgemeinen im fortgeschrittenen vasodilatatorischen septischen Schock (36, 61) und in der späten Phase des hämorrhagischen Schocks (56) vorgefunden wird, zuzuordnen sein. Wird Patienten, bei denen eine Vasopressin-Mangel-Situation vorliegt, Vasopressin substituiert, so zeigt sich ein deutlicher vasokonstriktiver Effekt. Bei gesunden Individuen mit einer physiologischen Vasopressin-Plasmakonzentration verzeichnet man im Gegensatz dazu jedoch nur eine verminderte vasokonstriktive Wirkung, wenn ein Anstieg der Vasopressin-Plasmakonzentration auf Werte erfolgt, die oberhalb der Norm liegen.

Eine andere Erklärung für die verstärkte vasopressorische Reaktion auf Vasopressin und seine Analoga während des septischen Schocks ist die Fähigkeit von Vasopressin, die ATP-gesteuerten Kalium-Kanäle ( $K_{ATP}$ ) und die Stickstoffmonoxid-Synthese zu inhibieren. Diese beiden Mechanismen leisten einen wichtigen Beitrag zur Entstehung der Hypotension im septischen Schock (38, 89). Vasopressin und seine Analoga, wie z. B. das Terlipressin, sind folglich Inhibitoren der vasodilatatorischen Mechanismen im septischen Schock.

Im Gegensatz zu diesen übereinstimmenden Daten für die vasokonstriktive Wirkung von Vasopressin im septischen Schock, ergaben Untersuchungsergebnisse, die die vasopressorischen Aktivitäten von Vasopressin bei gesunden Individuen beobachteten, durchaus uneinheitliche bis gegenteilige Erkenntnisse. Zahlreiche zuvor durchgeführte in vivo-Studien konnten zeigen, dass Vasopressin nur eine geringe vasopressorische Wirkung bei gesunden Probanden ausübt (6, 21, 83). Eine hieraus gewonnene Erkenntnis ist, dass bei gesunden Menschen sogar durch einen Vasopressin-Exzess, z. B. ausgelöst durch eine

nicht regulierte Freisetzung des Hormons aus der Hypophyse beim Adenom, keine Hypertension verursacht wird (64).

Dazu steht im Widerspruch, dass Veröffentlichungen anderer Autoren andere Erkenntnisse in der Vasopressin-Wirkung beschrieben. Die hierbei durchgeführten Experimente zeigten an isolierten Blutgefäßen eine vasokonstriktive Aktivität des Vasopressins, trotz Vorliegens einer physiologischen Vasopressin-Konzentration (2, 48). Es muss allerdings zwischen den verschiedenen Versuchsaufbauten unterschieden werden, da es sich im ersten Fall um in vivo-Studien handelt, und bei den zuletzt beschriebenen Arbeiten um in vitro-Studien. Die dabei beobachteten unterschiedlichen Ergebnisse in der Vasopressin-Wirkung könnten auf das Fehlen der Sympatikus-Aktivität, die negative inotrope und chronotrope Aktivität, und auf die direkte vasodilatatorische Wirkungsweise des Vasopressins über die V2-Rezeptor-Stimulation zurückzuführen sein (6, 81, 87). Trotz dieser Ergebnisse registrierten wir in unserem Experiment einen vasokonstriktiven Effekt von Terlipressin bei gesunden Schafen. Eine hierfür ursächliche Erklärung könnte die relativ hohe Terlipressin-Dosis darstellen, die wir bei unseren Versuchen verwendeten.

Bereits zuvor wurde in einer anderen Arbeitsgruppe von Meyer et al. mit Hilfe des gleichen Tiermodells gezeigt, dass sich im septischen Schock eine Verminderung in der Wirkung von Katecholaminen auf das Gefäßsystem manifestiert (53). Die Aktivierung der L-Arginin abhängigen Stickstoffmonoxid-Produktion scheint dabei eine wichtige Rolle in der verminderten Ansprechbarkeit des Organismus auf Noradrenalin in der Endotoxinämie zu spielen (32). Vorherige Experimente mit Tieren aus den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts zeigten bereits eine signifikante Steigerung des vasokonstriktiven Effektes von Katecholaminen durch Vasopressin (35).

Vorausgesetzt, dass Vasopressin in der Lage ist, die Stickstoffmonoxid-Synthese zu inhibieren und mit der L-Arginin abhängigen Stickstoffmonoxid-Produktion zu interferieren (38, 89), könnte Terlipressin die Ansprechbarkeit der

Gefäße auf Noradrenalin durch Inhibierung der Stickstoffmonoxid-Synthese wiederherstellen. Um den Einfluss von Terlipressin auf die verminderte Reaktivität der Gefäße auf Katecholamine zu untersuchen, verabreichten wir den mit Terlipressin behandelten Schafen zusätzlich Noradrenalin. Hieraus gewannen wir die Erkenntnis, dass der arterielle Blutdruck sowohl bei gesunden als auch bei endotoxämischen Schafen nach zusätzlicher Noradrenalin-Gabe stieg. Dabei war zu beobachten, dass die von Noradrenalin verursachte vasopressorische Reaktion in der hyperdynamen Endotoxinämie genauso stark war wie die beim gesunden Schaf. Da wir es mit einem endotoxämischen Modell zu tun hatten, hätten wir im Gegensatz zu gesunden Tieren mit einem deutlich schwächeren vasokonstriktiven Effekt auf Noradrenalin, vergleichbar mit einer Vasoplegie, gerechnet. Dieses deutet darauf hin, dass Terlipressin die in der Endotoxinämie bestehende Hyporeaktivität positiv beeinflussen kann. Um diese These zu belegen, ist es notwendig weitere Studien durchzuführen, die sich mit diesem Thema beschäftigen. Hierbei muss der vasopressive Effekt von Noradrenalin in dem Sinne untersucht werden, dass Noradrenalin vor und nach der Verabreichung von Terlipressin gegeben wird, um vergleichende Ergebnisse zu erhalten.

Bei endotoxämischen Tieren war Terlipressin in der Lage, den PVRI signifikant zu steigern. Dieser Anstieg wurde von einem substantiellen Abfall des Herzindexes begleitet, wobei zu beobachten war, dass der mittlere pulmonal-arterielle Blutdruck davon unbeeinflusst blieb. Im Gegensatz zu dem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands konnte ein signifikanter Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands bei gesunden Tieren nach Verabreichung von Terlipressin nicht verzeichnet werden. Dieser unterschiedliche Effekt von Terlipressin zum einen auf die systemischen Gefäße und zum anderen auf die Pulmonalgefäße könnte durch die Heterogenität der Vasopressin-Rezeptoren selbst und durch die Verteilung der Vasopressin-Rezeptoren innerhalb und zwischen den unterschiedlichen Gefäßarten verursacht werden (2, 20). Der vasokonstriktive Effekt des Terlipressins auf die Pulmonalgefäße in der Endotoxinämie könnte jedoch den möglichen therapeutischen Einsatz in der Behandlung des hyperdynamen

septischen Schocks eingrenzen, da hierdurch natürlich mit anderen lebensbedrohlichen Komplikationen gerechnet werden muss, die einen therapeutischen Nutzen relativieren. Dennoch wurde bislang noch nicht von einem Anstieg des PVRI bei septischen Patienten berichtet, die unter der Behandlung mit niedrig-dosiertem Vasopressin gestanden haben.

In der vorliegenden Studie verwendeten wir die bei der Behandlung ösophagealer Blutungen im Allgemeinen übliche Terlipressin-Dosierungen. Wenn man jedoch die beschriebene Hypersensitivität des Organismus auf die vasopressiven Eigenschaften des Vasopressins im vasodilatatorischen septischen Schock betrachtet (36), könnte man in Betracht ziehen, dass die von uns verwendete Dosierung in der hyperdynamen Endotoxinämie relativ hoch ist. Der Anstieg des SVRI und des mittleren arteriellen Druckes nach Terlipressin-Behandlung beim endotoxämischen Schaf lag oberhalb der Baseline-Werte der gesunden Schafe. Eine vorausgehende Studie, deren Daten hier nicht aufgezeigt werden, weist darauf hin, dass ein suffizienter systemischer vasokonstriktiver Effekt möglicherweise auch schon mit geringeren Terlipressin-Dosierungen erreicht werden könnte.

Geringere Dosen Terlipressin, die den SVRI auf prä-endotoxämische Werte zurücksetzen, scheinen einen minimalen Effekt auf den PVRI auszuüben. Da Terlipressin die Funktion eines chemischen Depots für Lysin-Vasopressin innehat, wird es in der alltäglichen klinischen Praxis als Bolus verabreicht. Aus diesem Grund gaben wir ebenfalls das Terlipressin als Bolus. Eine kontinuierliche intravenöse Infusion von Terlipressin könnte im Gegensatz dazu einen weniger starken Effekt auf den PVRI haben. Um hier weitere Erkenntnisse gewinnen zu können, sollten zukünftige Studien zum einen den Effekt geringer-dosierter Terlipressin-Gaben in der hyperdynamen Sepsis untersuchen, als auch eventuelle Unterschiede zwischen einer kontinuierlichen intravenösen Infusion im Gegensatz zu einer Bolus-Applikation herausstellen.

## 7.5 Schlussfolgerung

Als Schlussfolgerung können aus der vorliegenden Studie folgende Erkenntnisse gezogen werden: der Anstieg der vasokonstriktiven Reaktion auf Terlipressin in der Endotoxinämie weist darauf hin, dass diese Substanz durchaus einen großen therapeutischen Nutzen in der Behandlung endotoxämischer Zustände haben kann. In der Sepsis ist es dadurch möglich, eine Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Situation zu erhalten, die durch die alleinige Gabe von Katecholaminen wie Noradrenalin nicht immer erreicht werden kann. Es muss jedoch im Einzelfall abgewogen werden, ob der Einsatz dem Patienten im Hinblick auf die vasokonstriktive Wirkung auf das Pulmonalgefäßsystem eine Verbesserung seines Gesamtzustandes verspricht. Aus diesen Gründen sollte Terlipressin nicht als alternativer Vasopressor an Stelle von Katecholaminen angewandt werden, sondern als zusätzlicher Vasopressor eine Katecholamintherapie ergänzen (20). Heute ist der routinemäßige Einsatz von Vasopressin und Terlipressin im klinischen Alltag noch nicht eindeutig zu empfehlen, da es noch keine prospektiven Studien gibt, die ein verbessertes Outcome belegen (22). Terlipressin eignet sich insofern besonders als Notfallmedikament in den Situationen, in denen eine hoch-dosierte Katecholamin-Therapie alleine einen suffizienten Perfusionsdruck nicht wiederherstellen kann.

In Zukunft ist die Durchführung weiterer Studien notwendig, die den optimalen Therapierahmen festlegen, um den genauen Stellenwert von Terlipressin in der Behandlung des vasodilatatorischen Schocks zu bestimmen.

## 8 Literatur

- 1 Aisenbrey GA, Handelman WA, Arnold P, et al.: Vascular effects of arginine vasopressin during fluid deprivation in the rat. *J Clin Invest* 1981; 67:961-968
- 2 Altura BM: Sex and estrogens and responsiveness of terminal arterioles to neurohypophyseal hormones and catecholamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 193:403-412
- 3 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310
- 4 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-871
- 5 Astiz ME, Rackow EC: Septic Shock. *Lancet* 1998; 351:1501-1505
- 6 Aylward PE, Floras JS, Leimbach WN Jr, et al.: Effects of vasopressin on the circulation and its baroreflex control in healthy men. *Circulation* 1986; 73:1145-1154
- 7 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709
- 8 Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al.: The effects of Ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336:912-918
- 9 Böcker W, Denk H, Heitz Ph U(Hrsg.): *Pathologie*, 2. Auflage, Urban & Fischer, München-Jena 2001; 237-238
- 10 Bone RC: The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-469
- 11 Bone RC: Let's agree on terminology: Definition of sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19:973-976

- 12 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.: 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 1992; 101:1644-1655
- 13 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med 1989; 17:389-393
- 14 Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. Intensive Care Med 2000; 26:S64-S74
- 15 Buchler MW, Baer HU, Brugger LE, et al.: Chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis: Herzsanierung und intraoperative extensive Lavage. Chirurg 1997; 68:811-815
- 16 Bundesministerium für Bildung und Forschung, Newsletter Nr. 17 Dezember 2004
- 17 Danner RL, Elin R, Hosseini JM, et al.: Endotoxemia in human septic shock. Chest 1991; 99:169-175
- 18 Dellinger RP, Carlet J, Masur H, et al.: Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:858-872
- 19 Dinarello CA: The pro-inflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the shock syndrome. J Infect Dis 1991; 163:1177-1184
- 20 Dünser M, Wenzel V, Mayr AJ, et al.: Arginin-Vasopressin im vasodilatatorischen Schock – Ein neuer Therapieansatz? Anaesthesist 2002; 51:650-65
- 21 Duff JH, Groves AC, McLean AP, et al.: Defective oxygen consumption in septic shock. Surg Gynecol Obstet 1969; 128:1051-1060
- 22 Ertmer C, Sielenkämper AW, van Aken H, et al: Einsatz von Vasopressin und Terlipressin bei Sepsis und systemischen Entzündungsreaktionen – Auswirkungen auf Mikrozirkulation, Sauerstofftransport, Metabolismus und Organfunktion. Anaesthesist 2005; 54:346-356
- 23 Eyraud D, Brabant S, Nathalie D, et al.: Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. Anesth Analg 1999; 88:980-984

- 24 Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, et al.: Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:493-500
- 25 Furchgott RF: Introduction to EDRF research. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 Suppl 7:S1-2
- 26 Furchgott RF: Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999; 19:235-251
- 27 Gogos CA, Drosou E, Bassaris IIP, et al.: Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181:176-180
- 28 Hamu Y, Kanmura Y, Tsuneyoshi I, et al.: The effects of vasopressin on endotoxin-induced attenuation of contractile responses in human gastroepiploic arteries in vitro. *Anesth Analg* 1999; 88:542-548
- 29 Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, et al.: A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; 104:230-235
- 30 Hollenberg SM, Tangora JJ, Piotrowski MJ, et al.: Impaired microvascular vasoconstrictive responses to vasopressin in septic rats. *Crit Care Med* 1997; 25:859-873
- 31 Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-150
- 32 Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, et al.: Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990; 259:H1038-H1043
- 33 Kaiser RE, Cerra FB: Progressive necrotizing surgical infections – a unified approach. *J Trauma* 1981; 21:349-355
- 34 Kam PCA, Williams S, Yoong FFY: Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia* 2004; 59:993-1001
- 35 Karmazyn M, Manku MS, Horrobin DF: Changes of vascular reactivity induced by low vasopressin concentrations: Interactions with cortisol and lithium and possible involvement of prostaglandins. *Endocrinology* 1978; 102:1230-1236

- 36 Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al.: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:1279-1282
- 37 Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al.: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122-1125
- 38 Landry DW, Oliver JA: The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 1992; 89:2071-2074
- 39 Laszlo FA, Laszlo F Jr, De Wied D: Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev* 1991; 43:73-108
- 40 Lee KJ, Van der Zee H, Dziuban SW, et al.: Left ventricular function during chronic endotoxemia in swine. *Am J Physiol* 1988; 254:H324-H330
- 41 Lenhartz H: *Die septischen Erkrankungen*; Hölder, Wien 1903
- 42 Leone M, Albanese J, Delmas A, et al.: Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 2004; 22:314-319
- 43 Lien E, Means TK, Heine H, et al.: Toll-like receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 2000; 105:497-504
- 44 Malay MB, Ashton RC, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699-705
- 45 Martich GD, Boujoukos AJ, Suffredini AF, et al.: Response of man to endotoxin. *Immunobiology* 1993; 187:403-416
- 46 Martin C, Viviand X, Leone M, et al.: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758-2765
- 47 Martin GS, Bernard GR: Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:63-79
- 48 Martinez MC, Vila JM, Aldasoro M, et al.: Relaxation of human isolated mesenteric arteries by vasopressin and desmopressin. *Br J Pharmacol* 1994; 113:419-424
- 49 Matok I, Leibovitch L, Vardi A, et al.: Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension during neonatal septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:188-189

- 50 Matok I, Vard A, Efrati O, et al.: Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005; 23:305-310
- 51 Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al.: Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988; 16:663-666
- 52 Meier-Hellmann A: Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2000; 41:601-613
- 53 Meyer J, Booke M, Waurick R, et al.: Nitric oxide synthase inhibition restores vasopressor effects of norepinephrine in ovine hyperdynamic sepsis. *Anesth Analg* 1996; 83:1009-1013
- 54 Meyer J, Nelson S, Lentz CW, et al.: Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis. *J Appl Physiol* 1992; 73:324-328
- 55 Mocanda S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142
- 56 Morales D, Madigan J, Cullinane S, et al.: Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase hemorrhagic shock. *Circulation* 1999; 100:226-229
- 57 Morel DR, Lacroix JS, Hensen A, et al.: Increased plasma and pulmonary lymph levels of endothelin during endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 1989; 167:427
- 58 Morris S, Billiar T: New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994; 167:427
- 59 Müller-Werdan U, Kuhn C, Heinroth K, et al.: Die akute septische Kardiomyopathie. *Intensivmedizin* 1997; 34:333-351
- 60 Nilsson G, Lindblom P, Ohlin M, et al.: Pharmacokinetics of terlipressin after single i. v. doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16:307-314
- 61 Novak F, Lubanda H, Onderkova R, et al.: Vasopressin and its analogues in the therapy of shock. *Cas Lek Cesk* 2004; 143:307-308, 310-212
- 62 O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209-1210

- 63 Ohlstein EH, Berkowitz BA: Human vascular vasopressin receptors: Analysis with selective vasopressin receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239:737-741
- 64 Padfield PL, Brown JJ, Lever AF, et al.: Blood pressure in acute and chronic vasopressin excess: Studies of malignant hypertension and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *N Engl J Med* 1981; 304:1067-1070
- 65 Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al.: Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97:126-131
- 66 Peters MJ, Booth RA, Petros AJ: Terlipressin bolus induces systemic vasoconstriction in septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:112-115
- 67 Pieber D, Horina G, Sandner-Kiesling A, et al.: Pressor and mesenteric arterial hyporesponsiveness to angiotensin II is an early event in haemorrhagic hypotension in anaesthetised rats. *Cardiovasc Res* 1999; 44:166-175
- 68 Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, et al.: Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA* 1996; 275:189-193
- 69 Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, et al.: Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:684-693
- 70 Poelaert J, Declerk C, Vogelaers D, et al.: Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:553-560
- 71 Poltorak A, He X, Smirnova I, et al.: Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282:2085-2088
- 72 Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-123
- 73 Redl H, Bahrami S, Schlag G, et al.: Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Immunobiol* 1993; 187:330-345
- 74 Reinhard K. et al. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2004; 41:11

- 75 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal-directed therapie in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377
- 76 Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, et al.: Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100:II182-II186
- 77 Schottmüller H: Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1914; 31:257-280
- 78 Schwartz J, Keil LC, Maselli J, et al.: Role of vasopressin in blood pressure regulation during adrenal insufficiency. *Endocrinology* 1983; 112:234-238
- 79 Schwartzmann G: Studies on *Bacillus typhosus* toxic substances. I. Phenomenon of local skin reactivity to *B. typhosus* culture filtrate. *J Exp Med* 1928; 38:247-268
- 80 Shapiro S, Gelfand JA: Cytokines and sepsis: pathophysiology and therapy. *New Horizons* 1993; 1:13-22
- 81 Share L: Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1988; 68:1248-1284
- 82 Shenep JL, Mogan KA: Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental gramnegative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1984; 150:380-388
- 83 Spink WW, Reddin J, Zak SJ, et al.: Correlation of plasma catecholamine levels with hemodynamic changes in canine endotoxin shock. *J Clin Invest* 1966; 45:78-85
- 84 Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2003; 25-36
- 85 Stuehr DJ, Marletta MA: Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82:7738-7742
- 86 Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al.: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321:280-287
- 87 Suzuki S, Takeshita A, Imaizumi T, et al.: Biphasic forearm vascular responses to intraarterial arginine vasopressin. *J Clin Invest* 1989; 84:427-434

- 88 Tetsuka T, Ando Y, Asano Y: Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 $\beta$ -stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1997; 15:627-632
- 89 Thiemermann C, Szabo C, Mitchell JA, et al.: Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:267-271
- 90 Traber DL, Redl H, Schlag G, et al.: Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 1988; 254:H833-H839
- 91 Traber DL, Schlag G, Redl H, et al.: Pulmonary microvascular changes during hyperdynamic sepsis in an ovine model. *Circ Shock* 1987; 22:185-193
- 92 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367
- 93 Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I: Vasopressin modulates K-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1992; 263:H491-H496
- 94 Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, et al.: Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 2003; 29:301-308
- 95 Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340:207-214
- 96 Wichtermann KA, Blaue AE, Chaudry IH, et al.: Sepsis and septic shock – a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29:189-201
- 97 Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al.: CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding proteins. *Science* 1990; 249:1431-1433
- 98 Wurfel MM, Monks BG, Ingalls RR, et al.: Targeted deletion of the lipopolysaccharide (LPS)-binding protein gene leads to profound suppression of LPS responses ex vivo, whereas in vivo responses remain intact. *J Exp Med* 1997; 186:2051-2056

- 99 Yan SB, Helderbrand JD, Hartman DL, et al.: Low levels of protein C associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120:915-922
- 100 Zantl N, Holzmann B, Pfeffer K, et al.: Colon ascendens stent peritonitis (CASP): a novel surgical model for the induction of bacterial peritonitis/sepsis in mice. In "4<sup>th</sup> international congress on the immune consequences of trauma, shock and sepsis. Mechanisms and therapeutic approaches", Faist E (Ed.), Monduzzi Editore S.p.A., Bologna 1997; 467-471

## 9 Lebenslauf

## 10 Danksagung

Die vorliegende Dissertation hätte ohne die Unterstützung und Hilfe, die mir von vielen Seiten entgegengebracht worden ist, nicht realisiert werden können.

Ich möchte mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Hans-Georg Bone, für die bereitwillige Übernahme der Betreuung und die gute und nette Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin gilt mein ganz besonders herzlicher Dank meiner Betreuerin Frau Dr. Marion Scharte für ihre sehr gute Anleitung, ständige Ansprechbarkeit und positive Motivation. Ihr unermüdlicher Einsatz hat mir die Durchführung und das Verfassen der Arbeit sehr erleichtert. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Martin Westphal, der zwischenzeitlich die Betreuung übernommen hat, für seine tatkräftige Unterstützung.

Ich danke dem damaligen Leiter der ZTE, Herrn Professor Dr. med. vet. K.-D. Richter, und den Tierpflegern für ihre Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern danke ich ganz besonders, da sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben, und mich in allen Bereichen des Studiums unterstützt haben.

Ohne die Mithilfe, Geduld und Liebe meiner Frau Sandra wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

## 11 Anhang

11.1	Abkürzungsverzeichnis .....	I
11.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	III
11.3	Bescheinigung Kursus der Versuchstierkunde.....	V
11.4	Genehmigung des Experimentes.....	VI

## 11.1 Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ANV	Akutes Nierenversagen
apH	Arterieller pH-Wert
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosin Tri-Phosphat
Ca	Kalzium
CASP	Colon Ascendens Stent Peritonitis
cG 3',4'-MP	Cyclo-Guanosin 3',4'-Monophosphat
CI	Herzindex
CLP	Cecal Ligation and Puncture
cNOS	Konstitutionelle NO-Synthase
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hba	Hämoglobin arteriell
Hbv	Hämoglobin venös
HCO <sub>3a</sub>	Bicarbonat arteriell
HCO <sub>3v</sub>	Bicarbonat venös
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL	Interleukin
IL-1Ra	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
K	Kalium
LBP	Lipopolysaccharide Binding Protein
LPS	Lipopolysaccharid (Endotoxin)
LVSWI	Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome

MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
NaCl	Natriumchlorid
nNOS	Neuronale NO-Synthase
NO	Stickstoffmonoxid
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAF	Plättchen-aktivierender-Faktor
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PvCO <sub>2</sub>	Venöser Kohlendioxidpartialdruck
PvO <sub>2</sub>	Venöser Sauerstoffpartialdruck
PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
RVSWI	Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SvO <sub>2</sub>	Venöse Sauerstoffsättigung
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
TGF-β	Transforming-growth-factor-β
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TNF-α	Tumor Nekrose Faktor-α
vpH	Venöser pH-Wert
ZVD	Zentralvenöser Blutdruck

## 11.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Das Konzept des SIRS; modifiziert nach Bone et al.	Seite 7
<b>Abbildung 2</b>	Folgen eines SIRS; modifiziert nach Rangel-Frausto et al.	Seite 10
<b>Abbildung 3</b>	Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes für die Bevölkerung in Deutschland bis zum Jahr 2050.	Seite 11
<b>Abbildung 4</b>	Die häufigsten Todesursachen in Deutschland; Anzahl der Todesfälle pro Jahr.	Seite 12
<b>Abbildung 5</b>	Mortalitätsraten bei SIRS und Sepsis; modifiziert nach Rangel-Frausto et al.	Seite 13
<b>Abbildung 6</b>	Entzündungskaskade und Entzündungsmediatoren bei der Pathogenese des septischen Schocks.	Seite 16
<b>Abbildung 7</b>	Synthese und Wirkung von Stickstoffmonoxid; modifiziert nach Meyer et al.	Seite 22
<b>Abbildung 8</b>	Strukturformeln von Vasopressin und Terlipressin	Seite 26
<b>Abbildung 9</b>	Darstellung des Versuchsablaufs.	Seite 36
<b>Abbildung 10</b>	Herz-Index (CI) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen.	Seite 39
<b>Abbildung 11</b>	Herzfrequenz (HR) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen.	Seite 40

<b>Abbildung 12</b>	Mittlerer arterieller Druck (MAP) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen.	Seite 41
<b>Abbildung 13</b>	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck (MPAP) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), bei zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen.	Seite 42
<b>Abbildung 14</b>	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), während zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen.	Seite 43
<b>Abbildung 15</b>	Systemischer Gefäß-Widerstandsindex (SVRI) vor (BL) und nach Applikation von Terlipressin (T1), während zusätzlicher Noradrenalin-Infusion (T+NE), und 30 Minuten nach Auslauf von Noradrenalin (T2) bei gesunden und endotoxämischen Schafen.	Seite 44
<b>Abbildung 16</b>	Veränderungen (Mittelwert $\pm$ Standardfehler) des Systemischen Gefäßwiderstandsindex (SVRI) und des Pulmonalen Gefäßwiderstandsindex (PVRI) bei gesunden und endotoxämischen Schafen.	Seite 46
<b>Tabelle 1</b>	Überblick über die Definitionen von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock nach der Konsensuskonferenz von 1991; modifiziert nach Bone et al.	Seite 8
<b>Tabelle 2</b>	Darstellung der weiteren Daten zur Übersicht.	Seite 47



WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER

**Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung**  
der Medizinischen Fakultät (ZTE)

Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung der Medizinischen Fakultät (ZTE)  
D-48129 Münster

Hausadresse:  
Domagkstraße 15a  
D-48149 Münster  
Telefon: (02 51) 83-0  
Telefax: (02 51) 83-56960

Bearbeiter/in: Prof. Dr. K.-D. Richter/Kep  
Durchwahl: (02 51) 83-5 65 90  
E-Mail:

**Kursus der Versuchstierkunde**

Hiermit wird die Teilnahme von Herrn/Frau

Schubai, Matthias                      25.12.76                      Land-med.  
- Name, Vorname                                      Geburtsdatum                                      Beruf oder Ausbildung

am Kursus der Versuchstiere im Sommersemester/Wintersemester 2000 / \_\_\_\_\_ in der  
Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster bestätigt.

Es wurden theoretische und praktische Kenntnisse vermittelt, die insbesondere folgende Aspekte be-  
rücksichtigen:

- Gesetzliche Bestimmungen für Tierversuche
- Umgang (sog. Handling) mit Versuchstieren (insbesondere Maus, Ratte, Meerschweinchen, Ka-  
ninchen) und deren klinische Beurteilung des Gesundheitszustandes
- Narkose: Sedativa, Narkotika und Techniken
- Techniken für Applikationen, Blutentnahme und Sektion
- vom Gesetzgeber erlaubte Techniken der Tötung von Labortieren.

Münster, den 20.6.2000

Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung  
der Medizinischen Fakultät

Professor Dr. med. vet. K.-D. Richter



## Bezirksregierung Münster

Durchschrift

Bezirksregierung Münster . 48128 Münster

### Gegen Empfangsbekanntnis

Frau  
Dr. med. Marion Scharte  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin der  
Westf. Wilhelms-Universität Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Dienstgebäude  
Domplatz 1-3  
Telefon: (0251) 411-0  
Durchwahl: 2110  
Zimmer: 431  
Frau Möllers

Aktenzeichen  
23.0835.1.0 (G 89/99)

2 . Januar 2000

48149 Münster

Betr.: Tierschutz;  
hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Bezug: Ihr Antrag vom 24.11.1999, hier eingegangen am  
26.11.1999

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

Sehr geehrte Frau Dr. Scharte,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I. S. 1105) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

**Einfluß der Gabe von Terlipressin auf Hämodynamik und Gasaustausch bei experimenteller Endotoxinämie beim wachen, chronisch instrumentierten Schaf.**

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr  
PD Dr. med. Jörg Meyer  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin der  
Westf. Wilhelms-Universität  
Albert-Schweitzer-Str. 33

Frau  
Dr. med. Marion Scharte  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin der  
Westf. Wilhelms-Universität  
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300  
e-mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de ● X-400: C=de, A=dbp, P=dvs-nrw, O=bezreg-muenster, S=poststelle ● Telefax (0251) 411-2525  
Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40 001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61 820

Öffentliche Verkehrsmittel - Buslinien 1 . 5 . 6 . 17 bis Haltestelle Prinzipalmarkt und 2 . 10 . 11 . 14 . 21 . 64 bis Domplatz

Diese Genehmigung gilt bis zum **31. 07. 2001.**

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

28 Schafe.

**Auflagen:**

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

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

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

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

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

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

ges.

Dr. Piontkowski