

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

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

Effekte der Bolusinfusion von Glipizid (einem Inhibitor ATP-sensitiver K⁺-Kanäle) auf die kardiopulmonale Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport im gesunden und endotoxämischen Schaf

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Kaiser, Marga

aus Lüdinghausen

2011

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

Dekan: Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

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

ZUSAMMENFASSUNG

Effekte der Bolusinfusion von Glipizid (einem Inhibitor ATP-sensitiver K⁺-Kanäle) auf die kardiopulmonale Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport im gesunden und endotoxämischen Schaf

Marga Kaiser

Bei schwerer Sepsis und septischem Schock ist die Therapie der sepsisinduzierten arteriellen Hypotension oft durch eine Tachyphylaxie gegenüber exogenen Katecholaminen erschwert. Die dadurch erforderlichen Dosissteigerungen von Katecholaminen sind jedoch mit teils schweren Nebenwirkungen assoziiert. Es wird vermutet, dass die Aktivierung ATP-sensitiver K⁺-Kanäle (K_{ATP}-Kanäle) eine zentrale Rolle in der Pathogenese des hyperdynamen, vasodilatatorischen Schocks spielt. In der vorliegenden Arbeit soll die Hypothese geprüft werden, dass durch pharmakologische K_{ATP}-Kanal-Inhibition die hämodynamische Dysfunktion einer systemischen Entzündungsreaktion verhindert oder zumindest abgeschwächt werden kann. Die vorliegende Studie wurde als prospektives, kontrolliertes Laborexperiment geplant, um die Effekte einer Bolusinfusion von Glipizid, einem spezifischen K_{ATP}-Kanal-Inhibitor, auf die kardiopulmonale Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport im gesunden und endotoxämischen Schaf zu testen.

Nach Genehmigung des Versuchsvorhabens durch die Bezirksregierung Münster am 28.04.2004 (Aktenzeichen: 50.0835.1.0 (G 28/2004)) wurden zehn erwachsene, weibliche Schafe anästhesiert und mit einem Pulmonalarterien-, einem Femoralarterien- und einem Blasenkatheter chronisch instrumentiert. Zunächst erhielten die gesunden Schafe eine Bolusinfusion von Glipizid (4 mg·kg⁻¹ über 15 Minuten). Nach einer Erholungszeit von 24 Stunden wurde eine kontinuierliche Infusion mit Salmonella typhosa-Endotoxin (10 ng·kg⁻¹·min⁻¹) im gleichen Schaf gestartet und für die folgenden 17 Stunden aufrechterhalten. Nach 16 Stunden Endotoxinämie wurde Glipizid nach dem gleichen Protokoll verabreicht.

Nach 16-stündiger Endotoxinämie wiesen alle Tiere eine hypoton-hyperdynamen Kreislaufsituation auf, die durch Erniedrigungen des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und des systemischen Gefäßwiderstands sowie Anstieg von Herzfrequenz und Herzindex (CI) gekennzeichnet war. Der Gabe von Glipizid folgte ein signifikanter, aber nur kurzfristiger, Anstieg des MAP, sowohl bei den gesunden Kontrollen (101 ± 2 mmHg vs. 95 ± 3 mmHg, p < 0,05) als auch bei den endotoxämischen Schafen (93 ± 3 mmHg vs. 86 ± 3 mmHg, p < 0,05). Der Anstieg des MAP war bei Schafen mit Endotoxinämie stärker ausgeprägt und länger anhaltend. CI, globaler Sauerstofftransport, arterielle Laktatkonzentration und pH-Wert wurden durch die Gabe von Glipizid nicht signifikant beeinflusst.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die Gabe von Glipizid eine Umkehr der hypoton-hyperdynamen Zirkulation bei chronischer Endotoxinämie des Schafes bewirkt hat. Dieser innovative Therapieansatz könnte daher eine potentielle therapeutische Option darstellen, um die arterielle Hypotension, die aus Sepsis und SIRS resultiert, zu behandeln. Da die Effekte der Bolusinfusion nur kurzfristig nachweisbar waren, werden zusätzliche Studien benötigt, um die Sicherheit und Effektivität einer kontinuierlichen Infusion von Glipizid in Anwesenheit einer systemischen Inflammation zu bestimmen.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	VI
1 Klinische und theoretische Grundlagen der Sepsis	1
1.1 Allgemeines	1
1.1.1 Zur Geschichte der Sepsis	1
1.1.2 Definition der Sepsis	2
1.1.3 Sepsisstadien nach Bone	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Prognose	8
1.4 Pathophysiologie	9
1.4.1 Allgemeine Pathomechanismen	9
1.4.2 Vom Infektionsherd zur Sepsis	10
1.4.3 Veränderungen der Hämodynamik	14
1.4.4 Sauerstofftransport in der Sepsis	22
1.5 Diagnostik und Monitoring	25
1.5.1 Klinischer Ablauf und diagnostische Maßnahmen	25
1.5.2 Diagnosekriterien	29
1.5.3 Verlaufsbeurteilung	30
1.5.4 Das PIRO-Konzept	32
1.5.5 Monitoring	32
1.6 Prävention	33
1.7 Therapie	34
1.7.1 Kausale Therapie	34
1.7.2 Supportive Therapie	35
1.7.3 Adjunktive Therapie	37
1.8 Sulfonylharnstoffe	38
2 Fragestellung	44

3 Material und Methoden	46
3.1 Genehmigung des Versuchsvorhabens	46
3.2 Art und Haltung der Versuchstiere	46
3.3 Instrumentierung	46
3.4 Gemessene Größen	49
3.5 Versuchsprotokoll	52
3.6 Statistik	55
4 Ergebnisse	56
4.1 Effekte der Glipizidinfusion im gesunden Schaf	56
4.2 Effekte der Endotoxininfusion	56
4.3 Effekte der Glipizidinfusion im endotoxämischen Schaf	57
5 Diskussion	68
5.1 Das Schafmodell der experimentellen Sepsis	68
5.2 Auswirkungen der Endotoxininfusion	71
5.3 Auswirkungen der Glipizidinfusion	74
5.3.1 Einflüsse auf die systemische Hämodynamik	74
5.3.2 Einflüsse auf die pulmonale Hämodynamik	80
5.3.3 Einflüsse auf den globalen Sauerstofftransport	80
5.4 Unerwünschte Wirkungen von Sulfonylharnstoffen	82
5.5 Limitierungen der Untersuchung	85
6 Schlussfolgerungen	87
7 Literaturverzeichnis	89
Danksagung	104
Lebenslauf	105
Tierversuchsgenehmigung	106

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALI	acute lung injury
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
BE	base excess (Basenüberschuss)
BGA	Blutgasanalyse
BSA	body surface area (Körperoberfläche)
C	Komplementfaktor
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrome
CD	cluster of differentiation
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index (Herzindex)
CO	cardiac output (Herzzeitvolumen)
CoA	Coenzym A
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm
CVP	central venous pressure (zentraler Venendruck)
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DO ₂	Sauerstoffangebot
DO ₂ I	Sauerstoffangebotsindex
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
F _I O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GLUT	Glukosetransporter
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
Hb	Hämoglobinkonzentration

HLA	human leucocyte antigen
HR	heart rate (Herzfrequenz)
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	International Classification of Diseases
IFN	Interferon
IL	Interleukin
Indices	a = arteriell, cv = zentralvenös, v = gemischtvenös
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid
LVSWI	left ventricular stroke work index (linksventrikulärer Schlagarbeitsindex)
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Druck)
MARS	mixed antagonistic response syndrome
MHC	major histocompatibility complex
MODS	multiple organ dysfunction syndrome (Multiorgandysfunktionssyndrom)
MOV	Multiorganversagen
MPAP	mean pulmonary arterial pressure (mittlerer pulmonalarterieller Druck)
NaCl	Natriumchlorid
NHP	Nottingham Health Profile
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxidsynthase (i = induzierbare, c = konstitutive)
O ₂ -ER	oxygen extraction rate (Sauerstoffextraktionsrate)
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure (= PCWP, s.u.)
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure (pulmonalkapillärer Verschlussdruck)
PDH	Pyruvatdehydrogenase
PEEP	positive endexpiratory pressure
PG	Prostaglandin
PiCCO	pulse contour cardiac output

PIRO	predisposition, insult infection, response, organ dysfunction (Sepsis-Klassifizierungsscore)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTT	partial thromboplastin time (partielle Thromboplastinzeit)
PVR	pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand)
PVRI	pulmonary vascular resistance index (pulmonaler Gefäßwiderstandsindex)
rhAPC	recombinant human activated protein C
RIJ	right internal jugular vein (Vena jugularis interna dextra)
RVSWI	right ventricular stroke work index (rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex)
SAPS	simplified acute physiology score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SDD	selektive Darmdekontamination
SEM	standard error of the mean (Standardfehler)
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIP	Sickness Impact Profile
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
sO ₂	Sauerstoffsättigung
SOD	selektive orale Dekontamination
SOFA	sequential organ failure assessment
SUR	Sulfonylharnstoffrezeptor
SVI	stroke volume index (Schlagvolumenindex)
SVR	systemic vascular resistance (systemischer Gefäßwiderstand)
SVRI	systemic vascular resistance index (systemischer Gefäßwiderstandsindex)
TGF	transforming growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor, Nodus, Metastase (Tumor-Stagingsystem)
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
VO ₂ I	Sauerstoffverbrauchsindex
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZTE	Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung
ZVK	zentralvenöser Katheter

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1.1	Formen und diagnostische Kriterien des Multiorganversagens. Übersicht über klinische Zeichen und Laborparameter	27 ff.
Tabelle 3.1	Direkt ermittelte Parameter der Hämodynamik	50
Tabelle 3.2	Indirekt ermittelte Parameter der Hämodynamik	51
Tabelle 3.3	Parameter des globalen Sauerstofftransports	52
Tabelle 4.1	Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik	58
Tabelle 4.2	Parameter des globalen Sauerstofftransports	59
Tabelle 4.3	Parameter des Säure-Basen-Haushalts, arterielle Glukosekonzentration und Körperkerntemperatur	60
Tabelle 5.1	Mögliche Pulmonalarterienkatheter-assoziierte Komplikationen	71
Abbildung 1.1	Sepsisstadien nach Bone	5
Abbildung 1.2	Wirkungen von Endotoxin (LPS)	12
Abbildung 1.3	Mechanismen des vasodilatatorischen Schocks	16
Abbildung 1.4	Einflüsse auf die Mikrozirkulation im septischen Schock	24
Abbildung 1.5	Einfluss des Membranpotentials auf die Tonusregulation der Gefäßmuskulatur	41
Abbildung 1.6	Strukturformeln einiger ausgewählter Sulfonylharnstoffderivate	43
Abbildung 3.1	Verlauf der Druckkurven während des Einschwemmens des Pulmonalarterienkatheters	48
Abbildung 3.2	Schematische Darstellung des Pulmonalarterienkatheter-Verlaufs	49
Abbildung 3.3	Versuchsprotokoll	54

Abbildung 4.1	Mittlerer arterieller Druck (MAP, in mmHg) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	61
Abbildung 4.2	Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI, in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	61
Abbildung 4.3	Herzfrequenz (HR, in $\text{Schläge}\cdot\text{min}^{-1}$) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	62
Abbildung 4.4	Herzindex (CI, in $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	62
Abbildung 4.5	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex (PVRI, in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	63
Abbildung 4.6	Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP, in mmHg) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	63
Abbildung 4.7	Sauerstoffangebotsindex (DO_2l , in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	64
Abbildung 4.8	Arterieller pH-Wert (pH_a , $-\log_{10} [\text{H}^+]$) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	64
Abbildung 4.9	Arterielle Laktatkonzentration (Lac_a , in $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	65
Abbildung 4.10	Sauerstoffextraktionsrate ($\text{O}_2\text{-ER}$, in %) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	65

Abbildung 4.11	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (s_vO_2 , in %) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	66
Abbildung 4.12	Arterielle Glukosekonzentration ($Gluc_a$, in $mg \cdot dl^{-1}$) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	66
Abbildung 4.13	Stundenurinmenge (Urin, in $ml \cdot h^{-1}$) vor (BL) und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	67
Abbildung 4.14	Körperkerntemperatur (Temp, in $^{\circ}C$) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie	67
Abbildung 5.1	Laktat/Pyruvat-Metabolismus	72

1 Klinische und theoretische Grundlagen der Sepsis

1.1 Allgemeines

1.1.1 Zur Geschichte der Sepsis

Bei dem Begriff Sepsis (gr. σήψις = Fäulnis) handelt es sich um einen sehr alten medizinischen Terminus, der bereits um 400 v. Chr. von Hippokrates verwendet wurde, um die häufig auftretende und oft tödlich verlaufende Wundinfektion zu erfassen. Boerhaave beschrieb 1751 eine über die Luft in die Wunde eindringende und eine systemische Erkrankung hervorrufende schädliche Substanz. Im Jahre 1847 gelang es Semmelweis, die Kindbettsterblichkeit drastisch zu verringern, indem er die Händedesinfektion mit Chlorwasser einführte [65]. Die Beteiligung von Bakterien an Fäulnis- und Verwesungsprozessen sowie ihre potentielle Rolle als Krankheitserreger wurden von Pasteur und Koch um 1860 entdeckt [38]. 1885 definierte Ziegler die Sepsis als „eine Vergiftung des Organismus durch Toxine [...] und andere Produkte bakteritischer Zersetzung, also eine septische Intoxikation“ [139]. Die Basis für eine erste moderne Sepsisdefinition legte Schottmüller 1914: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ Weiterhin riet er, „eine Therapie hätte sich also nicht gegen die im Blute kreisenden Bakterien, sondern gegen die [...] frei werdenden Bakterien-Toxine zu richten [...]“. Jedoch kam er gleichfalls zu dem Schluss, dass ein wirksames Therapeutikum damals noch nicht zur Verfügung stand [104]. Schwartzmann beschrieb 1928 die Rolle der sog. Endotoxine von gramnegativen Bakterien für die Pathophysiologie der Sepsis [111]. Die systematische Anwendung antiseptischer Verfahren, die Einführung von Antibiotika nach Ende des Zweiten Weltkrieges und die Entwicklung der Intensivmedizin bewirkten wesentliche Fortschritte in der Prävention und Behandlung von Infektionskrankheiten.

1.1.2 Definition der Sepsis

In den letzten Jahren entwickelte sich zunehmend das Verständnis, dass neben dem eigentlichen Infektionsherd der Reaktion der körpereigenen Immunabwehr auf diese Infektion eine wesentliche Bedeutung zukommt. Das Krankheitsbild der Sepsis entsteht, wenn die eigentlich sinnvollen Abwehrreaktionen außer Kontrolle geraten und deren überschießender Ablauf zur Schädigung von Zellsystemen und Organen führt. Nach heutigem Wissensstand lautet daher die Definition der mikrobiellen Sepsis wie folgt: „Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“ [108]

Mit dem Ziel, eine schnelle Erkennung und Einordnung des Krankheitsbildes sowie eine rasche Intervention im klinischen Alltag zu ermöglichen und die Standardisierung in der Forschungsarbeit zu gewährleisten, wurden 1992 auf der Konsensuskonferenz des *American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM Consensus Conference)* unter anderem die Begriffe *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock, Bakteriämie und *multiple organ dysfunction syndrome (MODS)* definiert [16]. In Deutschland existiert eine zuletzt im Februar 2010 überarbeitete S2-Leitlinie zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis, erstellt durch die Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) [99].

SIRS steht für eine systemische Entzündungsantwort des Organismus, unabhängig von deren Ursache; neben der Infektion kommen somit zahlreiche nicht-infektiöse Auslöser in Frage, z.B. Pankreatitiden, schwere Traumata, Verbrennungen oder Ischämien. Klinisch müssen mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

- Fieber (Körperkerntemperatur $\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$)
- Tachykardie (Herzfrequenz [HR] $\geq 90\text{ min}^{-1}$)
- Tachypnoe (Atemfrequenz $\geq 20\text{ min}^{-1}$) oder Hyperventilation (arterieller Kohlendioxidpartialdruck [$p_a\text{CO}_2$] $\leq 4,3\text{ kPa}$ / $\leq 33\text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000\text{ }\mu\text{l}^{-1}$) oder Leukozytopenie ($\leq 4.000\text{ }\mu\text{l}^{-1}$) oder Linksverschiebung im Differentialblutbild mit $\geq 10\%$ unreifen neutrophilen Granulozyten

Diese Kriterien stellen akute Abweichungen von Ausgangswerten dar und sind nicht durch anderweitige Ursachen hervorgerufen (z.B. eine durch Chemotherapie verursachte Neutropenie oder Leukozytopenie). Das SIRS ist häufig mit Komplikationen verbunden; oft entwickeln sich im Verlauf Organdysfunktionen wie akutes Lungenversagen (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), Schock, Nierenversagen oder auch ein Multiorganversagen (MOV) [16].

Der Begriff Sepsis beschreibt die systemische Entzündungsantwort des Organismus auf eine vermutete oder nachgewiesene Infektion. Die klinischen Kriterien entsprechen denen des SIRS. Die Sepsis stellt ein Krankheitsbild mit kontinuierlich ineinander übergehenden Schweregraden dar, die den Krankheitsverlauf und die Prognose beeinflussen. In diesem Kontinuum können einzelne Stadien definiert werden:

Die schwere Sepsis bezeichnet eine Sepsis kombiniert mit akuter Dysfunktion von mindestens einem Organsystem. Hierzu zählen:

- akute Enzephalopathie, gekennzeichnet durch eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Thrombozytenabfall um $> 30\%$ innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahlen $\leq 100.000\text{ }\mu\text{l}^{-1}$, wobei akute Blutverluste und immunologische Ursachen auszuschließen sind
- arterielle Hypoxämie: arterieller Sauerstoffpartialdruck ($p_a\text{O}_2$) $\leq 10\text{ kPa}$ ($\leq 75\text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $p_a\text{O}_2/F_i\text{O}_2$ -Verhältnis ($F_i\text{O}_2$ = inspiratorische Sauerstofffraktion) $\leq 33\text{ kPa}$ ($\leq 250\text{ mmHg}$) unter

Sauerstoffapplikation bei Ausschluss einer manifesten kardialen oder pulmonalen Erkrankung

- renale Dysfunktion: Diurese $\leq 0,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ für mindestens zwei Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das Doppelte des lokal üblichen oberen Referenzbereichs
- metabolische Azidose: *base excess* (BE) $\leq -5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ oder ein Laktatanstieg über den 1,5-fachen Wert des lokal üblichen Referenzwertes

Der septische Schock ist durch eine sepsisinduzierte Hypotonie mit Werten $\leq 90 \text{ mmHg}$ systolisch oder einen arteriellen Mitteldruck $\leq 65 \text{ mmHg}$, die trotz adäquater Volumensubstitution für mindestens eine Stunde bestehen, charakterisiert. Auch bei Patienten, die Vasopressoren erhalten und hierunter keine Hypotonie mehr aufweisen, spricht man vom Stadium des septischen Schocks [99].

Des Weiteren definierte die Konsensuskonferenz den Begriff Bakteriämie als die Anwesenheit lebensfähiger Bakterien in der Blutbahn; Entsprechendes gilt für die Begriffe Virämie, Fungämie und Parasitämie. Wegen der verschiedenartigen Verwendung und der unvollständigen Erfassung pathogener Organismen wurde der Terminus Septikämie ersatzlos gestrichen. Das MODS kann – unter der Annahme, dass SIRS und Sepsis einen kontinuierlichen Prozess beschreiben – als schweres Endstadium dieser Krankheitsgruppe verstanden werden. Laut Definition der Konsensuskonferenz liegt ein MODS dann vor, wenn bei einem kritisch kranken Patienten veränderte Organfunktionen in dem Maße auftreten, dass die Homöostase ohne Intervention nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Aus der initialen Dysfunktion kann sich in der Folge ein irreversibles MOV entwickeln [16]. Der 1989 von Bone und Mitarbeitern eingeführte Begriff *Sepsis Syndrome* sollte aufgrund des nicht eindeutigen Gebrauchs in Zukunft keine Verwendung mehr finden.

1.1.3 Sepsisstadien nach Bone

Mit wachsendem Verständnis der pathophysiologischen Prozesse gewann zunehmend ein Konzept an Bedeutung, welches neben dem proinflammatorischen SIRS eine antientzündliche Gegenreaktion berücksichtigt, die dem überschießenden Entzündungsprozess entgegenwirkt. Bone führte hierfür den Begriff *compensatory anti-inflammatory response syndrome* (CARS) ein. Auch können sich Phasen pro- und antiinflammatorischer Reaktionen im Krankheitsverlauf abwechseln, was als *mixed antagonistic response syndrome* (MARS) bezeichnet wird. Am Ende dieser Kaskade beschreibt Bone als Gesamtheit der möglichen Auswirkungen das CHAOS (*cardiovascular compromise, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction and suppression of the immune system*) (s. Abbildung 1.1) [15].

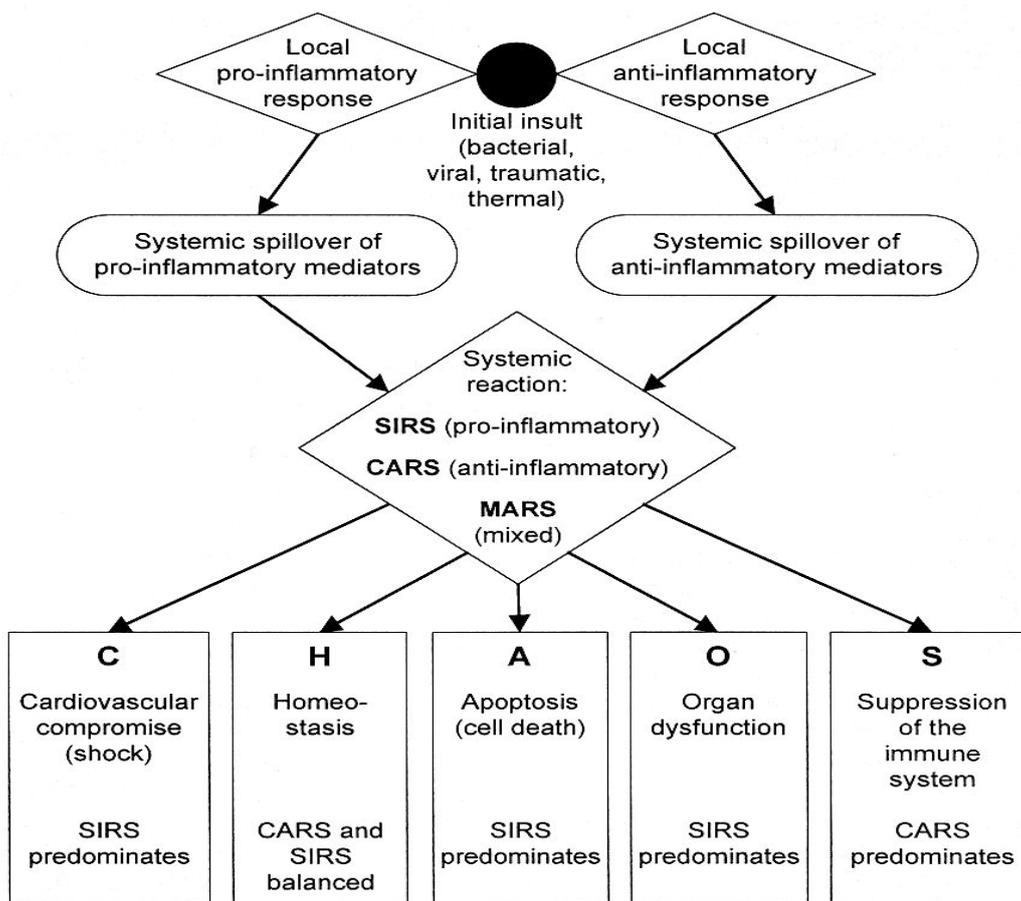


Abbildung 1.1: Sepsisstadien nach Bone [15]

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

1.2 Epidemiologie

Die Sepsis als häufig letal endende Komplikation von Infektionskrankheiten stellt weltweit eine große Herausforderung an die Medizin dar. Dabei ist die Wahrnehmung dieser Problematik im Vergleich zu kardiologischen oder onkologischen Erkrankungen in der Bevölkerung nur gering ausgeprägt. Die hohe Letalität der Sepsis mindert jedoch in vielen klinischen Bereichen die Erfolge fortschrittlicher Therapiemaßnahmen und erlangt dadurch fachübergreifende Bedeutung [99]. Trotz Einführung moderner Antibiotika und Weiterentwicklung der Intensivmedizin konnte sich über den Zeitraum der letzten Jahrzehnte die Letalität nicht entscheidend reduzieren lassen [138].

Die epidemiologischen Untersuchungen erbringen je nach zugrunde liegenden Diagnosekriterien und Patientenkollektiven teils stark abweichende Ergebnisse. In den USA treten laut einer Studie aus dem Jahr 2001 jährlich ca. 751.000 Fälle einer schweren Sepsis auf, die Inzidenz liegt damit bei 300 / 100.000 Einwohner. Bei einer Letalitätsrate von 28,6 % resultieren pro Jahr etwa 215.000 sepsisbedingte Todesfälle [4]. Eine französische Multicenterstudie beschrieb 2004 eine Inzidenz der schweren Sepsis von 95 / 100.000 Einwohner [20]. Zugleich zeigte sie eine sinkende Krankenhaussterblichkeit (42 % vs. 59 %) sowie eine deutlich zunehmende Erkrankungshäufigkeit auf Intensivstationen (14,6 % vs. 8,4 %) verglichen mit Zahlen aus dem Jahr 1995 auf [19]. Martin et al. zeigten für die USA eine Abnahme der Krankenhausletalität der Sepsis von 28 % (1979 - 1984) auf 18 % (1995 - 2000). Wegen der jährlich ansteigenden Inzidenz um 8,7 % erhöhte sich die Zahl der sepsisbedingten Todesfälle jedoch um fast das Dreifache von ca. 43.000 (1979) auf ca. 120.000 (2000) [71]. Einen zunehmenden Anteil der schweren Sepsis an allen Sepsiserkrankungen beschrieben Dombrovskiy und Mitarbeiter anhand einer Analyse der Jahre 1993 bis 2003 in den USA (43,8 % vs. 25,6 %) [30].

2005 erbrachte eine Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) erstmals repräsentative epidemiologische Daten für Deutschland [21]. Dazu wurden 3.877 Patienten auf 454 Intensivstationen über den Zeitraum eines Jahres untersucht. 34,7 % der Patienten wiesen eine Infektion auf, 12 % eine

Sepsis, 11 % eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen ergibt sich daraus eine Inzidenz von 79.000 Sepsisfällen (116 / 100.000 Einwohner) und 75.000 Fällen von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock (110 / 100.000 Einwohner) pro Jahr. Die 90-Tage-Sterblichkeit der Sepsis betrug ca. 20 %, bei schwerer Sepsis und septischem Schock starben 54 % der Patienten.

Septische Erkrankungen sind jährlich für ca. 60.000 Todesfälle in Deutschland verantwortlich [21] und stellen die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen dar [91]. Im Widerspruch dazu stehen die Zahlen des Statistischen Bundesamtes, die anhand von ICD-10 (*International Classification of Diseases*)-kodierte Krankenhausentlassungsstatistiken die Inzidenz der Sepsis mit ca. 39.000 Fällen und ca. 6.000 Todesfällen pro Jahr angeben. Diese Daten dürften die tatsächlichen Zahlen stark unterschätzen [21].

In der SepNet-Studie wiesen ca. 35 % der Patienten mit schwerer Sepsis eine zugrunde liegende ambulant erworbene Infektion auf, ca. 20 % eine nosokomial, jedoch außerhalb der Intensivstation erworbene Infektion. Häufigster Infektionsfokus bei schwerer Sepsis sind Atemwegsinfektionen (63 %) und intraabdominale Infektionen (25 %), urogenitale Infektionen machen lediglich etwa 6,5 % aus [21]. Bei der Entstehung einer Sepsis stehen die Bakterien als Auslöser deutlich im Vordergrund. Das bakterielle Erregerspektrum beinhaltet vornehmlich grampositive und gramnegative Kokken, Anaerobier sowie polymikrobielle Infektionen. Martin et al. zeigten auf, dass sich das Erregerspektrum während ihres Beobachtungszeitraumes verändert hat: Im Gegensatz zu den früher vorherrschenden gramnegativen Bakterien erlangen die grampositiven Infektionen zunehmend an Bedeutung. Seltener, jedoch gleichfalls mit steigender Inzidenz, werden Pilze als Sepsiserreger identifiziert. Meist handelt es sich dabei um Infektionen mit *Candida* spp.. Viren und Parasiten spielen nur eine untergeordnete Rolle in der Pathogenese der Sepsis [3, 71].

Die Gründe für die zunehmende Inzidenz der Sepsis werden zum einen in einer steigenden Prävalenz von Erkrankungen mit begleitender Kompromittierung des Immunsystems (z.B. AIDS [*acquired immune deficiency syndrome*], Malignome, Diabetes mellitus, dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder Alkoholismus), zum anderen in dem vermehrten Einsatz zytostatischer oder immunsuppressiver Therapien vermutet. Hinzu kommen die größere Zahl älterer und chronisch kranker Patienten in der Bevölkerung und darüber hinaus ein vermehrtes Auftreten resistenter Mikroorganismen, die ein septisches Krankheitsgeschehen hervorrufen können [112].

Die Behandlung septischer Erkrankungen verursacht jährlich immense Kosten: Laut SepNet-Studie fallen allein durch die direkte intensivmedizinische Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis etwa 1,77 Milliarden Euro pro Jahr an, entsprechend ca. 30 % der Gesamtkosten für Intensivmedizin [21].

1.3 Prognose

Muckart und Bhagwanjee konnten zeigen, dass die Diagnose eines SIRS allein keine Aussage über die Prognose des Patienten erlaubt. Dafür untersuchten sie ein Kollektiv von 450 kritisch verletzten Patienten und sahen die SIRS-Kriterien gemäß der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz bei 87,8 % erfüllt. Eine signifikante Korrelation zwischen der Diagnose SIRS und der Letalität wurde nicht nachgewiesen [80]. Jedoch steigt diese um so stärker an, je mehr Diagnosekriterien eines SIRS erfüllt sind bzw. je ausgeprägter der Schweregrad der Sepsis ist: Die Letalität beträgt demnach 7 % bei Erfüllung von zwei SIRS-Kriterien, 10 % bei drei sowie 17 % bei vier Kriterien; beim Vorliegen einer Sepsis beträgt sie 16 %, bei schwerer Sepsis 20 % und bei septischem Schock 46 % [95]. Die Letalität des MOV steigt mit höherer Zahl der betroffenen Organsysteme und mit der Dauer des Organversagens an [55]. Bei der Abschätzung sowohl der Kurz- als auch der Langzeitprognose besitzen die Faktoren Schweregrad der Erkrankung, Art und Schwere der Grunderkrankung sowie Alter des Patienten große Bedeutung. Für Aussagen bezüglich der Letalität können unter anderem die individuelle Überlebenszeit, die mittlere

Überlebensdauer oder die Zahl der durch die Behandlung auf der Intensivstation erzielten Lebensjahre herangezogen werden. Wichtig ist zudem die Einbeziehung der zukünftig zu erwartenden Lebensqualität, sowohl unter physischen als auch psychischen und sozialen Aspekten [107]. Dafür eignen sich z.B. der *Nottingham Health Profile* (NHP) oder der *Sickness Impact Profile* (SIP). Multipliziert man den ermittelten Score mit der Anzahl der durch die Therapie gewonnenen Lebensjahre, gibt das Ergebnis die sog. qualitätsadjustierten Überlebensjahre an [109].

1.4 Pathophysiologie

Das Verständnis des septischen Krankheitsprozesses trägt wesentlich zur Wahl der geeigneten Therapie und damit zur Senkung der hohen sepsisbedingten Morbidität und Mortalität bei. Obwohl Einzelheiten der komplexen Pathophysiologie noch Gegenstand aktueller Forschung sind, konnten zahlreiche Aspekte in der Entstehung und Ausbreitung der Erkrankung bereits erfasst werden.

1.4.1 Allgemeine Pathomechanismen

Sepsis ist definiert als systemische Entzündungsreaktion auf eine Infektion (s. Kapitel 1.1). Im Verlauf prägen die Aktivierung endogener Mediator-kaskaden mit Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Zytokine mit gravierenden Einflüssen insbesondere auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport das Krankheitsgeschehen, hinzu kommt eine direkte Toxizität bakterieller Toxine. Auf Organebene kann sich eine zunächst noch reversible Dysfunktion entwickeln, die bei fehlender bzw. ineffektiver Therapie zu einem irreversiblen MOV führt. Normalerweise bewirkt das Zusammentreffen mehrerer Toxine und bakterieller Stoffwechselprodukte die Entwicklung der manifesten Erkrankung. Jedoch konnte in Studien gezeigt werden, dass schon die isolierte Verabreichung von Endotoxin [70] oder von Tumornekrosefaktor (TNF)- α [83] ausreichend ist, um sepsisähnliche Veränderungen hervorzurufen.

1.4.2 Vom Infektionsherd zur Sepsis

Unter physiologischen Bedingungen verhindern verschiedenartige Abwehrmechanismen des Organismus (Haut und Schleimhäute, zilienträgende Epithelzellen im Respirationstrakt u.a.) ein Eindringen von Erregern und die Bildung eines Infektionsherdes. Zur Überwindung dieser Barrieren kann es auf unterschiedlichen Wegen kommen: Einerseits führt die Schädigung der genannten Strukturen zu einer Beeinträchtigung der Abwehrfunktionen, andererseits können bestimmte Mikroorganismen mit erhöhter Virulenz auch über intakte Barrieren ins Gewebe gelangen. Eine besondere Bedeutung bei der Entstehung von Sepsisherden kommt Fremdkörpern wie Kathetern und Kanülen zu; Katheter-assoziierte Infektionen stellen auf Intensivstationen die häufigste Ursache für nosokomial erworbene Bakteriämien dar [72]. Grundsätzlich kann der Infektionsherd in jedem Gewebe lokalisiert sein; bei der schweren Sepsis ist eine Infektion im Bereich der Atemwege der häufigste Fokus (s. Kapitel 1.2). Die Translokation, eine Sonderform der Invasion vom Gastrointestinaltrakt in die Blutbahn, ist definiert als Passage von Bakterien durch die Mukosa in die Lamina propria und von dort aus in mesenteriale Lymphknoten und andere Organe [11]. An die Invasion schließt sich die Etablierung des Erregers an. Die hierfür benötigten Virulenzfaktoren, sog. Etabline, greifen entweder am Vorgang der Phagozytose an oder bewirken eine Inaktivierung von Immunitätsfaktoren, vor allem von Antikörpern. Auch eine Tarnung des Erregers mit der Folge, dass er vom Immunsystem nicht erkannt werden kann, ermöglicht die Ansiedlung und Vermehrung von Mikroorganismen [49].

Die Schädigung des Wirtsorganismus kann auf unterschiedliche Arten erfolgen: zum einen direkt durch intrazelluläre Vermehrung oder durch Exotoxine, zum anderen indirekt durch Induktion einer Entzündungsreaktion. Bei der intrazellulären Vermehrung kommt es zur Beeinträchtigung der normalen Zellfunktion, bei Überschreiten einer kritischen Erregerzahl zur Lyse der Wirtszelle. Exotoxine lassen sich weiter in extra- bzw. intrazellulär wirksame Toxine unterteilen. Zu ersteren zählen membranabbauende und porenbildende Exotoxine. Die Membranschädigung durch Porenbildner ruft in der Regel

sekundäre zelluläre Reaktionen hervor. So wirken beispielsweise toxingeschädigte Thrombozyten gerinnungsfördernd, Monozyten werden zur vermehrten Abgabe von Zytokinen wie Interleukin (IL)-1 stimuliert. Voraussetzung für die Wirkungsentfaltung intrazellulär wirkender Exotoxine ist die Aufnahme in die Wirtszelle über einen spezifischen Rezeptor an der Zelloberfläche. Viele Toxine sind daher aus zwei Komponenten aufgebaut, einer toxisch aktiven Untereinheit A und einer zweiten, für die Rezeptorbindung verantwortlichen B-Untereinheit (sog. AB-Toxine) [49].

Bei der indirekten Schädigung durch Entzündungsinduktion sind insbesondere Endotoxine und Superantigene hervorzuheben. Endotoxine sind Lipopolysaccharide (LPS) aus der äußeren Membran der Zellwand gramnegativer Bakterien und werden bei der Abgabe von Membranvesikeln lebender Erreger oder bei deren Absterben freigesetzt. Die toxische Komponente des LPS, mit der sich ein Großteil der Wirkungen und Interaktionen erklären lässt, ist das Lipid A. Zunächst erfolgt die plasmatische Bindung von LPS, unter anderem an das LPS-bindende Protein (LBP). Nachfolgend wird LPS vom LPS-LBP-Komplex auf den CD₁₄-Rezeptor (CD = *cluster of differentiation*) auf Monozyten und Makrophagen übertragen. Neben dieser spezifischen Wirkung auf rezeptortragende Zellen kommt es darüber hinaus auch zur Beeinflussung rezeptorloser Zellen. Dieser sog. *Transsignalling*-Effekt kommt durch enzymatische Abspaltung von CD₁₄ zustande. Daraufhin bindet das freie CD₁₄ (sCD₁₄) an sCD₁₄-Rezeptor-tragende Zellen, z.B. Endothelzellen, wodurch diese ebenfalls auf LPS „reagieren“ [49].

Eine Übersicht über die wichtigsten Auswirkungen von Endotoxin gibt Abbildung 1.2:

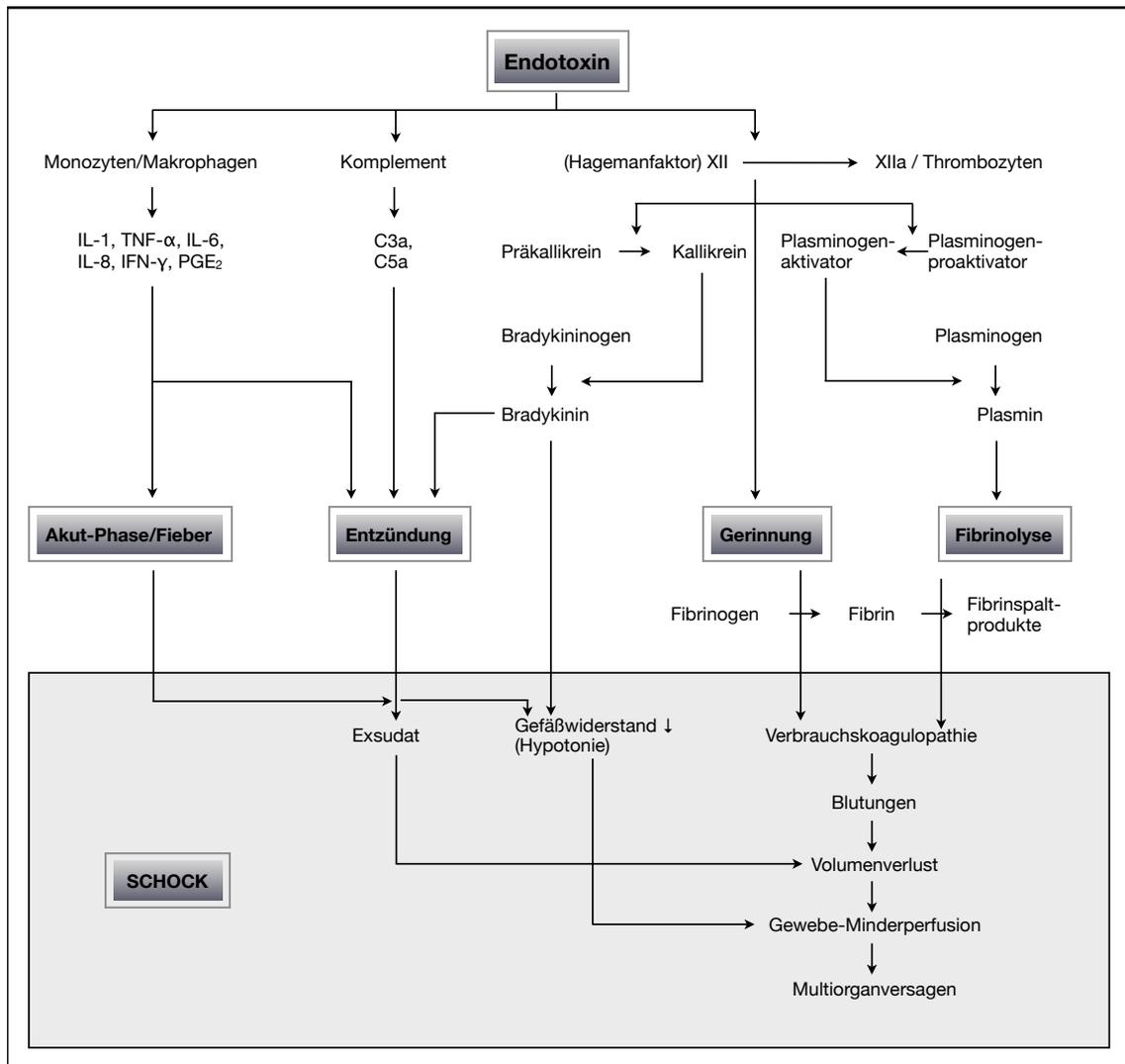


Abbildung 1.2: Wirkungen von Endotoxin (LPS) [49]

Legende: IL = Interleukin, TNF = Tumornekrosefaktor, IFN = Interferon, PG = Prostaglandin, C = Komplementfaktor.

Superantigene, vornehmlich von grampositiven Erregern, insbesondere *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus pyogenes*, sezerniert, induzieren über eine Antigen-unabhängige Vernetzung einer Domäne des T-Zell-Rezeptors CD₁₄-tragender T-Zellen mit MHC (*major histocompatibility complex*)-II-Molekülen auf antigenpräsentierenden Zellen eine polyklonale T-Zell-Aktivierung mit nachfolgender massiver Überproduktion, insbesondere von TNF- α [49].

Durch die vom Monozyten-/Makrophagen-System freigesetzten Zytokine wird eine Akut-Phase-Reaktion hervorgerufen. Diese ist gekennzeichnet durch Fieber, Katabolismus sowie vermehrte Granulozytenproduktion und -ausschwemmung. Endothelzellen werden zur gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen stimuliert, so dass Granulozyten vermehrt an der Gefäßwand anbinden, die Gefäßwand durchwandern und so an den Infektionsherd gelangen können. Weiterhin kommt es zur Aktivierung des Komplement-, Kinin- und Blutgerinnungssystems; durch erstere steigt die Phagozytoseaktivität polymorphkerniger Granulozyten, wodurch eingedrungene Erreger unschädlich gemacht, jedoch auch gewebeschädigende Enzyme wie saure Hydrolasen oder Proteasen freigesetzt werden können. In Folge der Kininausschüttung kommt es zu Vasodilatation, Permeabilitätsstörungen und zu einer Tonusänderung glatter Muskelfasern. Über eine Aktivierung der Blutgerinnung mit Ausbildung von Mikrothromben und Fibrinolysekaskaden erklären sich weitere Gewebeschädigungen, Störungen der Mikrozirkulation und die Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie [49].

Aufgrund der großen Zahl an beteiligten Mediatoren und ihrer vielfältigen Wechselwirkungen werden sie unter dem Begriff Zytokinnetzwerk zusammengefasst. Darin lassen sich einige Strukturen in Form einer gewissen Hierarchie erkennen [81]: Triggersubstanzen (bakterielle Endo- und Exotoxine), auch Initiatoren genannt, vermitteln den Beginn der explosionsartigen Mediator-Kaskade. Die sog. Frühen Mediatoren oder Aktivatoren setzen die Inflammation in Gang. Dies erfolgt durch Wirkung auf Neutrophile, Endothelzellen, Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Thrombozyten. Im weiteren Entzündungsgeschehen unterscheidet man proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1, Interferon (IFN)- γ , IL-12, IL-18 und den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) sowie antiinflammatorische Zytokine wie IL-4, IL-10, IL-13, IFN- α und den *transforming growth factor* (TGF)- β . Letztere werden als Antwort auf die proinflammatorische Reaktion freigesetzt und sollen diese begrenzen. Diese vereinfachte Zuordnung berücksichtigt jedoch nicht, dass zahlreiche Zytokine je nach Situation sowohl pro- als auch antiinflammatorische Charakteristika

aufweisen können [17, 24]. Sekundäre Mediatoren, auch als Finale Mediatoren oder Effektoren bezeichnet, führen die eigentliche Schädigung der Endothel- und Parenchymzellen herbei. Es handelt sich bei dieser Gruppe um reaktive Sauerstoffverbindungen, Stickstoffmonoxid (NO), Eicosanoide, den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF), Proteasen und Komplementfaktoren [81].

1.4.3 Veränderungen der Hämodynamik

Drei wesentliche Veränderungen kennzeichnen die Makrohämodynamik in der Sepsis:

- der Abfall des Gefäßtonus insbesondere im Bereich der Arteriolen und Venolen [6],
- der Barorezeptor-vermittelte Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) [23, 122] sowie
- eine erniedrigte myokardiale Funktion trotz angestiegenem HZV [47]

Hieraus ergibt sich die typische hämodynamische Konstellation der Sepsis mit erniedrigtem systemischen Gefäßwiderstand (SVR), erhöhtem HZV und erhöhter HR. Bei unverändertem oder angestiegenem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) resultiert aus dem erhöhten HZV ein ebenfalls erhöhter pulmonalarterieller Druck. Kann der Abfall des SVR nicht durch den Anstieg des HZV kompensiert werden, kommt es zum Blutdruckabfall und damit zum Vollbild des hypoton-hyperdynamen septischen Schocks. Weiterhin findet sich häufig eine absolute oder relative Verminderung des intravasalen Volumens. Gründe hierfür können unter anderem ein Pooling in Kapazitätsgefäßen, Verluste intravaskulärer Flüssigkeit durch erhöhte Gefäßpermeabilität mit konsekutiver Ödembildung, durch Durchfälle, Erbrechen, Schwitzen oder *Perspiratio insensibilis* bei erhöhter Körpertemperatur bedingte Flüssigkeitsverluste oder auch geringe orale Flüssigkeitszufuhr sein [13]. Nachfolgend soll auf Einzelheiten und Zusammenhänge der genannten Veränderungen eingegangen werden.

Sowohl beim hämorrhagischen als auch beim kardiogenen Schock liegt eine Erniedrigung des HZV mit konsekutiver Hypotension vor, die Folge ist eine periphere Vasokonstriktion. Im Gegensatz dazu kann beim sog. vasodilatatorischen Schock eine arterielle Hypotension auch bei normalem oder gar erhöhtem HZV durch die eingeschränkte Fähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur zur Konstriktion auftreten. Für den vasodilatatorischen Schock wurden zahlreiche Ursachen beschrieben. Am häufigsten liegt ein septisches Krankheitsbild zugrunde, daneben kommen verschiedene Arten einer Intoxikation sowie eine anaphylaktische Reaktion in Betracht. Von klinischer Relevanz ist zudem die Tatsache, dass der vasodilatatorische Schock die gemeinsame Endstrecke bei schwerwiegendem, lange bestehendem Schock jeglicher Ursache sein kann. Ein wichtiges Merkmal neben der peripheren Vasodilatation ist ein allgemein schlechtes Ansprechen auf Vasopressoren. Gleichzeitig finden sich im Plasma erhöhte Konzentrationen an Katecholaminen [59].

Der septische Schock stellt die am besten untersuchte Form des vasodilatatorischen Schocks dar. In dessen Pathogenese konnten drei zentrale Mechanismen identifiziert werden (s. Abbildung 1.3):

- a) die Aktivierung Adenosintriphosphat (ATP)-sensitiver Kalium (K^+)-Kanäle (K_{ATP} -Kanäle) in der Plasmamembran der glatten Gefäßmuskulatur
- b) die Stimulation der induzierbaren Isoform der NO-Synthase (iNOS)
- c) ein relativer Mangel an Arginin-Vasopressin (AVP) [59]

Die Kenntnis der genannten Mechanismen ist für das genaue Verständnis der Pathophysiologie essentiell und bietet eine Reihe potentieller Therapieansätze.

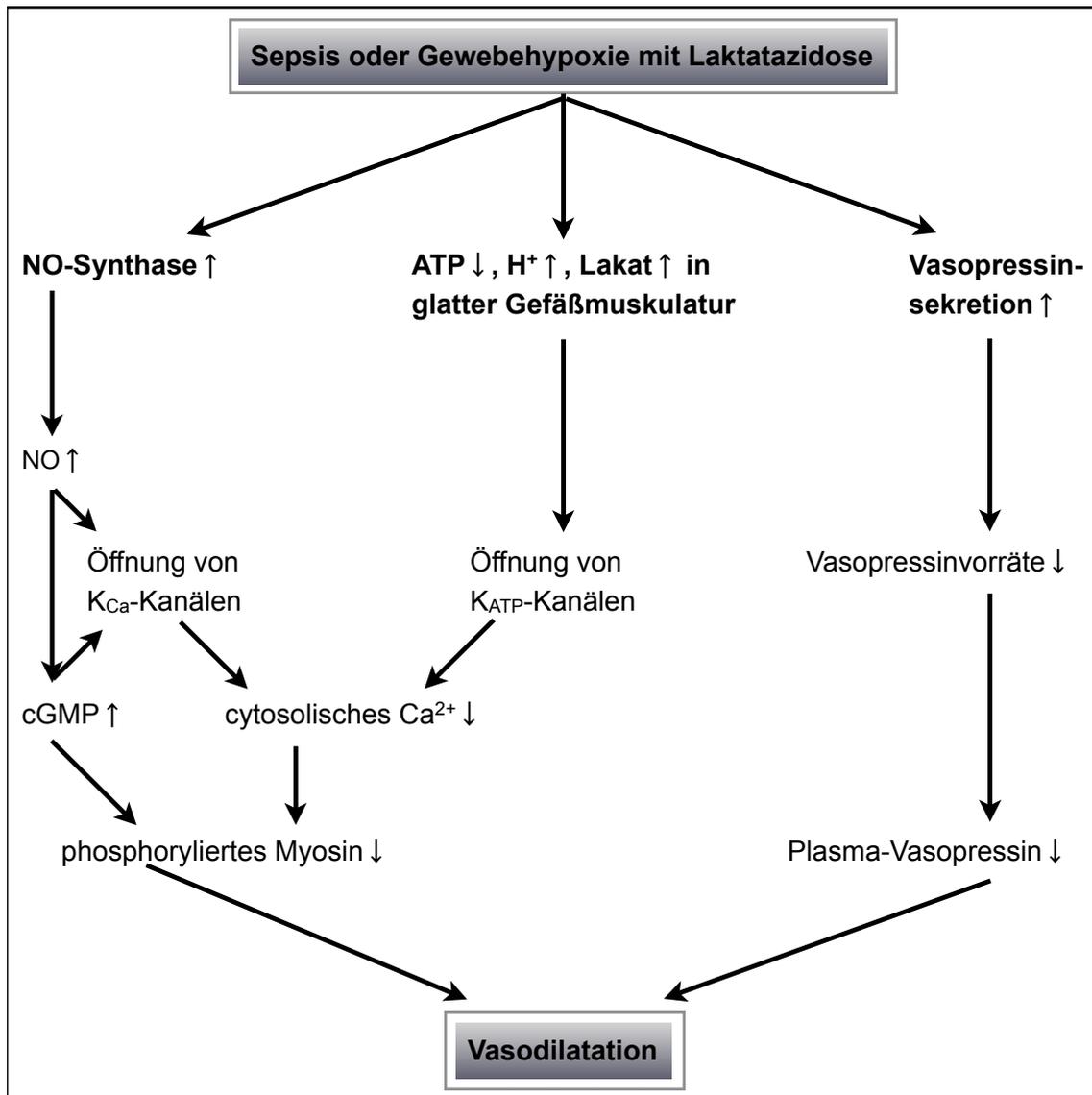


Abbildung 1.3: Mechanismen des vasodilatatorischen Schocks [59]

Legende: NO = Stickstoffmonoxid, ATP = Adenosintriphosphat, cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat.

zu a) Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen: In der Membran arterieller Gefäßmuskelzellen konnten vier verschiedene K^+ -Kanäle typisiert werden [88]:

- spannungsgesteuerte K^+ (K_v)-Kanäle: Sie werden durch Membrandepolarisation aktiviert.
- Calcium (Ca^{2+})-aktivierte K^+ (K_{Ca})-Kanäle: Diese reagieren auf Veränderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle des Muskeltonus kleiner Arterien.

- einwärts gleichrichtende K^+ (K_{IR})-Kanäle: Sie regulieren das Membranpotential in glatter Muskulatur verschiedener Arten von Widerstandsgefäßen.
- K_{ATP} -Kanäle: Dieser Subtyp reagiert auf Änderungen des Zellmetabolismus; darüber hinaus ist er Ziel einer Vielzahl vasodilatierender Stimuli.

Über die Aktivierung bzw. Inhibition von K^+ -Kanälen kann das Membranpotential verändert und dadurch eine Änderung des Gefäßmuskeltonus herbeigeführt werden. Dieser Tonus der kleinen Arterien und Arteriolen stellt eine wichtige Determinante des peripheren Gefäßwiderstands und des systemischen Blutdrucks dar. Von den K^+ -Kanälen ist die Bedeutung der K_{ATP} -Kanäle für die Pathophysiologie des vasodilatatorischen Schocks in der Sepsis am besten untersucht [85 - 87, 118] und soll im Folgenden erläutert werden.

Eine Schließung der K_{ATP} -Kanäle an glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt eine Membrandepolarisation. Über spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle wird daraufhin die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöht. Ca^{2+} -Ionen binden an das zytoplasmatische Protein Calmodulin. Der entstandene Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert eine Kinase, woraufhin diese die Myosin-Leichtketten phosphoryliert. Folgen sind eine Aktin-Myosin-Interaktion und somit die Kontraktion der Gefäßmuskelzelle. Umgekehrt führt die Öffnung von K^+ -Kanälen zum vermehrten Ausstrom von K^+ -Ionen aus der Zelle und damit zur Hyperpolarisation der Zellmembran. Dadurch schließen sich spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle mit konsekutiv vermindertem Einstrom von Ca^{2+} -Ionen. Über die Myosinphosphatase wird Myosin dephosphoryliert, die Folge ist eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur [59, 87, 88].

K_{ATP} -Kanäle wurden zunächst im Herzmuskel, später auch in Skelettmuskelzellen, in β -Zellen des Pankreas und bestimmten Neuronen sowie in glatter Muskulatur identifiziert. Dieser Subtyp der K^+ -Kanäle ist an der metabolischen Regulierung des Blutflusses beteiligt. Unter Bedingungen mit gesteigertem Blutbedarf werden K_{ATP} -Kanäle aktiviert und induzieren eine Vasodilatation. Die

Aktivierung erfolgt dabei entweder durch aus benachbarten Geweben freigesetzte Vasodilatoren oder als direkte Auswirkung der Hypoxie [26] mit erniedrigter intrazellulärer ATP-Konzentration sowie Zunahme an Adenosindiphosphat (ADP), Laktat und H^+ -Ionen; darüber hinaus wird für einige antihypertensive Substanzen, z.B. Minoxidil oder Diazoxid, ein Wirkmechanismus über die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen angenommen [27, 54, 88]. Landry und Oliver konnten zeigen, dass Vasodilatation und arterielle Hypotension beim septischen Schock zumindest partiell aufgrund einer Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen in der glatten Gefäßmuskulatur auftreten. Des Weiteren könnte durch diesen Mechanismus das bereits erwähnte geringe Ansprechen auf Vasokonstriktoren erklärt werden, da die Membranhypolarisation die Wirkung der Katecholamine beeinträchtigt, den Ca^{2+} -Einstrom in den Intrazellulärraum zu erleichtern [58]. Die K_{ATP} -Kanal-Inhibition mit konsekutiver Vasokonstriktion und Steigerung des systemischen Blutdrucks stellt dagegen einen potentiellen Therapieansatz unter anderem bei vasodilatatorischem Schock dar.

zu b) Stimulation der iNOS: Eine gesteigerte Expression der iNOS wird sowohl beim septischen als auch beim dekompenzierten hämorrhagischen Schock beobachtet. Sie erfolgt unter anderem in Zellen der glatten Gefäßmuskulatur und in Endothelzellen [121, 123]. An der Stimulation der iNOS sind eine Reihe verschiedener proinflammatorischer Zytokine, z.B. $IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$ und Adenosin, ursächlich beteiligt [59]. Die iNOS produziert 1.000-fach höhere Mengen an NO verglichen mit der physiologisch vorhandenen, konstitutiven NOS (cNOS) [13]. NO stimuliert die lösliche Guanylatzyklase, woraufhin es zu einem Anstieg des intrazellulären cGMP (zyklisches Guanodinmonophosphat) kommt. Dies führt zur Aktivierung der Myosin-Leichtketten-Phosphatase, damit zur Dephosphorylierung von Myosin und konsekutiv zur Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen [59, 79]. Folglich kommt es bei der gesteigerten Synthese zur arteriellen Hypotension. Möglicherweise spielt auch die NO-induzierte Aktivierung von K^+ -Kanälen in der Plasmamembran glatter Gefäßmuskelzellen eine Rolle und trägt zur

Vasodilatation und Resistenz gegenüber der Wirkung von Vasopressoren bei. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang die K_{Ca} -Kanäle. Diese werden physiologisch durch Vasokonstriktoren wie Noradrenalin via erhöhter zytosolischer Ca^{2+} -Konzentration aktiviert und verhindern die weitere Vasokonstriktion, indem sie die Plasmamembran hyperpolarisieren. In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass pharmakologische Inhibitoren der NOS einen signifikanten Anstieg von Blutdruck und Gefäßwiderstand sowohl beim septischen als auch beim späten hämorrhagischen Schock bewirken. Zusätzlich verringern sie die zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks notwendige Katecholamindosis [59]. Jedoch ergaben sich negative Auswirkungen auf den Herzindex (CI) und die Sauerstoffversorgung, des Weiteren kam es zu einem Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (MPAP) [14, 34]. Schädigungen der Leber, renale Thrombosen, renale Vasokonstriktion, eine Hämorrhagie im Darmlumen sowie eine erhöhte intestinale vaskuläre Permeabilität stellen weitere Nebenwirkungen einer NOS-Inhibition dar [34]. Eine kürzlich publizierte Phase-III-Studie musste sogar vorzeitig abgebrochen werden, da die pharmakologische NOS-Inhibition bei Patienten im septischen Schock mit einer Erhöhung der Letalität verbunden war [67].

zu c) Relativer AVP-Mangel: AVP (syn.: Antidiuretisches Hormon = ADH, Adiuretin) spielt unter physiologischen Bedingungen lediglich eine untergeordnete Rolle bei der Blutdruckregulation; seine Hauptaufgabe liegt in der Regulierung des Wasserhaushalts [59]. Die Produktion von AVP erfolgt in den supraoptischen und paraventriculären Kernen des Hypothalamus. Über transaxonalen Transport gelangt das Hormon zum Hypophysenhinterlappen und kann von dort bei Bedarf ins Blut abgegeben werden. Stimuli zur Sekretion von AVP sind zum einen ein Anstieg der extrazellulären Osmolarität und eine Verringerung des Plasmavolumens [60]. Daneben registrieren im Rahmen des sog. Gauer-Henry-Reflexes Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof Veränderungen der linksatrialen Füllung und passen die AVP-Sekretion entsprechend an [89]. Der antidiuretische Effekt tritt bereits bei relativ niedrigen

AVP-Plasmakonzentrationen von ca. $1 - 7 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($0,9 - 6,5 \text{ pmol}\cdot\text{l}^{-1}$) auf. Über eine Interaktion mit V_2 -Rezeptoren kommt es zur Erhöhung des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), welches wiederum entsprechende Phosphorylierungen steuert und eine Insertion von Aquaporinen in die luminale Membran der Hauptzellen des renalen Sammelrohrs bewirkt. Die gesteigerte Wasserpermeabilität resultiert in einer verstärkten Wasserrückresorption [59, 60].

Bei Hypotension, unter anderem durch Hämorrhagie [35] oder Sepsis [137], wird das Hormon aus der Neurohypophyse freigesetzt. Über Rezeptoren auf glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt AVP eine Vasokonstriktion und damit die Anhebung des arteriellen Blutdrucks [60]. Während der Frühphase sowohl des septischen als auch des hämorrhagischen Schocks werden deutlich erhöhte Plasmaspiegel von $10 - 200 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($9 - 187 \text{ pmol}\cdot\text{l}^{-1}$) gefunden. AVP trägt hierdurch zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks bei. Bei Fortbestehen der hämodynamischen Kompromittierung kommt es jedoch zum Abfall der anfangs hohen AVP-Konzentrationen [59]. Die Ursachen für dieses Phänomen sind bisher nicht hinreichend geklärt; als wahrscheinlich gelten die Erschöpfung des Hormonbestands im Hypophysenhinterlappen nach exzessiver Freisetzung in der initialen Phase des Schockgeschehens [113], hohe Noradrenalin-konzentrationen, die die Freisetzung von AVP aus supraoptischen Neuronen hemmen [28], sowie die erhöhte Freisetzung von NO innerhalb des Hypothalamus, wodurch die Produktion von endogenem AVP herabsetzt wird [97].

Wird exogenes AVP zum Ausgleich der niedrigen Konzentrationen im vasodilatatorischen Schock verabreicht, so beobachtet man einen deutlichen Anstieg des systemischen Blutdrucks; interessanterweise tritt dieser Effekt nicht unter Normalbedingungen auf [59]. Die Kombination der genannten Aspekte – inadäquat niedrige AVP-Konzentrationen und eine deutliche Reaktion auf exogen verabreichtes Hormon zum Ausgleich dieses Defizits – lässt den Schluss zu, dass der AVP-Mangel zum vasodilatatorischen Schockgeschehen beiträgt [59]. Die Verabreichung von AVP an Patienten mit septischem Schock kann den arteriellen Blutdruck steigern, ist jedoch mit einer deutlichen

Reduktion des HZV und der Umverteilung regionaler Blutflüsse assoziiert. Bei Dosierungen $> 0,04 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ steigt das Risiko für Myokardischämien, Abfälle des HZV, Herzstillstand und ischämische Hautläsionen [99].

Die Vasodilatation beim septischen Schock kann so ausgeprägt sein, dass eine fast komplette Vasoplegie vorliegt, bei der der arterielle Blutdruck hauptsächlich von der Höhe des HZV abhängt. Der Anstieg des HZV wird unter anderem durch eine Barorezeptor-vermittelte, sympathische Stimulation hervorgerufen. Es kommt zu einer Erhöhung der HR und gleichzeitig zu einer Reduktion des Afterloads. Trotz des erhöhten HZV zeigt sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit septischem Schock eine myokardiale Dysfunktion. Neben einer ventrikulären Dilatation finden sich bei oft normalem Schlagvolumen eine eingeschränkte links- und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion sowie eine Rechtsverschiebung der Frank-Starling-Kurve. Die genannten Veränderungen treten meist schon in den ersten 24 Stunden des septischen Schocks auf, bei Überlebenden zeigt sich eine komplette Reversibilität [13].

Wiggers beschrieb 1947 erstmals das Konzept der reversiblen myokardialen Depression oder Dysfunktion im hämorrhagischen Schock; hierbei postulierte er die Existenz eines *myocardial depressing factor* [136]. Schuster führte 1989 den Begriff der akuten septischen Kardiomyopathie ein, gekennzeichnet durch eine Myokardschädigung im Rahmen einer Sepsis mit der Folge einer im Verhältnis zum SVR verminderten kardialen Pumpfunktion. Mehrere Untersuchungen konzentrierten sich auf die Isolation des *myocardial depressing factor*, dessen genaue Struktur jedoch nicht eindeutig herausgefunden werden konnte. Mittlerweile geht man von einer komplexen mediatorvermittelten Auslösung der myokardialen Depression in der Sepsis aus, an der vornehmlich Interleukine (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 und IL-10), IFN- γ und TNF- α sowie NO beteiligt sind [39, 106].

1.4.4 Sauerstofftransport in der Sepsis

Der Begriff Schock ist definiert als ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch (VO_2) und -angebot (DO_2). Es kommt zu Veränderungen der Gewebepfusion mit reduzierter Anlieferung von Sauerstoff und anderen Nährstoffen, was Dysfunktionen zunächst auf zellulärer, nachfolgend auf Organebene nach sich zieht [131]. Physiologisch ist der VO_2 (in $ml\ O_2 \cdot min^{-1}$) des Körpers unabhängig vom DO_2 (in $ml\ O_2 \cdot min^{-1}$). Dabei liegt die Sauerstoffextraktionsrate (O_2 -ER, errechnet aus $VO_2 \cdot 100 / DO_2$) etwa zwischen 20 und 30 %. Durch Steigerung der O_2 -ER kann einerseits bei konstantem DO_2 ein gesteigertes VO_2 kompensiert werden, andererseits kann auf Gewebeebene ein DO_2 -Abfall in weitem Rahmen ausgeglichen werden, ohne dass es zum Absinken des VO_2 kommt. Die Verminderung des DO_2 kann dabei sowohl durch eine Erniedrigung des HZV als auch durch eine Anämie oder Hypoxämie bedingt sein. Erst bei Unterschreiten einer kritischen Grenze des DO_2 ($DO_{2\ crit}$) mit fehlender Möglichkeit zur weiteren Anhebung der O_2 -ER reduziert sich der VO_2 gemeinsam mit dem DO_2 , was als *oxygen supply dependency* bezeichnet wird. Verschiedene Studien zum Nachweis des $DO_{2\ crit}$ lieferten uneinheitliche Ergebnisse. Derzeit ist die Verschiebung des $DO_{2\ crit}$ zu supranormalen Werten in der Sepsis nicht sicher nachgewiesen [13]. Bei septischen Patienten mit stark erniedrigtem DO_2 kann eine *oxygen supply dependency*, teilweise als transientes Ereignis, vorliegen [44, 105]. Shoemaker et al. zeigten in ihrer Untersuchung an Schockpatienten, dass eine Korrelation zwischen einem guten Outcome und einem Anstieg von HZV, DO_2 und VO_2 auf supranormale Werte gegeben war [115]. Als Begründung wurde angeführt, dass aufgrund der erhöhten Schwelle des $DO_{2\ crit}$ ein normales DO_2 den gesteigerten VO_2 nicht mehr decken könne, was zu Mangelversorgung und „Sauerstoffschuld“ mit nachfolgendem MOV führen könne [114]. Mehrere Folgestudien zum Thema supranormales DO_2 bei kritisch kranken Patienten erbrachten widersprüchliche Ergebnisse [13]. Eine Metaanalyse ermittelte ein nicht signifikant reduziertes relatives Mortalitätsrisiko bei Anstreben eines supranormalen DO_2 (Relatives Risiko 0,86, 95 %-Konfidenzintervall: 0,62 - 1,20) [51]. Allerdings konnte verdeutlicht werden, dass eine geringere Mortalität bei den Patienten besteht,

die infolge einer Volumen- und/oder Katecholamintherapie eine supranormale Hämodynamik entwickeln können; insbesondere Studienergebnisse von Arbeitsgruppen um Rhodes und Hayes unterstreichen, dass supranormale DO_2 - und VO_2 -Werte nach Volumen- oder Katecholamingabe vielmehr ein Outcome-Kriterium als einen therapeutischen Zielparameter darstellen [50, 100]. Schließlich wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz verschiedener Fachgesellschaften festgehalten, dass „[...] Interventionen zur Erhöhung des DO_2 auf supranormale Werte [...] nicht empfohlen werden“ [1].

Zahlreiche Studien konnten Veränderungen des regionalen Blutflusses während der Sepsis nachweisen. Hierzu zählen Änderungen des relativen oder absoluten Blutflusses zu den einzelnen Organen sowie unterschiedliche Flussverteilungen innerhalb der Organe [13]. Verantwortlich für die gestörte Autoregulation des regionalen Blutflusses in der Sepsis ist unter anderem die erhöhte Produktion von NO [76]. Über die Eröffnung von arteriovenösen Shunts erfolgt die vermehrte Durchblutung von Geweben mit niedrigem metabolischen Bedarf auf Kosten der Versorgung metabolisch aktiverer Gewebe [42, 75]. In der Folge kann in bestimmten Geweben die O_2 -ER erhöht sein, während sie in anderen Organen reduziert ist; auch die Gesamtsauerstoffextraktion des Körpers kann sich in der Sepsis verringern [84, 122].

Mikrozirkulationsstörungen tragen zusätzlich zur gestörten Sauerstoffversorgung der Gewebe bei. Farquhar et al. konnten mittels *in vivo*-mikroskopischer Techniken bei normotensiven, septischen Ratten eine reduzierte Gesamtquerschnittsfläche an perfundierten Kapillaren nachweisen [37]. Als ursächlich hierfür werden unter anderem angesehen:

- Schädigungen des Endothels mit nachfolgender Endothelschwellung [75]
- Veränderungen der Permeabilität der Kapillaren mit Gewebsödem und intrakapillärer Hämokonzentration [75, 122]
- Mikrothromben auf dem Boden einer disseminierten intravasalen Gerinnung [130]

- verminderte Verformbarkeit von Erythrozyten [7]
- verstärkte Leukozytenaggregation und -endotheladhäsion durch Expression von Adhäsionsmolekülen [7, 32]

Eine Übersicht über die Einflüsse auf die Mikrozirkulation liefert Abbildung 1.4:

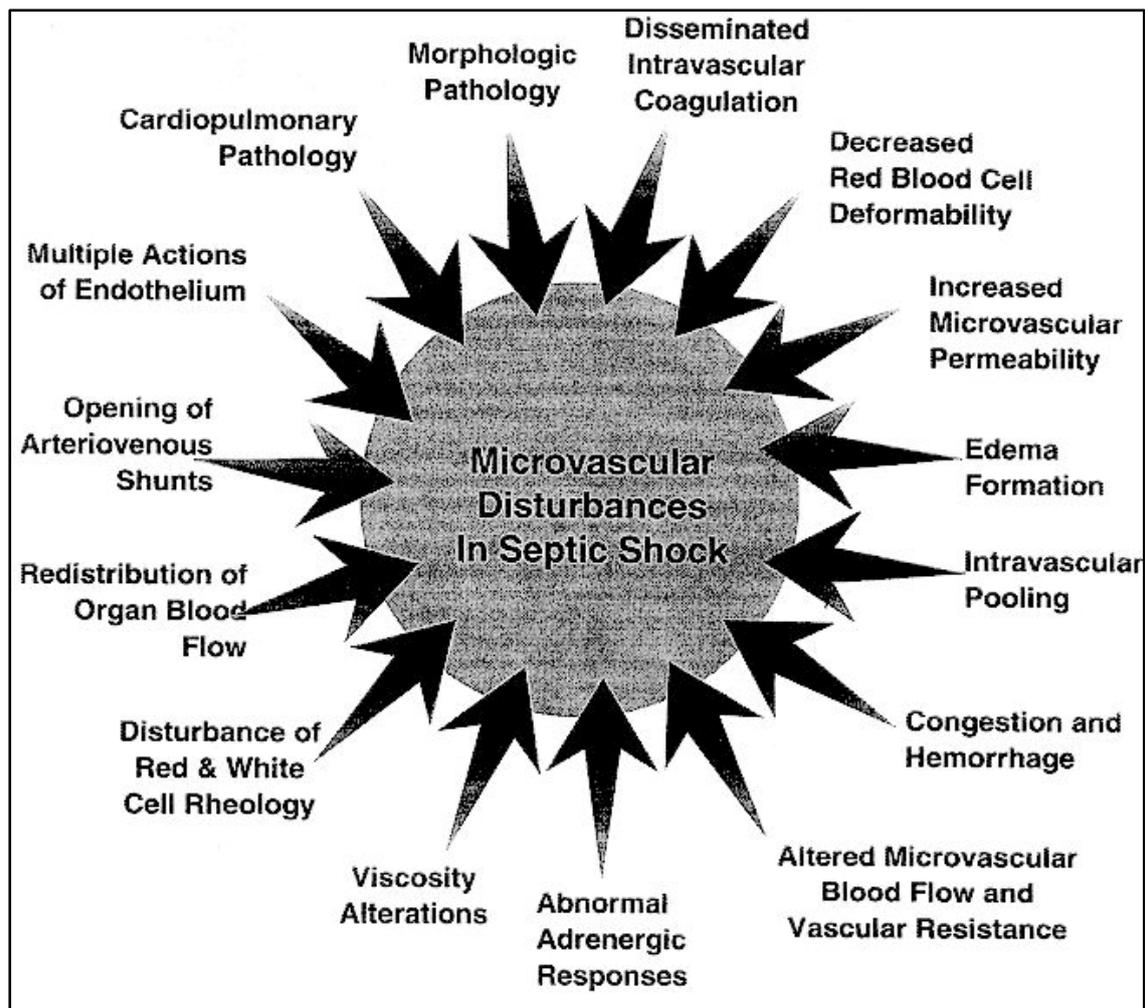


Abbildung 1.4: Einflüsse auf die Mikrozirkulation im septischen Schock [52]

Die Annahme einer gestörten regionalen Perfusion in der Sepsis legt das Vorhandensein eines erniedrigten pO_2 in zahlreichen Organen nahe. Überraschenderweise fanden sich jedoch in einigen Untersuchungen keine reduzierten oder sogar gesteigerte pO_2 -Werte. Folglich muss über die alterierte Sauerstoffversorgung der Gewebe als Folge eines veränderten Blutflusses hinaus ein zusätzlicher wichtiger Pathomechanismus im septischen

Krankheitsgeschehen vorliegen, der die Sauerstoffversorgung auf Zellebene beeinträchtigt [13]. Man spricht von der sog. zytopathischen Hypoxie, die dazu führt, dass die betroffene Zelle trotz ausreichend hohem mitochondrialen DO_2 nicht genug ATP zur Verfügung stellen kann [41].

1.5 Diagnostik und Monitoring

Für die Diagnose der Sepsis sind klare Kriterien erforderlich, um die Erkennung des Krankheitsbildes in der initialen Phase und die frühzeitige Einleitung geeigneter therapeutischer Maßnahmen zu ermöglichen. Probleme ergeben sich hauptsächlich bei der Formulierung einer praktikablen klinischen Sepsisdiagnose. Hierfür müssen sich die Zeichen der Sepsis in der Frühphase rasch und mit vertretbarem Aufwand bestimmen lassen. Derzeit existiert kein Parameter, der allein zur Diagnose führt [99].

1.5.1 Klinischer Ablauf und diagnostische Maßnahmen

Den einzelnen Schritten der Pathophysiologie der Sepsis (s. Kapitel 1.4) lassen sich bestimmte Symptome (in Klammern die jeweils beobachtete Häufigkeit) zuschreiben:

Der Vorgang der Invasion von Mikroorganismen und Toxinen geht zunächst mit einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes einher; zwar gelingt dessen Quantifizierung allenfalls schwierig, dennoch ist das Auftreten gut feststellbar. Es folgen Fieber (60 - 80 %), z.T. mit Schüttelfrost (25 - 33 %), oder auch Hypothermie (10 %). Im peripheren Blut lässt sich eine Leukozytose feststellen (60 - 70 %), seltener zeigt sich eine Leukozytopenie (10 %). Jeweils ca. 20 % der Patienten weisen normale Körperkerntemperatur und Leukozytenzahlen auf [108]. Weitere Hinweise auf eine beginnende Sepsis sind eine Erhöhung von Procalcitonin (PCT, s.u.) oder C-reaktivem Protein (CRP) [99].

Die Ausschüttung von Mediatoren führt zu Störungen in zahlreichen Organsystemen:

- Äußerlich erkennbar ist in der Regel eine heiße, trockene und gerötete Haut; nur selten bestehen bereits im Frühstadium der Sepsis eine kühle, feuchte Haut und Blässe.
- Veränderungen der Respiration äußern sich als Tachypnoe, Hyperventilation mit Abnahme des $p_a\text{CO}_2$ sowie Hypoxämie mit Abnahme des $p_a\text{O}_2$ (bei Atmung von Raumluft).
- Als Anzeichen der gestörten Hämodynamik treten eine Herzfrequenzzunahme und eine Blutdruckinstabilität mit Neigung zur Hypotonie auf; es besteht ein gesteigerter Volumen- bzw. Katecholaminbedarf zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Ausgangswerte.
- Es kommt zur Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems, erkennbar am Auftreten löslicher Fibrinmonomere, an der Verminderung von Antithrombin und der Thrombozytenzahl sowie der Zunahme von Fibrin(ogen)spaltprodukten. Daneben zeigt sich eine gestörte Thrombozytenfunktion.
- Veränderungen des Stoffwechsels sind Hyper-, seltener Hypoglykämie, erhöhte Konzentrationen von Laktat im Serum und eine Zunahme der renalen Stickstoffausscheidung.
- Eine verminderte Diurese sowie eine Abnahme der endogenen Kreatininclearance mit konsekutivem Anstieg des Serumkreatinins weisen auf eine einsetzende Nierenfunktionsstörung hin.
- Neurologische Symptome treten in Form von Somnolenz, Lethargie oder auch Unruhe und Verwirrtheit als Indiz einer beginnenden septischen Enzephalopathie auf, des Weiteren können sich im Verlauf Polyneuropathien und Myopathien entwickeln [108].

Schon in frühen Stadien des septischen Krankheitsgeschehens können wie oben geschildert Funktionen wichtiger Organsysteme gestört sein; betrifft die Dysfunktion mehrere Organe, spricht man vom MODS, definiert als derart veränderte Organfunktionen bei einem kritisch kranken Patienten, dass ohne Intervention die Homöostase nicht mehr aufrechterhalten werden kann [16].

Geht die initiale Insuffizienz in ein vollständiges Erliegen der Organfunktion über, bezeichnet man dies als Organversagen. Der Begriff MOV steht für das gleichzeitig oder in rascher zeitlicher Abfolge auftretende Versagen von zwei oder mehr vitalen Organsystemen [8]. Baue beschrieb die „vier I's“ (*infection, inflammation, ischemia, injury*) als die wichtigsten zugrunde liegenden Ursachen des MOV [9]. Klinisch gelingt häufig keine scharfe Trennung zwischen der Dysfunktion und dem Organversagen, auch wurden bislang keine Diagnosekriterien für ein MODS oder MOV durch Fachgesellschaften festgelegt. Häufig betrifft die Abfolge der Organdysfunktionen zunächst das Atmungs- und das Herzkreislaufsystem mit rasch feststellbaren Abweichungen, gefolgt von Leber- und Niereninsuffizienz bzw. -versagen, Gerinnungsstörungen und schließlich Störungen des Verdauungstraktes, des Zentralen Nervensystems (ZNS), des Bewegungsapparates, des Immunsystems sowie metabolischen Veränderungen [9]. Im Einzelnen ergeben sich die in Tabelle 1.1 aufgeführten Dysfunktionen und diagnostischen Parameter:

Organ	Dysfunktion	Diagnose- und Differentialdiagnosehilfen
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenödem mit erhöhtem Kapillardruck: kardiales Lungenödem • Lungenödem mit erhöhter Kapillarpermeabilität: ALI: $p_aO_2 / F_iO_2 < 300$ mmHg; ARDS: $p_aO_2 / F_iO_2 < 200$ mmHg 	Hypoxämie (p_aO_2 unter der Altersnorm bei Atmung von Raumluft), pathologisch-radiologischer Befund im Thoraxröntgenbild, Respiratortherapie erforderlich
Niere	<ul style="list-style-type: none"> • prärenales Nierenversagen • akute Tubulusnekrose • Rindennekrose 	Anstieg des Serumkreatinins $> 3 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$, Urinausscheidung $< 20 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$, Kreatininclearance $< 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt, Nierenersatzverfahren erforderlich
Zentrales Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> • Enzephalopathie: ischämisch – septisch – hepatisch 	neurologischer Status, CT, EEG, <i>Glasgow-Coma-Scale</i> , Ammoniak

Organ	Dysfunktion	Diagnose- und Differentialdiagnosehilfen
Peripheres Nervensystem, Skelettmuskel	<ul style="list-style-type: none"> • Polyneuropathie des Schwerstkranken • Myopathie des Schwerstkranken 	neurologischer Status, EMG, Muskelbiopsie, <i>Glasgow-Coma-Scale</i>
Herzkreislaufsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardischämie • septische Kardiomyopathie • Myokarddepression bei SIRS (SIRS-Kardiomyopathie) • supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien bradykarder und tachykarder Genese • Vasodilatation 	Swan-Ganz-Katheter, PiCCO, Blutdruckmessung, LVSWI, HZV, EKG, Echokardiographie, herzspezifische Enzymdiagnostik, SVR
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> • bakterielle / Endotoxintranslokation • Ileus • submuköse Darmblutung • erosive Gastritis • Stressulkus • akalkulöse Cholezystitis • Pankreatitis, „Schockpankreas“ 	Enzymdiagnostik, Endoskopie, Sonographie, CT
Leber	<ul style="list-style-type: none"> • ischämische Hepatitis • intrahepatische Cholestase • „Schockleber“ 	Anstieg Serumbilirubin > 2 mg·dl ⁻¹ , Erhöhung Transaminasen > 2-faches der Norm
Gerinnungssystem	<ul style="list-style-type: none"> • disseminierte intravasale Gerinnung • Verdünnungsthombozytopenie 	Abfall Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie oder rascher Abfall um 150.000·mm ⁻³), Abfall der Fibrinogenkonzentration (Hypofibrinogenämie oder rascher Abfall um 150 mg·dl ⁻¹), mindestens 2 pathologische plasmatische Gerinnungstests (Quick-Wert, PTT, Faktoren II, V oder X)
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Suppression der lokalen Darmimmunbarriere • Störung der zellulären Immunantwort • Störung der humoralen Immunantwort (sekundäres Antikörpermangelsyndrom) • Immunparalyse 	Immunglobuline, Differentialblutbild, monozytäre HLA-DR-Expression

Organ	Dysfunktion	Diagnose- und Differentialdiagnosehilfen
Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • erniedrigtes DO_2, gehemmter zellulärer VO_2 • Shift: Proteolyse, Lipolyse • Hyperglykämie: gestörte Glukoseaufnahme und -verwertung 	Blutzucker, Blutfette, Laktat
Organinteraktion	<ul style="list-style-type: none"> • autonome Dysfunktion 	Herzfrequenzvariabilität, Baro- und Chemoreflexsensitivität

Tabelle 1.1: Formen und diagnostische Kriterien des Multiorganversagens. Übersicht über klinische Zeichen und Laborparameter (modifiziert nach [108])

Legende: ALI = *acute lung injury*, p_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, F_iO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion, ARDS = *acute respiratory distress syndrome*, CT = Computertomogramm, EEG = Elektroenzephalogramm, EMG = Elektromyogramm, SIRS = *systemic inflammatory response syndrome*, PiCCO = *pulse contour cardiac output*, LVSWI = *left ventricular stroke work index*, HZV = Herzzeitvolumen, EKG = Elektrokardiogramm, SVR = *systemic vascular resistance*, PTT = *partial thromboplastin time*, HLA = *human leucocyte antigen*, DO_2 = Sauerstoffangebot, VO_2 = Sauerstoffverbrauch.

1.5.2 Diagnosekriterien

Zur Diagnose der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks werden die in Kapitel 1.1.2 aufgeführten Definitionen der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz von 1992 empfohlen [16, 99]. Diese finden seit 2005 Verwendung in der deutschen Version der ICD-10, ab 2011 ist die weltweite Anwendung vorgesehen. Anhand dieser Sepsiskriterien sind auch Aussagen bezüglich des Schweregrades der Erkrankung sowie der Prognose möglich (s. Kapitel 1.3). Darüber hinaus empfehlen die aktuellen Leitlinien die Bestimmung von PCT im Serum, um die Diagnose einer schweren Sepsis zu sichern bzw. auszuschließen [99]. Bei PCT handelt es sich um ein Propeptid des Calcitonins, das bei schweren Infektionen in extrathyreoidalen Geweben sezerniert wird. Der Normwert des PCT liegt bei $0,1 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ oder niedriger. In einem Intervall von $0,1 - 0,5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ist das Vorliegen einer schweren mikrobiellen Infektion unwahrscheinlich (Sensitivität: 91 %, Spezifität: 25 %), oberhalb von $2,0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ dagegen hochwahrscheinlich. Patienten mit nachgewiesener Infektion wiesen

Werte von bis zu $30 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ auf [2, 99]. PCT wird aktuell als der am besten geeignete Sepsismarker bezeichnet [98]. Im Verlauf können wiederholte Messungen sinnvoll sein, um die Dauer einer antimikrobiellen Behandlung zu verkürzen [99]. Der direkte Erregernachweis anhand positiver Blutkulturen gelingt nur bei jedem zweiten bis dritten Sepsispatienten [103].

Insgesamt wird deutlich, dass die Diagnose Sepsis anhand einer Zusammenstellung aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen gestellt wird. Es gilt zu beachten, dass sich auf diese Weise ein inhomogenes Krankheitsbild ergibt.

1.5.3 Verlaufsbeurteilung

Für Intensivpatienten wurde zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung sowie zur Verlaufsbeurteilung eine Reihe von Scoresystemen erarbeitet. Diese ermöglichen eine Abschätzung der Prognose; zudem kann auf diese Weise der Erfolg einer durchgeführten Therapiemaßnahme quantitativ beurteilt und mit anderen Verfahren verglichen werden. Alle verwendeten Scores erfassen mehrere leicht zu ermittelnde Parameter und vergeben Punkte entsprechend dem Grad der Abweichung von der Norm. Einschränkend ist bei sämtlichen Scoresystemen zu beachten, dass stets nur eine statistische Wahrscheinlichkeit bezüglich des Letalitätsrisikos von Patientengruppen, nicht jedoch eine individuelle Prognose angegeben werden kann [93]. Im Folgenden soll eine Auswahl an Scoresystemen vorgestellt werden:

- Sepsisscore nach Elebute und Stoner: Nach diesem Score werden Punkte für vier Gruppen an Reaktionen auf die Sepsis vergeben: lokale Infektzeichen, Pyrexie, Organversagen und Laborwerte. Bei Vorliegen von mindestens zwölf Punkten ist von einer Sepsis auszugehen. Bei chirurgischen Patientenkollektiven wird eine Sensitivität von 92,6 % und eine Spezifität von 99,6 % erreicht, neben dem APACHE II (s.u.) wird dieser Score für chirurgische Intensivpatienten empfohlen. Jedoch ist die Erhebung der mindestens 16 Parameter für ein tägliches Monitoring wenig praktikabel [33, 57, 92].

- APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*)-Score: Dieser Score berücksichtigt neben zwölf physiologischen Parametern das Alter und den chronischen Krankheitszustand des Patienten. Es handelt sich um den bislang am besten validierten Score, der ausdrücklich für die Schweregradquantifizierung bei Patienten mit Sepsis empfohlen wird [90, 93]. Bei einer Durchführungszeit von fünf bis zehn Minuten ist eine gute Praktikabilität gegeben.
- SAPS II (*simplified acute physiology score*): Neben zwölf physiologischen Parametern werden der Aufnahmemodus (elektiv bzw. nicht-elektiv, chirurgisch, internistisch) sowie das Alter und drei Variablen zur Grundkrankheit des Patienten (AIDS, metastasierte Tumorerkrankung, maligne hämatologische Erkrankung) erfasst. Le Gall und Mitarbeiter konnten eine direkte Korrelation zwischen dem identifizierten Schweregrad und der zu erwartenden Letalität nachweisen [62].
- SOFA (*sequential organ failure assessment*)-Score: Er berücksichtigt mit sechs Parametern die wichtigsten Organdysfunktionen (Atmungs-, Gerinnungs-, Herzkreislaufsystem, Leber, Niere, ZNS) und lässt bei einfacher Durchführung verlässliche Aussagen bezüglich der Prognose von Intensivpatienten zu [132].

Eine allgemeine Schweregradeinteilung bei MODS oder MOV wird anhand der Zahl der betroffenen Organsysteme vorgenommen. Diese erfolgt häufig anhand des *multiple organ failure* (MOF)-Score nach Goris, der in der modifizierten Fassung Dysfunktion bzw. Versagen von Atmungs-, Herzkreislaufsystem, Leber und Niere sowie Blutwerte (Leukozyten- und Thrombozytenzahlen) erfasst [63]. Ebenfalls zur Beurteilung eines MODS sowie zur Abschätzung der individuellen Prognose eignet sich der oben beschriebene SOFA-Score.

1.5.4 Das PIRO-Konzept

Im Jahre 2001 wurde in einer erneuten Konsensuskonferenz das sog. PIRO-System erarbeitet. Es soll dazu dienen, eine genauere Klassifizierung des septischen Krankheitsstadiums im Sinne eines Stagings – ähnlich dem TNM-System in der Onkologie (Tumor, Nodus, Metastase) – vorzunehmen. Neben der Berücksichtigung der zugrunde liegenden Pathophysiologie werden zusätzliche Laborparameter einbezogen. Dabei stellt es kein abgeschlossenes Konzept dar, sondern soll zukünftig durch weitere molekulargenetische und laborchemische Parameter erweitert werden. PIRO steht für:

- *predisposing conditions*: Hier sind sowohl das Alter des Patienten, relevante Vorerkrankungen, aber auch genetische Faktoren hervorzuheben.
- *insult*: Art und Ausmaß der Infektion besitzen einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose.
- *host response*: Häufig zielen therapeutische Strategien eher auf die Reaktion des Organismus als auf den Erreger ab.
- *organ dysfunction*: In Analogie zum TNM-System kann die Organdysfunktion mit dem Vorliegen von Metastasen bei onkologischen Erkrankungen verglichen werden [66].

1.5.5 Monitoring

Das intensivmedizinische Monitoring septischer Patienten ermöglicht neben der Überwachung und Schweregradeinschätzung auch Entscheidungen über geeignete Therapiestrategien und Erkennen von deren Wirksamkeit. Beim kritisch Kranken kommen neben der routinemäßigen, nicht-invasiven Erfassung von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz sowie der peripheren Sauerstoffsättigung auch invasive Messverfahren wie die intraarterielle Druckregistrierung, zentralvenöse Druckmessung und ein Pulmonalkatheter mit Thermodilutionsmessung zum Einsatz. Zu beachten ist jedoch das bei diesen invasiven Methoden hinzukommende Risiko z.T. ernsthafter

Komplikationen, z.B. Verletzungen arterieller Gefäße oder Ausbildung eines Pneumothorax. Zusätzliche Parameter, die eine Aussagekraft bezüglich der Schwere des Krankheitsgeschehens besitzen, sind Elektrolyte, pH-Wert, Diurese, CI, SVR, Pulmonalkapillardruck und rechtsatrialer Druck [53, 119].

1.6 Prävention

Die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung einer Erregerübertragung auf den Patienten ist die hygienische Händedesinfektion, empfohlen vor und nach Patientenkontakt. Bei der Anlage zentraler intravasaler Katheter ist auf eine aseptische Technik zu achten. Intravasale und Harnwegskatheter sollten, sofern nicht mehr indiziert, unverzüglich entfernt werden. Ein routinemäßiger Katheterwechsel ohne Anzeichen einer Infektion ist hingegen nicht vorgesehen. Im Falle hoher Infektionsraten trotz intensiver Kontrollanstrengungen wird der Einsatz Antiseptika-imprägnierter Katheter empfohlen. Zur Vermeidung Ventilator-assoziiertes Pneumonien sollte bei intubierten Patienten – wenn möglich – eine Oberkörperhochlagerung angestrebt werden. Im Bereich der Ernährung konnten Vorteile für eine frühe orale bzw. enterale Ernährung bei chirurgischen Patienten nach Operationen am Gastrointestinaltrakt gezeigt werden. Weiterhin wird für einige chirurgische Patientengruppen, darunter auch Polytraumapatienten, die enteral ernährt werden können, zusätzlich immunmodulierende Sondennahrung mit Arginin, ω 3-Fettsäuren und Nucleotiden empfohlen. Die aktuellen Leitlinien sehen keine routinemäßige Anwendung einer intensivierten intravenösen Insulintherapie mit dem Ziel der Wiederherstellung einer Normoglykämie ($4,4 - 6,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ bzw. $80 - 110 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$) vor. Eine moderate intravenöse Insulintherapie zur Senkung erhöhter Blutglukosespiegel kann erwogen werden; die Vorteile sind derzeit nicht durch Studien belegt [99].

Zahlreiche Untersuchungen konnten eine Reduktion nosokomialer Infektionen durch eine selektive Darmdekontamination (SDD), bestehend aus einer intravenösen Antibiotikagabe sowie einer topischen Applikation nicht-resorbierbarer Antibiotika in den Mund-Rachenraum und über eine

Magensonde nachweisen. Ähnlich gute Wirksamkeit zeigten auch Studien zur alleinigen selektiven oralen Dekontamination (SOD). Für Patienten mit einer voraussichtlichen Beatmungsdauer von mehr als 48 Stunden wird prophylaktisch die Durchführung einer SDD oder SOD empfohlen. Hinzukommen sollten orale Antiseptika zur Mundpflege, die die Inzidenz Ventilator-assoziiertes Pneumonien signifikant senken können [99].

Bei Impfungen sind insbesondere die gegen Pneumokokken, Haemophilus Typ B und Meningokokken bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie hervorzuheben, daneben wird für chronisch kranke Patienten und für Patienten über 60 Jahre eine Impfung gegen Pneumokokken empfohlen. Es sollte eine qualitativ und quantitativ ausreichende Personalausstattung auf Intensivstationen angestrebt werden; Personalmangel ist nachweislich vermehrt mit Ausbruchereignissen sowie mit einer hohen Sepsisinzidenz verbunden. Darüber hinaus haben sich insbesondere an das Intensivpersonal gerichtete Schulungsprogramme bewährt, um die Rate an Ventilator-assoziierten Pneumonien, Bakteriämien durch zentralvenöse Katheter (ZVK) sowie Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen zu senken. Mittels einheitlicher Definitionen und Protokolle sollten regelmäßig die Raten der aufgetretenen Infektionen sowie deren Erreger und die Resistenzsituation erfasst werden [99].

1.7 Therapie

Das Therapiekonzept der Sepsis umfasst allgemein drei Säulen: Neben der kausalen Therapie, die die Fokussanierung und antimikrobielle Therapie einschließt, gibt es eine Reihe von Empfehlungen zur supportiven und adjunktiven Behandlung der Sepsis. Diese sollen im Folgenden in ihren Grundzügen aufgezeigt werden.

1.7.1 Kausale Therapie

Die Sanierung des Infektionsfokus ist als Voraussetzung für den Erfolg einer Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks anzusehen. Auch dem zeitlichen Intervall zwischen dem Beginn der septischen

Symptomatik und dem Einleiten suffizienter Maßnahmen zur Fokussanierung kommt wesentliche Bedeutung hinsichtlich des Outcomes des Patienten zu. Derartige Maßnahmen können unter anderem die Entfernung von Fremdkörpern, Abszessinzision bzw. -drainage, Wundrevision, Amputation, Fasziotomie oder Peritoneallavage umfassen [99].

Die Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie sehen eine frühzeitige, intravenös verabreichte, breite und hochdosierte kalkulierte Therapie, nachfolgend eine Deeskalationsstrategie sowie eine im Regelfall auf sieben bis zehn Tage begrenzte Therapiedauer vor. Wenn möglich sollten vor Applikation der Antibiotika Blutkulturen zur Erregerdiagnostik abgenommen werden. Das gewählte antimikrobielle Regime sollte sowohl am individuellen Risikoprofil des Patienten als auch an der Erregerepidemiologie und an Resistenzmustern der jeweiligen Intensivstation orientiert sein und alle 48 bis 72 Stunden neu evaluiert werden mit dem Ziel, das antimikrobielle Spektrum verengen zu können [99].

1.7.2 Supportive Therapie

Wesentliches Ziel supportiver Therapiemaßnahmen ist die hämodynamische Stabilisierung, um dadurch ein adäquates zelluläres DO_2 zu erreichen. Angestrebt werden folgende hämodynamische Zielkriterien, die bei konsequenter Umsetzung die Letalität der Sepsis senken können:

- zentraler Venendruck (CVP) ≥ 8 mmHg bzw. ≥ 12 mmHg unter mechanischer Beatmung
- mittlerer arterieller Druck (MAP) ≥ 65 mmHg
- Diurese $\geq 0,5$ ml·kg⁻¹·h⁻¹
- zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($s_{cv}O_2$) ≥ 70 %
- Laktat $\leq 1,5$ mmol·l⁻¹ bzw. Abfall des Laktats [101]

Initial sollte eine Volumensubstitution mit 500 - 1.000 ml Kristalloiden bzw. 300 - 500 ml Kolloiden über 30 Minuten erfolgen, die weitere Volumengabe richtet sich nach der beobachteten Wirkung und Toleranz. Insgesamt wird in den Leitlinien der Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen der Vorzug gegeben. Im Falle eines trotz adäquater Volumensubstitution eingeschränkten HZV ist die Gabe von Dobutamin als positiv inotrop wirksames Katecholamin der ersten Wahl indiziert. Zeigt sich weiterhin eine gestörte linksventrikuläre Pumpfunktion, so kann eine Therapie mit Adrenalin, Phosphodiesterasehemmern oder Levosimendan in Betracht gezogen werden. Vasopressorische Katecholamine, in erster Linie Noradrenalin, kommen zum Einsatz, wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, um den angestrebten arteriellen Mitteldruck zu erreichen. Bei erhöhtem Vasopressorbedarf empfiehlt sich ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, auch wenn ein Vorteil hinsichtlich Überlebensrate und Morbidität bislang nicht belegt ist. Zum Erreichen einer $s_{cv}O_2 > 70\%$ ist bei einem Hämatokrit $< 30\%$ darüber hinaus die Gabe von Erythrozytenkonzentraten angezeigt. Diese sollten auch bei wiederhergestellter Gewebepfusion und in Abwesenheit einer relevanten koronaren Herzerkrankung oder Blutung transfundiert werden, um die Hämoglobinkonzentration auf $7 - 9\text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ ($4,4 - 5,6\text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) anzuheben [99].

Es wird empfohlen, Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock frühzeitig zu beatmen. Zu den Indikationen zählen schwere Tachypnoe, muskuläre Erschöpfung, eingeschränkte Vigilanz und ein Sättigungsabfall auf $< 90\%$ trotz Sauerstoffinsufflation. Mit dem Ziel, die oxymetrische sO_2 über 90% zu halten, sollte bei gleichzeitigem Vorliegen eines *acute lung injury* (ALI) oder eines ARDS eine kontrollierte Beatmung mit niedrigem Atemzugvolumen und Plateaudruck, teils mit permissiver Hyperkapnie, sowie mit positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) erfolgen. Eine Bauchlagerung bzw. 135° -Seitenlage kann eine schwere Oxygenierungsstörung verbessern und bei einigen Patienten einen Überlebensvorteil mit sich bringen. Von großer Wichtigkeit ist ein täglicher Spontanatmungsversuch mit Überprüfung der Extubationsmöglichkeit bei hämodynamisch stabilen, ansprechbaren und ausreichend oxygenierten Patienten [99].

Bei Eintritt eines akuten Nierenversagens, das einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock darstellt, sind zur Vermeidung einer urämischen Stoffwechsellage frühzeitig Nierenersatzverfahren einzuleiten. Die Definition des akuten Nierenversagens richtet sich nach Kriterien des Serumkreatinins und der Diurese; dennoch muss der Beginn eines Nierenersatzverfahrens oft individuell festgelegt werden. Es empfiehlt sich eine Thromboseprophylaxe mit unfraktionierten oder niedermolekularen Heparinen. Zur Prophylaxe von Stressulzera und damit zur Verhinderung gastrointestinaler Blutungen kommen Histamin-2-Rezeptorblocker oder Protonenpumpeninhibitoren zum Einsatz, unterstützend wirkt sich eine enterale Ernährung prophylaktisch aus. Die enterale Ernährung stellt grundsätzlich die bevorzugte Ernährungsform des kritisch kranken Patienten dar. Die kombinierte enterale-parenterale Ernährung sollte dann durchgeführt werden, wenn enteral nur ein geringer Anteil des Bedarfs gedeckt werden kann. Bei ausschließlich parenteraler Ernährung hat die zusätzliche Verabreichung von Glutamindi-peptid einen positiven Effekt bezüglich der Letalität und des Auftretens von Infektionen erkennen lassen. Im Rahmen der Analgosedierung kommen dem Einsatz patientenorientierter Therapiekonzepte sowie validierter Scoresysteme zur Steuerung und Überwachung positive Effekte zu [99].

1.7.3 Adjunktive Therapie

Die bisherige Empfehlung zur Gabe von Glukokortikosteroiden wurde abgelöst von dem Hinweis, niedrig dosiertes Hydrokortison im Falle eines therapierefraktären septischen Schocks als *ultima ratio* in Betracht zu ziehen, wobei als potentielle Nebenwirkungen vor allem Hyperglykämie und Hybernatriämie zu beachten sind. Ebenfalls wird die intensivierete intravenöse Insulintherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht mehr empfohlen, allenfalls kann eine Senkung erhöhter Blutglukosespiegel erwogen werden (s. Kapitel 1.6). Zunächst sind die parenteral zugeführten Glukosemengen gegebenenfalls zu reduzieren und die Indikation einer eventuell bestehenden Glukokortikosteroidtherapie zu prüfen [99].

Liegt bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ein hohes Sterberisiko mit Mehrfachorganversagen bzw. einem APACHE II-Score von über 25 Punkten bei Aufnahme vor, ist der Einsatz von rekombinantem aktiviertem Protein C (rhAPC) indiziert. Auch eine Gabe von Selen, allein oder in Kombination mit anderen Antioxidantien, kann erwogen werden. Bezüglich einer Empfehlung zur Gabe von IgM-angereicherten Immunglobulinen bei erwachsenen Patienten liegen unterschiedliche Expertenmeinungen vor [99].

1.8 Sulfonylharnstoffe

Die Entdeckung der Sulfonylharnstoffe als Antidiabetika erfolgte als Zufall durch die Beobachtung der blutzuckersenkenden Nebenwirkung von antibakteriell wirksamen Sulfonamiden. Weitere Forschung führte zur Entwicklung deutlich potenterer Antidiabetika ohne bakteriostatische Eigenschaften. Seither konnten über 20.000 verschiedene Sulfonylharnstoffderivate synthetisiert werden [69]. Der Einsatz von Sulfonylharnstoffen ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, bevorzugt bei Normgewichtigen, indiziert. Hierbei erfolgt je nach Alter und Stoffwechsellage des Patienten sowie Parametern der Leber- und Nierenfunktion eine individuelle Dosisanpassung. Die Hypoglykämie stellt die wichtigste unerwünschte Wirkung dar. Sie kann insbesondere durch Kombination mit anderen Pharmaka und dadurch bedingter Wirkungsverstärkung und/oder -verlängerung hervorgerufen werden; hierzu zählen Cumarine, Salicylate, Phenylbutazon und Sulfonamide, die zur Verdrängung von Sulfonylharnstoffen aus der Proteinplasmabindung führen. Als weitere generelle Nebenwirkung ist eine Gewichtszunahme zu nennen [56, 69].

Den wichtigsten physiologischen Stimulus für die Insulinsekretion stellt Glukose dar. Diese wird mit Hilfe des Glukosetransporters GLUT-2 in die pankreatische β -Zelle aufgenommen und durch die Glukokinase phosphoryliert. Im Rahmen der Glykolyse kommt es unter anderem zu einem Anstieg des intrazellulären ATP/ADP-Quotienten, was ein Signal zur Schließung von K_{ATP} -Kanälen mit der Folge der Depolarisation der Zellmembran darstellt. Nachfolgend öffnen sich spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle. Über den Calcium-Calmodulin-Komplex

erfolgt die Aktivierung von Proteinkinasen sowie die Einleitung weiterer Phosphorylierungen, an deren Ende die Aktivierung insulinhaltiger Granula und schließlich die Exozytose von Insulin steht [69].

Sulfonylharnstoffe wirken als Stimulatoren der Insulinsekretion, indem sie an zwei unterschiedlichen Stellen der K_{ATP} -Kanäle binden und diese schließen [56, 69]. Die Wirkung besteht neben der unmittelbaren Freisetzung präformierter Granula (sog. erste Phase) aus der Verstärkung der sog. zweiten Phase der Insulinfreisetzung, bei der insulinhaltige Granula gebildet und zur Plasmamembran transportiert werden und die etwa zehn Minuten später einsetzt [48, 102]. K_{ATP} -Kanäle sind aus zwei Untereinheiten aufgebaut: einer porenformenden Einheit (Kir 6.1 oder Kir 6.2) und einer regulatorischen Einheit, dem Sulfonylharnstoffrezeptor (SUR1, SUR2A oder SUR2B), der die hochaffine Bindungsstelle für diese Substanzen darstellt. SUR1 wird in den β -Zellen des Pankreas und im Gehirn exprimiert. SUR2A wurde im Herzen und im Skelettmuskel nachgewiesen, SUR2B im Gehirn und in glatten Muskelzellen. Die Untereinheit Kir 6.2 findet sich im Pankreas, Herz, Gehirn und Skelettmuskel, wohingegen glatte Muskelzellen sowohl Kir 6.1 als auch Kir 6.2 aufweisen. Aufgrund verschiedener Bindungsmechanismen der einzelnen Sulfonylharnstoffderivate ergeben sich unterschiedliche Affinitäten zu den K_{ATP} -Kanälen in den einzelnen Geweben. Untersuchungen konnten zeigen, dass Sulfonylharnstoffe unabhängig von ihrer K_{ATP} -Kanal-Wirkung zusätzlich einen direkten Effekt auf die Exozytose von Insulin haben. Daneben wurden für einige Substanzen eine verbesserte Glukoseaufnahme und -utilisation in der Peripherie als sog. extrapancreatische Effekte beschrieben [69].

Die Rolle der K_{ATP} -Kanäle im vasodilatatorischen Schockgeschehen ist durch zahlreiche Forschungsergebnisse belegt (s. Kapitel 1.4.3). Abbildung 1.5 (s. S. 41) verdeutlicht sowohl die Effekte des Membranpotentials auf die Regulation des Gefäßmuskeltonus als auch den Einfluss von Sulfonylharnstoffen: Unter Ruhebedingungen liegen die K_{ATP} -Kanäle physiologisch in vorwiegend geschlossenem Zustand vor. Vasokonstriktoren, z.B. Angiotensin II oder Noradrenalin, führen über eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration eine Steigerung der Kontraktilität herbei

(Abbildung 1.5 a). Hypoxische Bedingungen und ein anaerober Metabolismus lösen die Aktivierung der K_{ATP} -Kanäle mit nachfolgender Hyperpolarisation der Zellmembran und Vasodilatation aus [26, 27, 54] (Abbildung 1.5 b). Durch den Einsatz von Sulfonylharnstoffen wird mittels selektiver K_{ATP} -Kanal-Inhibition der Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die glatte Gefäßmuskelzelle ermöglicht, wodurch die Effektivität vasokonstriktiver Substanzen wieder hergestellt wird [5, 10, 59] (Abbildung 1.5 c).

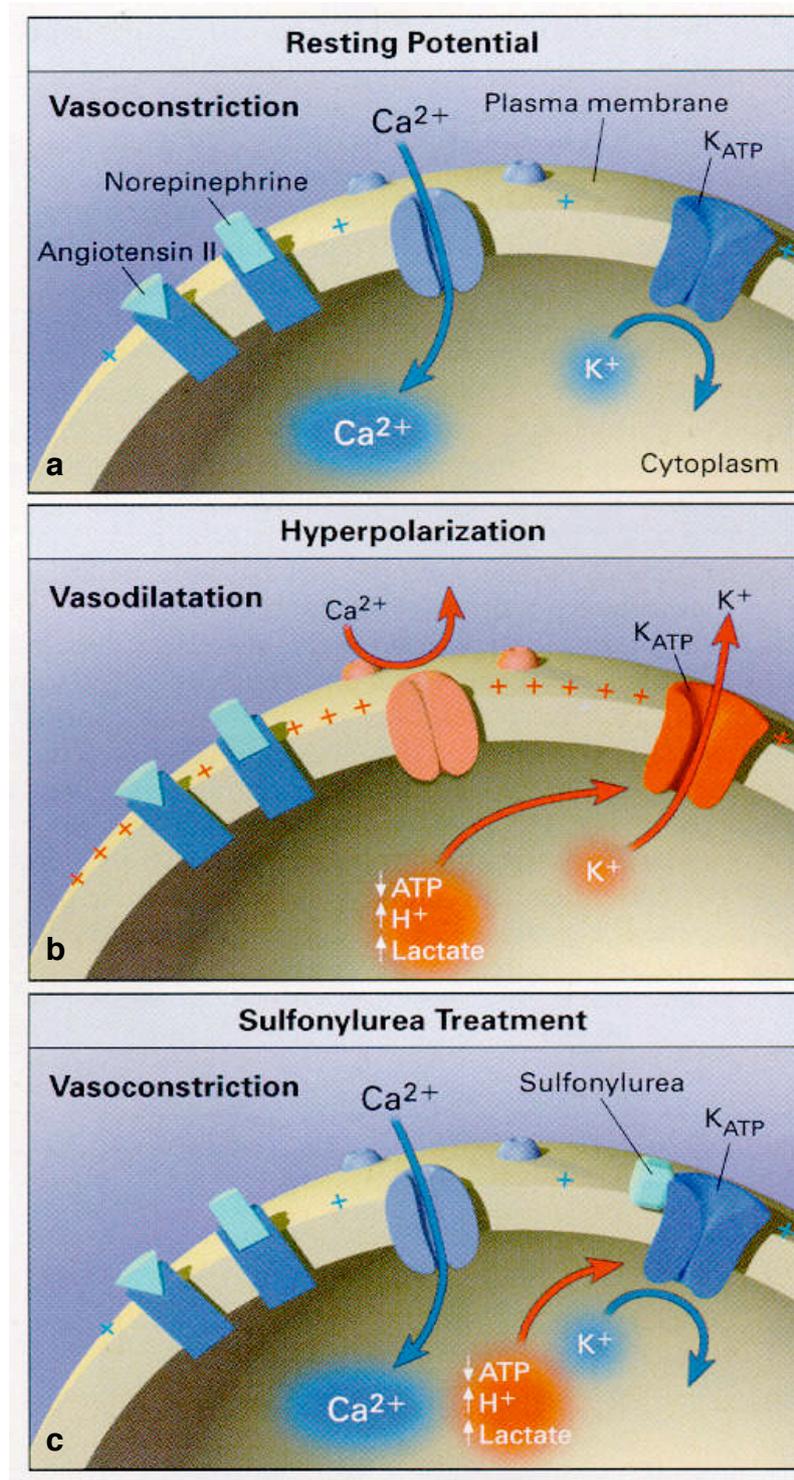


Abbildung 1.5: Einfluss des Membranpotentials auf die Tonusregulation der Gefäßmuskulatur [59].

Legende: Die an der Vasokonstriktion beteiligten Schritte sind in blau, die an der Vasodilatation beteiligten Schritte in rot dargestellt. ATP = Adenosin-triphosphat.

In einer Reihe von Studien konnte der positive Effekt von Sulfonylharnstoffderivaten auf die systemische Hämodynamik in Schockstadien verschiedener Ätiologien nachgewiesen werden (s. Kapitel 5).

Glipizid gilt als eines der potentesten Sulfonylharnstoffderivate [94]. Aufgrund seines Pyrazinrings mit basischen Eigenschaften ergibt sich die Möglichkeit zur Überführung in eine gut wasserlösliche Form, z.B. in ein Natriumsalz [64]. Abbildung 1.6 gibt den allgemeinen Aufbau der Sulfonylharnstoffmoleküle sowie die Strukturformel einiger ausgewählter Derivate wider. Über die erforderliche Dosierung und effektivste Applikationsform von Sulfonylharnstoffen zur Reversion vasodilatatorischer Schockzustände, insbesondere des septischen Schocks, existieren bisher keine zuverlässigen Daten.

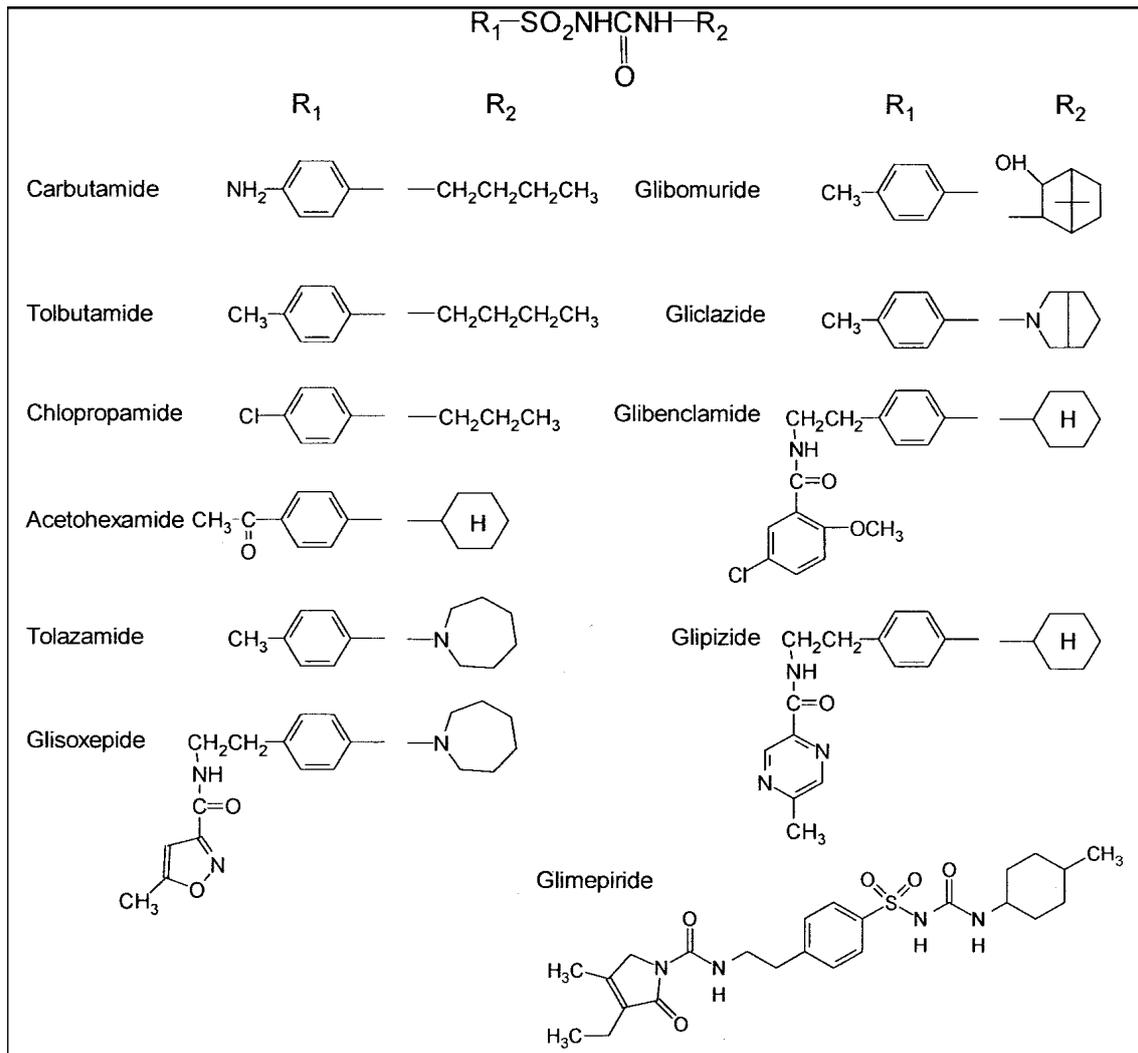


Abbildung 1.6: Strukturformeln einiger ausgewählter Sulfonylharnstoffderivate. Allen gemeinsam ist die oben abgebildete Grundstruktur. Sulfonylharnstoffe der 1. Generation (links) weisen eine gerade aliphatische Seitenkette als R2 auf (Butyl- bzw. Propylrest). Die potenteren Sulfonylharnstoffe der 2. Generation (rechts) zeigen dagegen bei R2 eine Ringstruktur sowie eine komplexere R1-Struktur [29].

2 Fragestellung

Die Frühphase des septischen Schocks ist in der Regel durch eine hypoton-hyperdynamie Kreislaufsituation gekennzeichnet [59]. Die therapeutischen Maßnahmen zielen in der klinischen Praxis in erster Linie auf die Vermeidung einer Gewebhypoxie. Wie bereits dargestellt wird durch eine aggressive Volumentherapie ein adäquater Perfusionsdruck angestrebt, unterstützend kommen Vasopressoren, insbesondere Katecholamine, zum Einsatz, um irreversible Organdysfunktionen mit oftmals letalem Ausgang zu vermeiden [91]. Im Verlauf des septischen Krankheitsprozesses tritt aufgrund der beschriebenen Mechanismen häufig ein progredienter Wirksamkeitsverlust von Katecholaminen im Sinne einer Tachyphylaxie ein [59]. Die erforderlichen Dosissteigerungen gehen mit z.T. erheblichen Nebenwirkungen einher [31].

Es konnte gezeigt werden, dass der Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des septischen Schocks zukommt: Sie sind an der Tonusregulation der glatten Gefäßmuskulatur wesentlich beteiligt und wirken somit an der septischen Vasodilatation entscheidend mit [85 - 87, 118]. Sulfonylharnstoffe führen zur selektiven Inhibition und damit Schließung von K_{ATP} -Kanälen [5, 10, 85, 87, 118]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die pharmakologische K_{ATP} -Kanal-Inhibition den MAP im Schockstadium verschiedener Ätiologien wiederherzustellen vermag [36, 58, 74, 129].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Effekte des Sulfonylharnstoffs Glipizid auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport in einem etablierten Großtiermodell des septischen Schocks zu bestimmen. Weiterhin sollen die Auswirkungen von Glipizid im gesunden Schaf und im Schaf mit Endotoxinämie verglichen werden.

Die erste Nullhypothese lautet: Die Applikation von Glipizid im endotoxämischen Schock führt zu keiner Verbesserung der Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports.

Die erste Alternativhypothese lautet: Die Applikation von Glipizid im endotoxämischen Schock führt zu einer Verbesserung der Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports.

Die zweite Nullhypothese lautet: Die Applikation von Glipizid hat im gesunden und im endotoxämischen Schaf die gleichen Auswirkungen auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport.

Die zweite Alternativhypothese lautet: Die Applikation von Glipizid hat im gesunden und im endotoxämischen Schaf unterschiedliche Auswirkungen auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport.

3 Material und Methoden

3.1 Genehmigung des Versuchsvorhabens

Das Versuchsvorhaben wurde am 28.04.2004 durch die Bezirksregierung Münster gemäß § 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes genehmigt (Aktenzeichen: 50.0835.1.0 (G 28/2004)).

3.2 Art und Haltung der Versuchstiere

Die Versuchsreihe wurde an zehn erwachsenen, weiblichen Schafen durchgeführt. Vier Tiere starben während der Induktion der Endotoxinämie und wurden von der Studie ausgeschlossen. Das durchschnittliche Körpergewicht der überlebenden sechs Schafe betrug $41,0 \pm 2,0$ kg. Die Durchführung der Versuche erfolgte in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Dr. med. vet. M. Lücke). Alle Messungen wurden an wachen, chronisch instrumentierten und spontan atmenden Tieren vorgenommen, die im Anschluss an die Instrumentierung in metabolischen Spezialkäfigen mit freiem Zugang zu Futter und Wasser gehalten wurden.

3.3 Instrumentierung

Unter sterilen Bedingungen wurden alle Tiere mit einem Pulmonalarterienkatheter (PAK), einer arteriellen Kanüle und einem transurethralen Blasenkateter chronisch instrumentiert.

Die Anästhesie wurde nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz durch eine intramuskuläre Injektion von Ketamin ($20 - 25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Ketanest® 50, Parke-Davis Berlin, Freiburg, Deutschland) eingeleitet. Bei erhaltener Spontanatmung wurden die Tiere zunächst gewogen und anschließend in Rückenlage fixiert. Nach Rasur, Reinigung, Desinfektion und sterilem Abdecken des rechten Halsbereichs erfolgte die Punktion der rechten Vena jugularis unter leichter manueller Stauung und die Einführung einer 8,5-French-Schleuse nach Seldinger-Technik (8,5 F Catheter Introducer Set, pvb Medizintechnik GmbH,

Kirchseeon, Deutschland). Diese wurde mittels Hautnaht fixiert. Das Anschließen einer kontinuierlichen Infusion von Propofol (6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ Disoprivan[®], AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland) an den Seitenarm der Schleuse diente der Aufrechterhaltung der Narkose. Über die Schleuse wurde ein PAK (7,5 F Edwards Swan-Ganz-Katheter[®], Edwards Critical Care Division, Irvine, USA) eingebracht.

Vor der Anlage des arteriellen Katheters (18 G Leader Cath, Vygon, Aachen, Deutschland) wurde die Haut im Bereich der linken Leiste gesäubert und desinfiziert. Nach sterilem Abdecken wurde die linke Arteria femoralis punktiert, der Katheter in Seldinger-Technik eingeführt und durch eine Hautnaht befestigt. Im Anschluss daran wurde nach Desinfektion des Harnröhrenausgangs ein transurethraler Ballonkatheter (Porgès S.A., Le Plessis Robinson-Cedex, Frankreich) in der Harnblase platziert und mit einem Urinauffangbeutel (mono-flo[®], Kendall Healthcare, Neustadt/Donau, Deutschland) verbunden.

Um das Risiko einer perioperativen Infektion zu reduzieren, erhielten die Tiere nach Beendigung der Instrumentierung eine einmalige, intravenöse Gabe von 2 g Ceftriaxon (Rocephin[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Des Weiteren wurden sämtliche Katheterleitungen mit heparinisierter Natriumchlorid (NaCl)-Lösung gespült (Liquemin[®] N 5000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland).

Das Einschwemmen des PAK erfolgte nach Abschluss der Instrumentierung am wachen, stehenden Schaf. Dafür wurde der PAK zunächst über Druckwandler (DTX[™] Druckwandler Kit; Ohmeda GmbH, Erlangen, Deutschland) mit einem Verstärker und Monitor (Hellige Servomed, Hellige GmbH, Freiburg, Deutschland) verbunden. So konnte durch kontinuierliche Beobachtung der charakteristischen Druckkurven auf dem Monitor die aktuelle Position der Katheterspitze überwacht werden (s. Abbildung 3.1). Der Nullreferenzpunkt der Druckwandler lag ca. 10 cm oberhalb des Sternums. Nach Abgleich und Kalibrierung der Druckwandler wurde der PAK vorgeschoben und bei Erreichen der oberen Hohlvene der Ballon an der Katheterspitze mit 1,5 ml Luft entfaltet. Dem Blutstrom folgend passierte der Katheter das rechte Herz und gelangte in

die Arteria pulmonalis. Bei weiterem Einführen okkludierte der Ballon einen mittelgroßen Ast der Arteria pulmonalis, was auf dem Monitor zur sog. Wedge-Kurve führte. Bei Entlüften des Ballons wurde erneut die pulmonalarterielle Druckkurve aufgezeichnet. Die Katheterspitze befand sich nun in korrekter Position (s. Abbildung 3.2) und wurde im Bereich der Einführschleuse durch einen Drehverschluss arretiert. Um eine akzidentelle Lageänderung zu verhindern, wurden darüber hinaus sämtliche Katheterleitungen mit Bändern im Fell des Tieres befestigt.

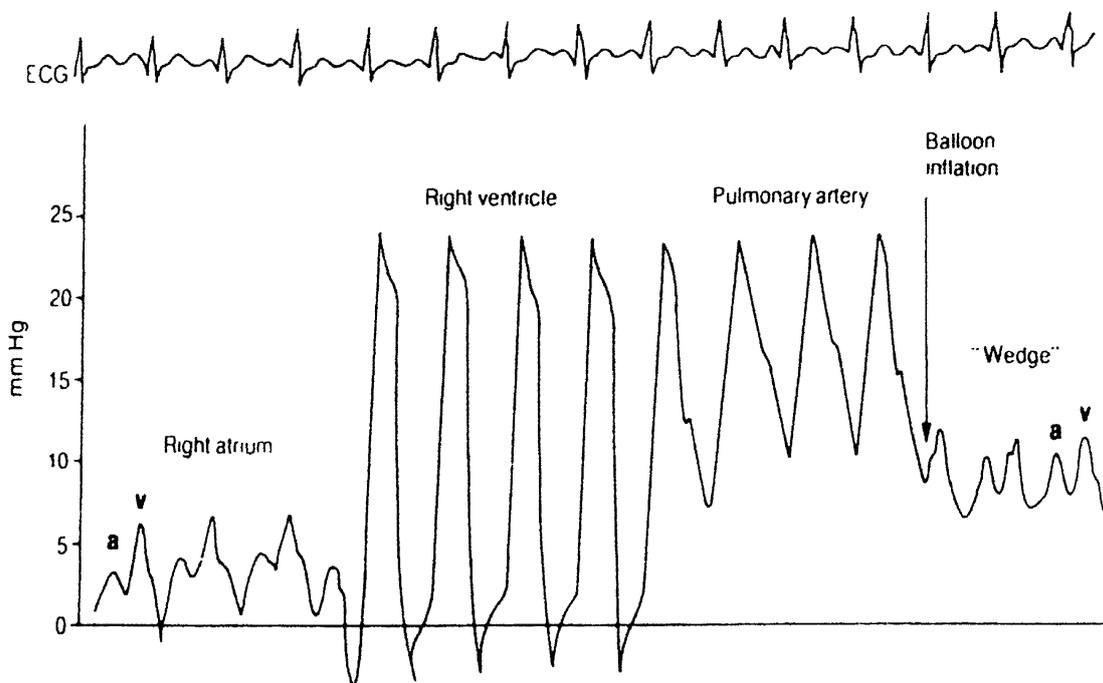


Abbildung 3.1: Verlauf der Druckkurven während des Einschwemmens des Pulmonalarterienkatheters [73]

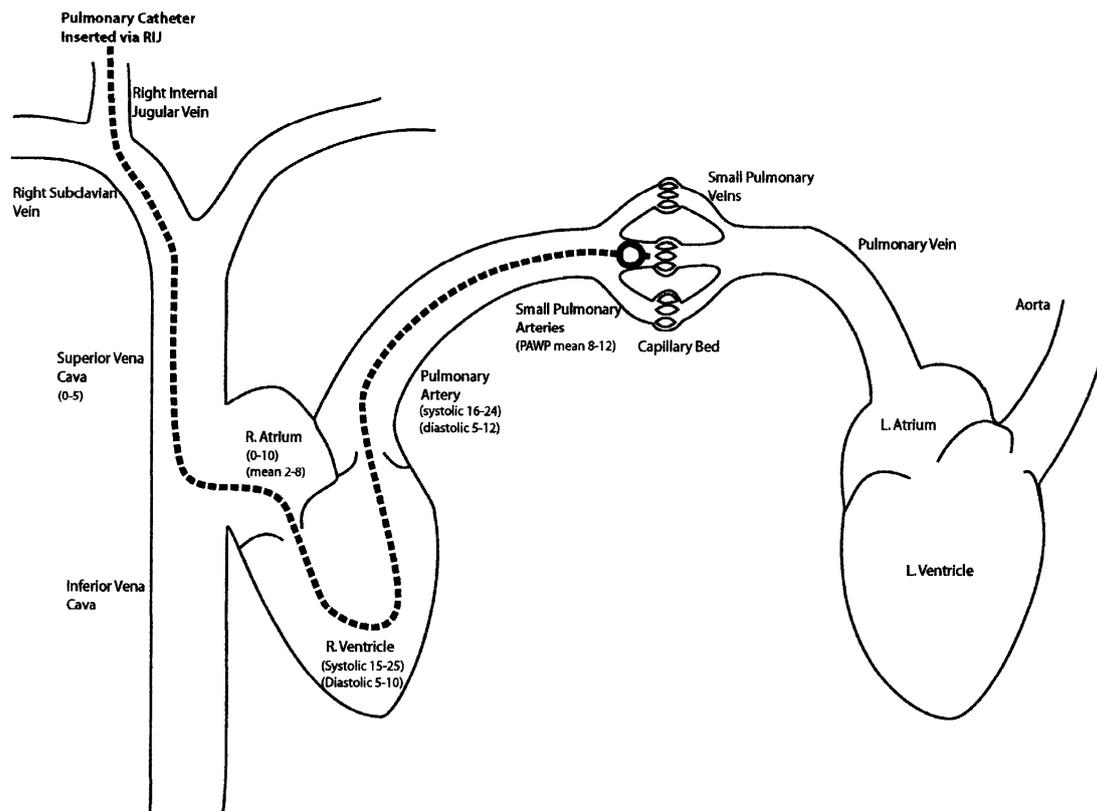


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung des Pulmonalarterienkatheter-Verlaufs [119]

Legende: In Klammern angegebene Werte stellen Normalwerte dar. RIJ = *right internal jugular vein*, PAWP = *pulmonary arterial wedge pressure*.

3.4 Gemessene Größen

Mit Hilfe des PAK konnten der MPAP, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) und der CVP sowie die Körperkerntemperatur direkt gemessen werden. Darüber hinaus wurde das HZV mittels Thermodilutionstechnik bestimmt. Hierfür wurden 10 ml einer auf 2 - 5 °C gekühlten NaCl-Lösung (NaCl 0,9 %) als schnelle Bolusinjektion intravenös über den proximalen Schenkel des PAK injiziert. Ein Thermistor an der Spitze des Katheters registrierte die Temperaturveränderungen, und ein HZV-Computer (9520 A Cardiac Output Computer, Edward Lifescience, Irvine, USA) verarbeitete elektronisch das Integral der Temperaturabfallkurve nach der Stewart-Hamilton-Gleichung [45]:

Steward-Hamilton-Gleichung
$$Q = \frac{V_i \cdot (T_b - T_i) \cdot K_1 \cdot K_2}{dT_b / dt}$$

Dabei ist Q = Blutfluss an der Katheterspitze (\approx HZV), V_i = injiziertes Volumen, T_b = Bluttemperatur, T_i = Temperatur des Injektats, K_1 , K_2 = Computer- und Dichtekonstanten und dT_b / dt = Veränderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit. Nach dreimaliger Durchführung des Messvorgangs wurden die erhobenen Werte gemittelt. Des Weiteren wurden im Verlauf der Messungen Blutproben aus dem distalen Schenkel des PAK entnommen.

Der arterielle Katheter wurde gleichfalls via Druckwandler mit dem Monitor verbunden, so dass neben der HR der MAP überwacht werden konnte. Weiterhin wurden über diesen Zugang während des Versuchs arterielle Blutproben entnommen. Die direkt ermittelten Parameter der Hämodynamik sind in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Über den Urinauffangbeutel wurde die stündlich ausgeschiedene Urinmenge bestimmt.

Parameter	englische Bezeichnung (Abkürzung)	Einheit
Mittlerer arterieller Druck	<i>mean arterial pressure (MAP)</i>	mmHg
Mittlerer pulmonalarterieller Druck	<i>mean pulmonary arterial pressure (MPAP)</i>	mmHg
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	<i>pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)</i>	mmHg
Zentraler Venendruck	<i>central venous pressure (CVP)</i>	mmHg
Herzfrequenz	<i>heart rate (HR)</i>	Schläge·min ⁻¹
Herzzeitvolumen	<i>cardiac output (CO)</i>	ml·min ⁻¹

Tabelle 3.1: Direkt ermittelte Parameter der Hämodynamik

Anhand von Standardgleichungen wurden CI, Schlagvolumenindex (SVI), systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI), pulmonaler Gefäßwiderstandsindex (PVRI) sowie rechts- und linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI, LVSWI) aus den direkt gemessenen Parametern berechnet [117]. Diese indirekt ermittelten Parameter sowie deren Berechnung sind in Tabelle 3.2 aufgeführt. Die genannten Parameter beinhalten zur besseren Vergleichbarkeit der gemessenen Größen die Körperoberfläche (BSA, *body surface area*, in m²). Diese errechnet sich nach der Meeh'schen Formel als

$$BSA = k \cdot \text{Körpergewicht}^{2/3},$$

wobei k einen spezifischen Koeffizienten für die jeweilige Spezies darstellt; k beträgt beim Schaf 0,084.

Parameter (Abkürzung)	Berechnung	Einheit
Herzindex, <i>cardiac index</i> (CI)	CO / BSA	l·min ⁻¹ ·m ⁻²
Schlagvolumenindex, <i>stroke volume index</i> (SVI)	CI · 1000 / HR	ml·m ⁻²
Systemischer Gefäßwiderstandsindex, <i>systemic vascular resistance index</i> (SVRI)	(MAP - CVP) · 79,9 / CI	dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²
Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex, <i>pulmonary vascular resistance index</i> (PVRI)	(MPAP - PCWP) · 79,9 / CI	dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex, <i>left ventricular stroke work index</i> (LVSWI)	SVI · (MAP - PCWP) · 0,0136	g·m·m ⁻²
Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex, <i>right ventricular stroke work index</i> (RVSWI)	SVI · (MPAP - CVP) · 0,0136	g·m·m ⁻²

Tabelle 3.2: Indirekt ermittelte Parameter der Hämodynamik [117]

Legende: CO = *cardiac output*, BSA = *body surface area*, HR = *heart rate*, MAP = *mean arterial pressure*, CVP = *central venous pressure*, MPAP = *mean pulmonary arterial pressure*, PCWP = *pulmonary capillary wedge pressure*.

Die Blutgasproben wurden mit Hilfe eines Blutgasanalysegeräts (ABL™ 625, Radiometer Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark) ausgewertet. Ermittelt wurden p_aO_2 und p_aCO_2 , s_aO_2 und s_vO_2 , pH-Wert, BE sowie arterielle Laktat- und Glukosekonzentrationen. Als Parameter des globalen Sauerstofftransports wurden Sauerstoffangebots- (DO_2I) und -verbrauchsindex (VO_2I) sowie die O_2 -ER analysiert (s. Tabelle 3.3).

Parameter (Abkürzung)	Berechnung	Einheit
Sauerstoffangebotsindex, <i>oxygen delivery index</i> (DO_2I)	$CI \cdot s_aO_2 \cdot Hb_a \cdot 1,34 \cdot 10$	$ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$
Sauerstoffverbrauchsindex, <i>oxygen consumption index</i> (VO_2I)	$CI \cdot (s_aO_2 - s_vO_2) \cdot Hb_a \cdot 1,34 \cdot 10$	$ml \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$
Sauerstoffextraktionsrate, <i>oxygen extraction rate</i> (O_2 -ER)	$(s_aO_2 - s_vO_2) \cdot 100 / s_aO_2$	%

Tabelle 3.3: Parameter des globalen Sauerstofftransports [13]

Legende: CI = *cardiac index*, s_aO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung, Hb_a = arterielle Hämoglobinkonzentration, s_vO_2 = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung.

3.5 Versuchsprotokoll

Während einer Erholungszeit von 24 Stunden nach Instrumentierung erhielten die Tiere eine kontinuierliche Infusion mit Ringerlaktatlösung ($2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$). Vor Beginn der Messungen erfolgte die Überprüfung der korrekten Katheterlage anhand der Druckkurven auf dem Monitor. Alle Messungen wurden am ruhig stehenden Schaf durchgeführt. Nach Bestimmung der Baseline-Parameter von Hämodynamik und Sauerstofftransport im Gesunden erhielten die Schafe mittels Perfusor eine kontinuierliche Infusion von Glipizid (Glipizide sodium salt, Inotek Pharmaceuticals Corporation, Beverly, Massachusetts, USA) in einer Dosierung von $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ über 15 Minuten. Die Hämodynamik wurde alle 15 Minuten über eine Gesamtzeit von 60 Minuten protokolliert. Je eine arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalyse (BGA) wurde nach 30 und 60 Minuten

durchgeführt. Im Anschluss an eine 24-stündige Erholungsphase wurde im gleichen Schaf durch eine kontinuierliche Infusion von Salmonella typhosa-LPS ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland) eine Endotoxinämie induziert und über die nachfolgenden 17 Stunden aufrechterhalten. Um während der Endotoxinämie eine adäquate Volumensubstitution zu gewährleisten, wurde die Infusionsrate der Ringerlaktatlösung so angepasst, dass die Werte von CVP und PCWP auf Ausgangsniveau $\pm 3 \text{ mmHg}$ blieben. Nach 16 Stunden Endotoxinämie wurden die Baseline-Werte von Hämodynamik und Sauerstofftransport im endotoxämischen Schaf bestimmt (Endotoxinämie). Danach wurden gemäß dem oben beschriebenen Protokoll Glipizid verabreicht und die Messungen durchgeführt. Abbildung 3.3 zeigt schematisch das beschriebene Versuchsprotokoll. Da die gleichen Tiere zunächst im gesunden, später im endotoxämischen Zustand untersucht wurden, dienten sie als ihre eigene Kontrollgruppe. Am Ende des Experiments wurden die überlebenden Schafe mit Propofol ($4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Disoprivan®) tief anästhesiert und erhielten anschließend eine letale Dosis Kaliumchlorid (7,45 %, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).

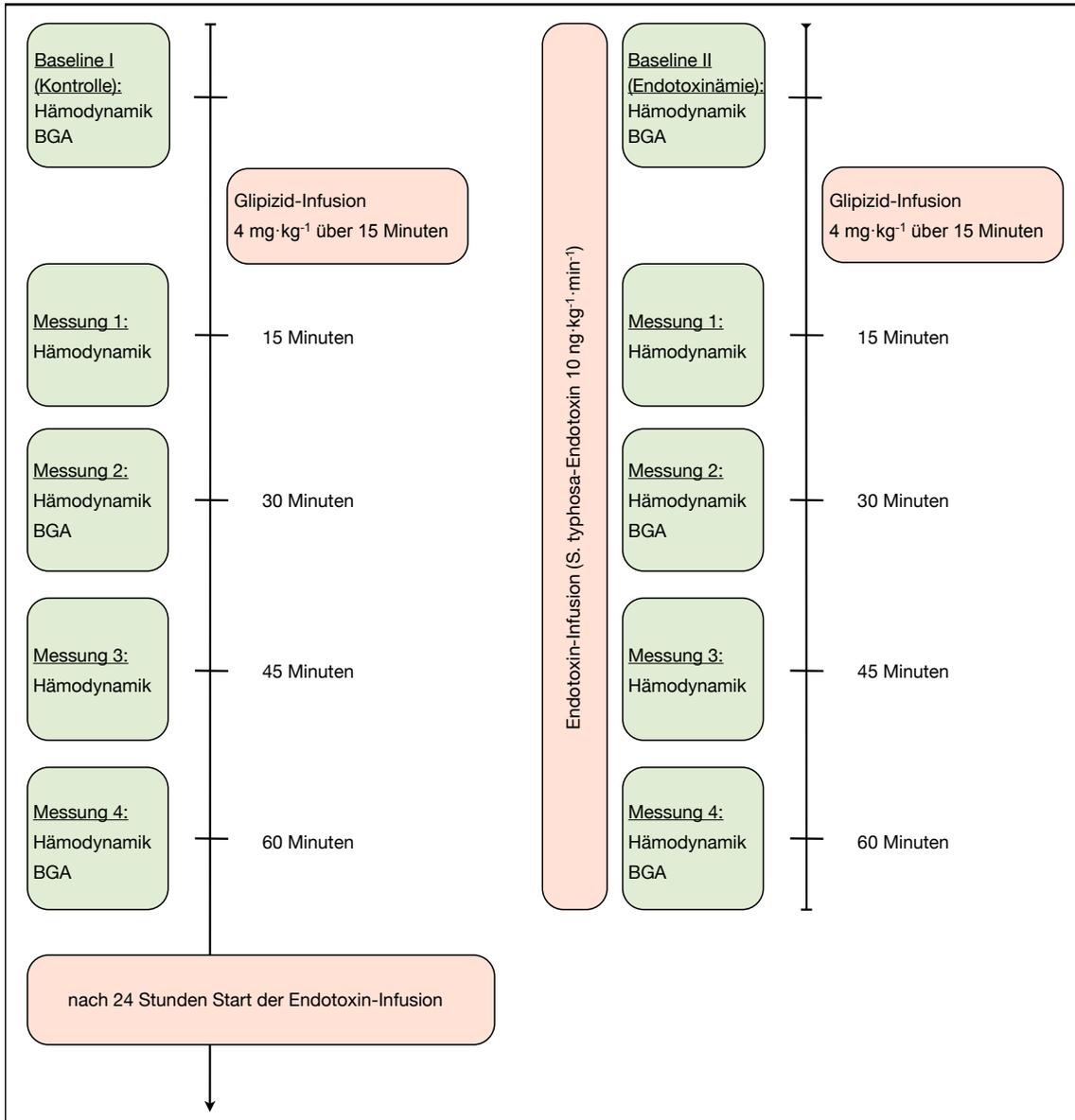


Abbildung 3.3: Versuchsprotokoll
Legende: BGA = Blutgasanalyse.

3.6 Statistik

Für die statistische Analyse wurde die Sigma Stat 2.03 Software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Zunächst erfolgte die Sicherstellung einer Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Anschließend wurden Unterschiede innerhalb und zwischen den beiden Gruppen mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse für Messwertwiederholungen mit nachfolgendem post hoc-Vergleich nach Student-Newman-Keuls analysiert. Das Signifikanzniveau wurde für $p < 0,05$ festgelegt. Alle Daten sind als Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Effekte der Glipizidinfusion im gesunden Schaf

Die 15-minütige Infusion von Glipizid im gesunden Schaf führte gegenüber der Baseline-Messung zu einem schnellen und signifikanten Anstieg von MAP ($p < 0,05$) und SVRI ($p < 0,05$; s. Abb. 4.1, 4.2 und Tab. 4.1). Nach Beendigung der Infusion näherten sich die Werte wieder dem Ausgangsniveau an. Es gab keine signifikanten Effekte auf HR, CI, PVRI und MPAP ($p > 0,05$; s. Abb. 4.3 bis 4.6 und Tab. 4.1). Auch DO_{2l} , pH und die Laktatkonzentration wurden durch Glipizid nicht signifikant beeinflusst ($p > 0,05$; s. Abb. 4.7 bis 4.9 und Tab. 4.2, 4.3).

Während die O_2 -ER 30 und 60 Minuten nach der Glipizidinfusion im Vergleich zur Ausgangsmessung erhöht war ($p < 0,05$), fiel die s_vO_2 ab ($p < 0,05$; s. Abb. 4.10, 4.11 und Tab. 4.2). Des Weiteren waren die arteriellen Blutglukosekonzentrationen nach Gabe von Glipizid signifikant erniedrigt ($p < 0,05$; s. Abb. 4.12 und Tab. 4.3). Die ausgeschiedene Urinmenge blieb unverändert ($p > 0,05$; s. Abb. 4.13).

4.2 Effekte der Endotoxininfusion

Während der Induktion der Endotoxinämie starben vier der zehn Schafe im Rahmen einer arteriellen Hypotension in Verbindung mit einem Rechtsherzversagen.

Bei den überlebenden Schafen ($n = 6$) bewirkte die Endotoxininfusion einen signifikanten Anstieg der Körperkerntemperatur ($p < 0,05$; s. Abb. 4.14 und Tab. 4.3) sowie der Laktatkonzentration ($p < 0,05$; s. Abb. 4.9 und Tab. 4.3). Die Infusion von Endotoxin führte bei allen Tieren zu einer hypoton-hyperdynamen Kreislaufsituation; diese war gekennzeichnet durch ein signifikantes Absinken von MAP und SVRI ($p < 0,05$; s. Abb. 4.1, 4.2 und Tab. 4.1) sowie durch die Zunahme von HR und CI ($p < 0,05$; s. Abb. 4.3, 4.4 und Tab. 4.1). Im Vergleich zum prä-endotoxämischen Zustand kam es zu einem Anstieg von PVRI und MPAP ($p < 0,05$; s. Abb. 4.5, 4.6 und Tab. 4.1). Diese kardiopulmonalen

Veränderungen gingen mit einem signifikant erhöhten DO_2I ($p < 0,05$) einher, ohne dabei die O_2 -ER zu beeinflussen ($p > 0,05$; s. Abb. 4.7, 4.10 und Tab. 4.2).

4.3 Effekte der Glipizidinfusion im endotoxämischen Schaf

Verglichen mit den Ausgangswerten führte die Infusion von Glipizid zu einem unmittelbaren und signifikanten Anstieg des MAP ($p < 0,05$). Diese Zunahme des MAP war über 45 Minuten nachzuweisen und somit länger anhaltend als im gesunden Zustand (s. Abb. 4.1 und Tab. 4.1). Es kam zu einem statistisch nicht signifikanten Anstieg des SVRI nach Glipizidinfusion um 15 % ($p > 0,05$; s. Abb. 4.2 und Tab. 4.1). Weiterhin zeigten sich ein Abfall der HR ($p < 0,05$; s. Abb. 4.3 und Tab. 4.1) und eine Verminderung des CI um lediglich 8,4 % ($p > 0,05$; s. Abb. 4.4 und Tab. 4.1).

Die Infusion von Glipizid hatte keinen signifikanten Einfluss auf die pulmonale Hämodynamik, was sich durch unveränderten PVRI und MPAP darstellte ($p > 0,05$; s. Abb. 4.5, 4.6 und Tab. 4.1). Während der DO_2I , pH-Wert und die Laktatkonzentration stabil blieben ($p > 0,05$; s. Abb. 4.7 bis 4.9 und Tab. 4.2, 4.3), kam es zu einem Anstieg der O_2 -ER ($p < 0,05$) und zu einem Absinken der s_vO_2 ($p < 0,05$; s. Abb. 4.10, 4.11 und Tab. 4.2). Zusätzlich führte die Infusion von Glipizid zu verminderten Blutglukosekonzentrationen ($p < 0,05$; s. Abb. 4.12 und Tab. 4.3). Die ausgeschiedene Urinmenge wies keine signifikanten Veränderungen auf ($p > 0,05$; s. Abb. 4.13).

Parameter	Gruppe	BL	15 min	30 min	45 min	60 min
MAP (mmHg)	Kontrolle	95 ± 3*	101 ± 2 [§]	97 ± 3	97 ± 3	97 ± 3*
	Endotox.	86 ± 3	93 ± 3 [#]	91 ± 4 [#]	90 ± 4 [#]	88 ± 4
SVRI (dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²)	Kontrolle	1240 ± 91*	1367 ± 98* [§]	1269 ± 103*	1227 ± 79*	1243 ± 119*
	Endotox.	790 ± 50	912 ± 56	843 ± 86	812 ± 65	806 ± 61
HR (Schläge·min ⁻¹)	Kontrolle	87 ± 3*	79 ± 2*	82 ± 3*	84 ± 1*	84 ± 2*
	Endotox.	133 ± 7	119 ± 6 [#]	124 ± 7	128 ± 8	134 ± 10
CI (l·min ⁻¹ ·m ⁻²)	Kontrolle	5,9 ± 0,3*	5,7 ± 0,3*	5,9 ± 0,4*	6,0 ± 0,3*	6,1 ± 0,4*
	Endotox.	8,3 ± 0,3	7,6 ± 0,3	8,2 ± 0,4	8,3 ± 0,5	8,2 ± 0,6
PVRI (dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²)	Kontrolle	111 ± 13	129 ± 19	114 ± 27	101 ± 12	119 ± 13
	Endotox.	141 ± 10	150 ± 16	142 ± 12	154 ± 14	154 ± 19
MPAP (mmHg)	Kontrolle	17 ± 1*	19 ± 1*	18 ± 1	19 ± 1	19 ± 0*
	Endotox.	26 ± 2	27 ± 2	27 ± 1	28 ± 2	28 ± 2
CVP (mmHg)	Kontrolle	5 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 0	5 ± 0
	Endotox.	5 ± 1	8 ± 1 [#]	7 ± 1 [#]	7 ± 1 [#]	7 ± 1 [#]
PCWP (mmHg)	Kontrolle	9 ± 1	10 ± 0	11 ± 1	12 ± 1	10 ± 0
	Endotox.	12 ± 2	13 ± 2	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1
SVI (ml·Schläge ⁻¹ ·m ⁻²)	Kontrolle	68 ± 4	71 ± 4	73 ± 7	72 ± 4	72 ± 5*
	Endotox.	63 ± 4	64 ± 4	66 ± 2	66 ± 3	62 ± 3
LVSWI (g·m ⁻¹ ·m ⁻²)	Kontrolle	79 ± 4*	88 ± 6	85 ± 8*	82 ± 6*	85 ± 6*
	Endotox.	64 ± 5	70 ± 5	70 ± 3	70 ± 4	64 ± 4
RVSWI (g·m ⁻¹ ·m ⁻²)	Kontrolle	12 ± 1*	13 ± 4*	12 ± 1*	13 ± 1*	13 ± 1
	Endotox.	18 ± 1	16 ± 1	17 ± 1	18 ± 1	17 ± 1

Tabelle 4.1: Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik

Legende: MAP = *mean arterial pressure*, SVRI = *systemic vascular resistance index*, HR = *heart rate*, CI = *cardiac index*, PVRI = *pulmonary vascular resistance index*, MPAP = *mean pulmonary arterial pressure*, CVP = *central venous pressure*, PCWP = *pulmonary capillary wedge pressure*, SVI = *stroke volume index*, LVSWI = *left ventricular stroke work index*, RVSWI = *right ventricular stroke work index*, Endotox. = Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * p < 0,05 Kontrolle vs. Endotoxinämie; § p < 0,05 vs. BL in der Kontrollgruppe; # p < 0,05 vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

Parameter	Gruppe	BL	30 min	60 min
p_aO₂ (mmHg)	Kontrolle	102 ± 3	106 ± 4	106 ± 3
	Endotoxinämie	107 ± 1	104 ± 3	103 ± 2
p_aCO₂ (mmHg)	Kontrolle	40 ± 1	38 ± 1	39 ± 2
	Endotoxinämie	35 ± 1	37 ± 2	38 ± 1
s_aO₂ (%)	Kontrolle	98 ± 0	99 ± 0	99 ± 1
	Endotoxinämie	99 ± 1	98 ± 1	98 ± 1
s_vO₂ (%)	Kontrolle	66 ± 2	64 ± 3 [§]	63 ± 2 [§]
	Endotoxinämie	66 ± 3	62 ± 2 [#]	65 ± 2
DO₂l (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)	Kontrolle	887 ± 54 [*]	888 ± 77 [*]	898 ± 81 [*]
	Endotoxinämie	1236 ± 45	1128 ± 51	1122 ± 55
VO₂l (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)	Kontrolle	292 ± 24	318 ± 28	324 ± 26
	Endotoxinämie	409 ± 27	412 ± 23	382 ± 28
O₂-ER (%)	Kontrolle	33 ± 2	36 ± 3 [§]	36 ± 2 [§]
	Endotoxinämie	33 ± 3	37 ± 2 [#]	34 ± 2

Tabelle 4.2: Parameter des globalen Sauerstofftransports

Legende: p_aO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, p_aCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, s_aO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung, s_vO₂ = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, DO₂l = Sauerstoffangebotsindex, VO₂l = Sauerstoffverbrauchsindex, O₂-ER = Sauerstoffextraktionsrate. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * p < 0,05 Kontrolle vs. Endotoxinämie; § p < 0,05 vs. BL in der Kontrollgruppe; # p < 0,05 vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

Parameter	Gruppe	BL	30 min	60 min
pH_a (-log ₁₀ [H ⁺])	Kontrolle	7,49 ± 0,02	7,51 ± 0,01	7,49 ± 0,02
	Endotoxinämie	7,48 ± 0,02	7,46 ± 0,01	7,46 ± 0,01
BE_a (mmol·l ⁻¹)	Kontrolle	6,8 ± 1,5*	6,8 ± 1,5*	6,3 ± 1,4*
	Endotoxinämie	2,8 ± 1,1	2,8 ± 0,9	3,1 ± 1,1
Lac_a (mmol·l ⁻¹)	Kontrolle	1,1 ± 0,2*	0,8 ± 0,2*	0,7 ± 0,2*
	Endotoxinämie	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,4
Gluc_a (mg·dl ⁻¹)	Kontrolle	95 ± 6*	82 ± 7*§	70 ± 7*§
	Endotoxinämie	57 ± 3	47 ± 5#	46 ± 4#
Temp (°C)	Kontrolle	39,6 ± 0,2	39,5 ± 0,2	39,5 ± 0,1
	Endotoxinämie	41,2 ± 0,1	41,0 ± 0,1	41,2 ± 0,1

Tabelle 4.3: Parameter des Säure-Basen-Haushalts, arterielle Glukosekonzentration und Körperkerntemperatur

Legende: pH_a = arterieller pH-Wert, BE_a = arterieller *base excess*, Lac_a = arterielle Laktatkonzentration, Gluc_a = arterielle Glukosekonzentration, Temp = Körperkerntemperatur. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * p < 0,05 Kontrolle vs. Endotoxinämie; § p < 0,05 vs. BL in der Kontrollgruppe; # p < 0,05 vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

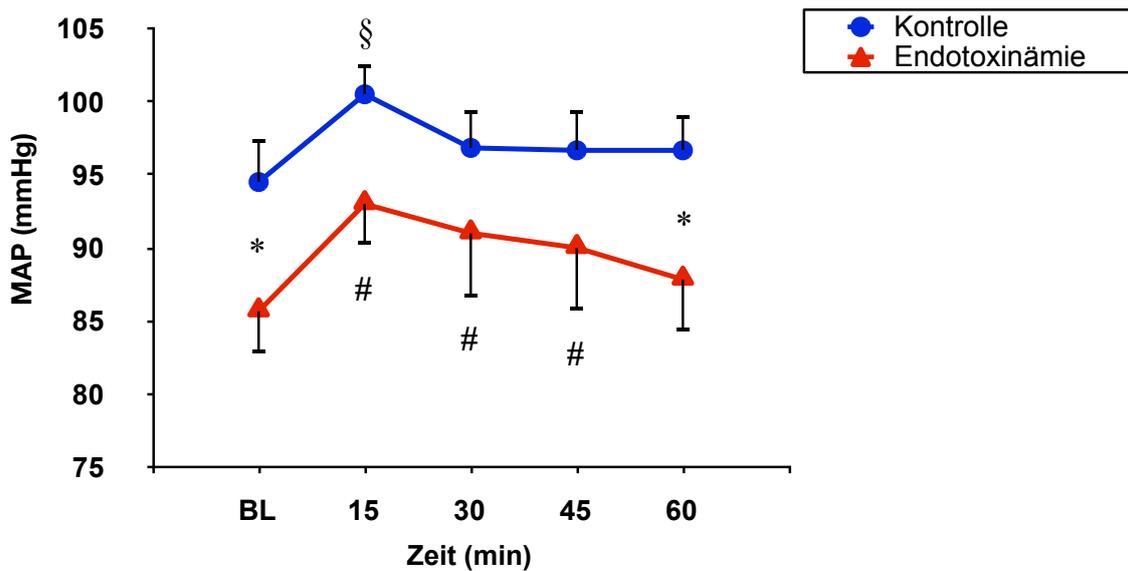


Abbildung 4.1: Mittlerer arterieller Druck (MAP, in mmHg) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. * $p < 0,05$ Kontrolle vs. Endotoxinämie; § $p < 0,05$ vs. BL in der Kontrollgruppe; # $p < 0,05$ vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

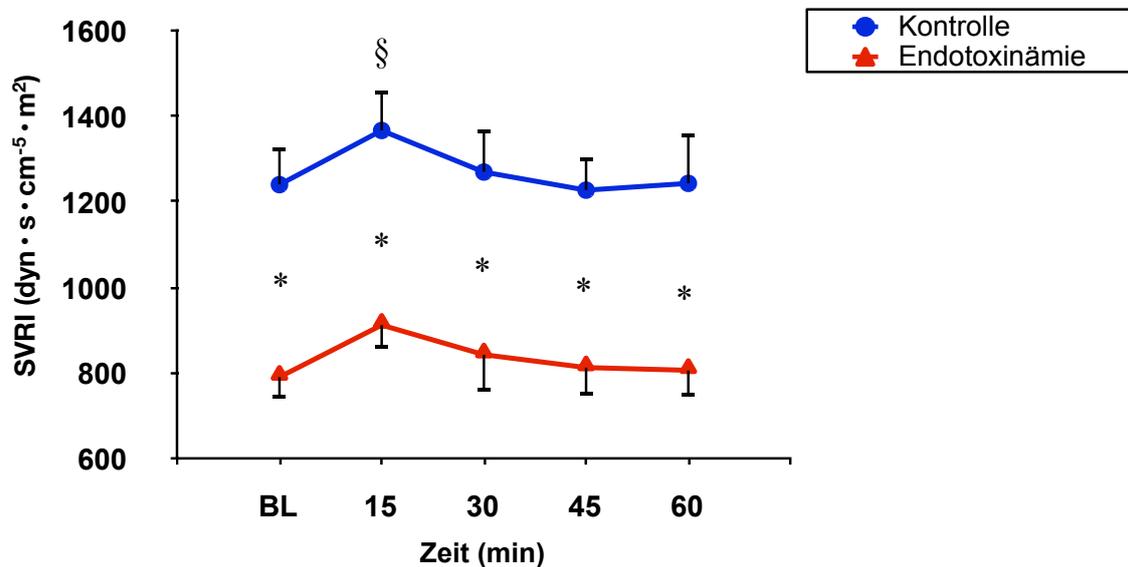


Abbildung 4.2: Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI, in $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. * $p < 0,05$ Kontrolle vs. Endotoxinämie; § $p < 0,05$ vs. BL in der Kontrollgruppe. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

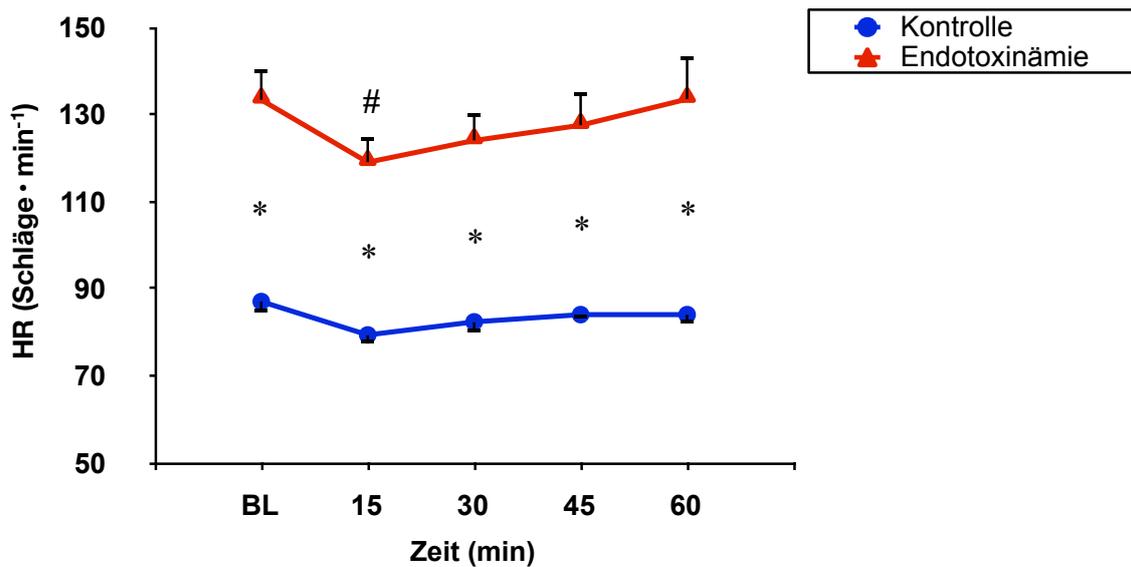


Abbildung 4.3: Herzfrequenz (HR, in Schläge·min⁻¹) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * $p < 0,05$ Kontrolle vs. Endotoxinämie; # $p < 0,05$ vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

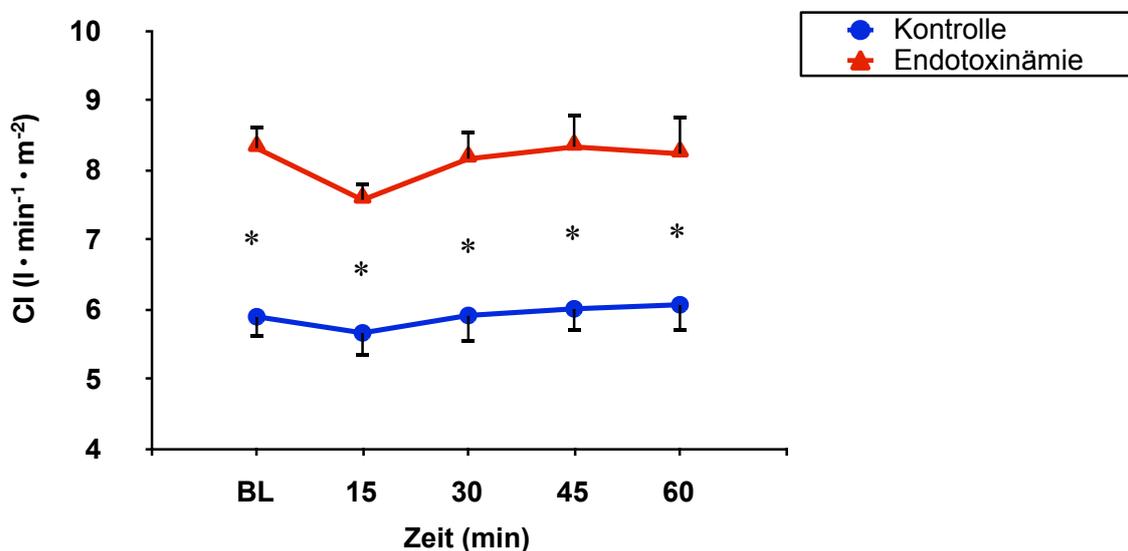


Abbildung 4.4: Herzindex (CI, in l·min⁻¹·m⁻²) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * $p < 0,05$ Kontrolle vs. Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

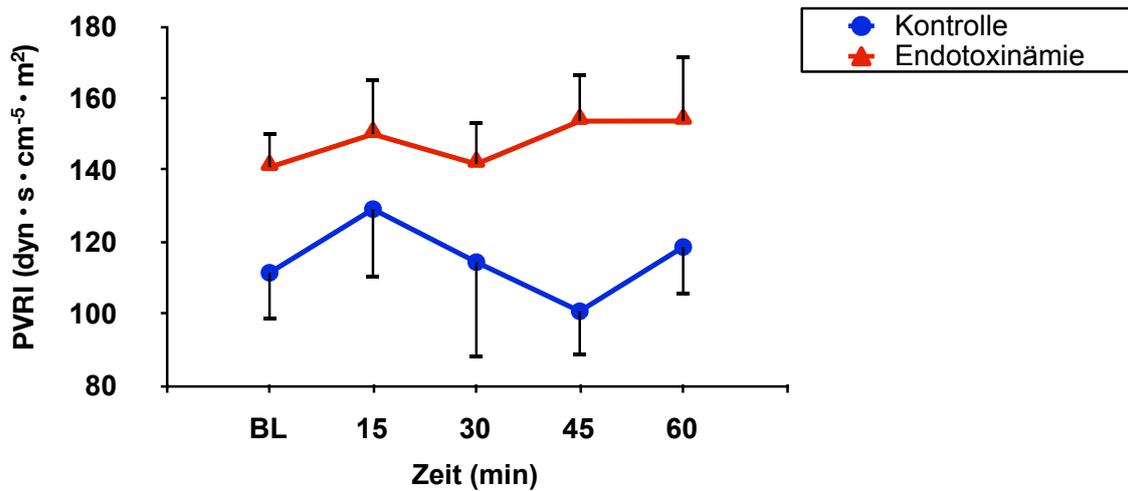


Abbildung 4.5: Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex (PVRI, in dyn·s·cm⁻⁵·m²) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

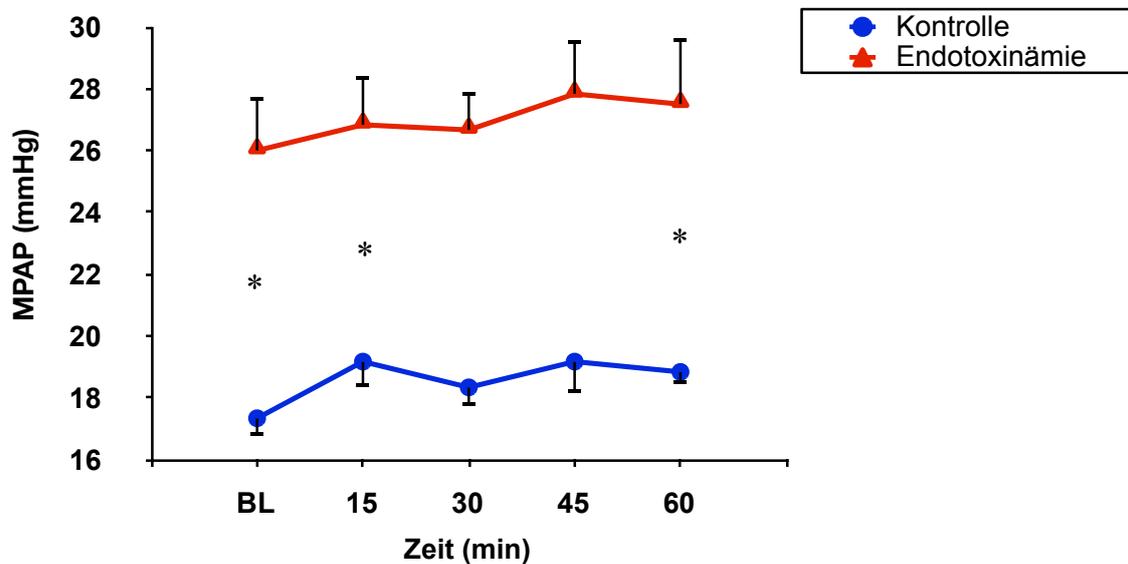


Abbildung 4.6: Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP, in mmHg) vor (BL) sowie 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * p < 0,05 Kontrolle vs. Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

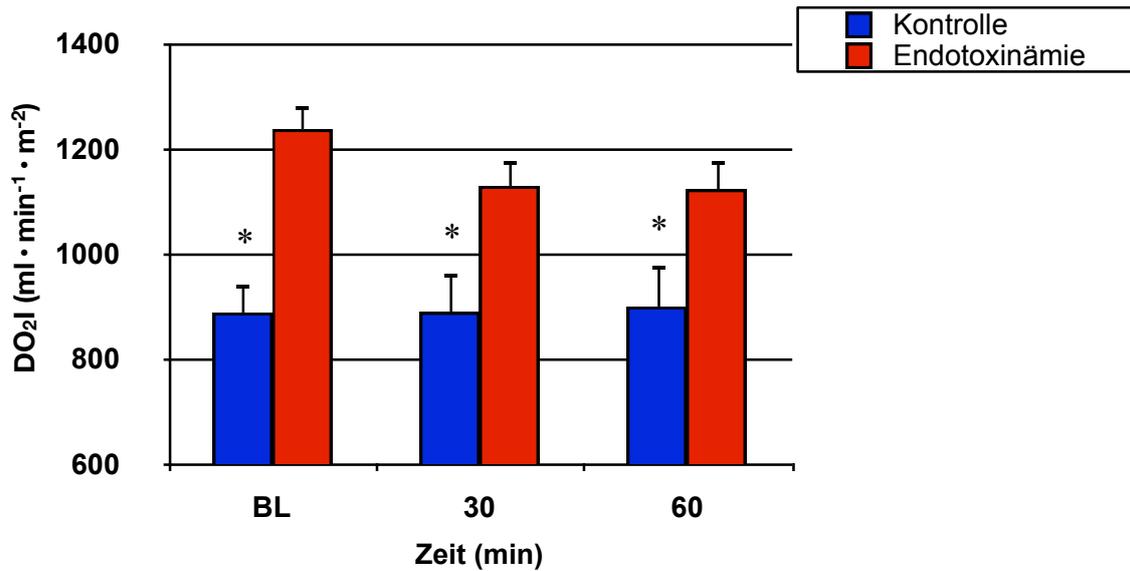


Abbildung 4.7: Sauerstoffangebotsindex (DO₂I, in ml·min⁻¹·m⁻²) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * p < 0,05 Kontrolle vs. Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

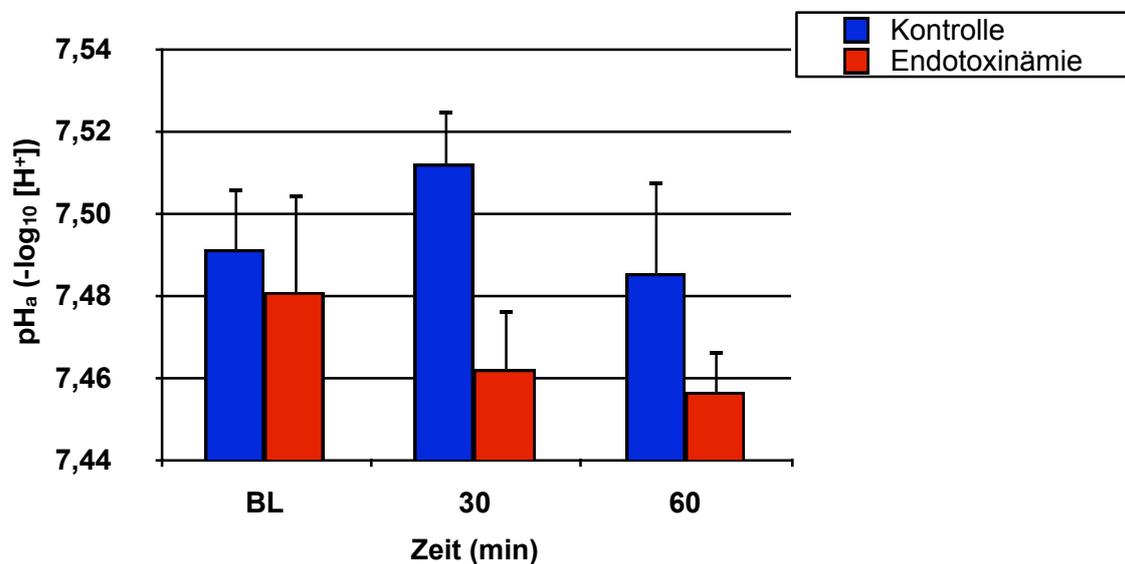


Abbildung 4.8: Arterieller pH-Wert (pH_a, -log₁₀ [H⁺]) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

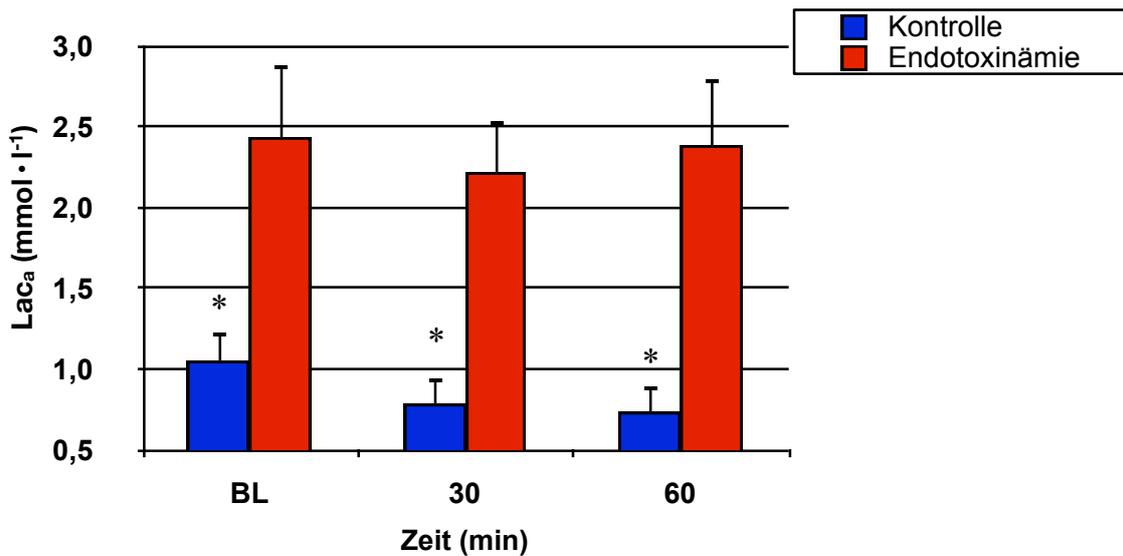


Abbildung 4.9: Arterielle Laktatkonzentration (Lac_a, in mmol·l⁻¹) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * p < 0,05 Kontrolle vs. Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

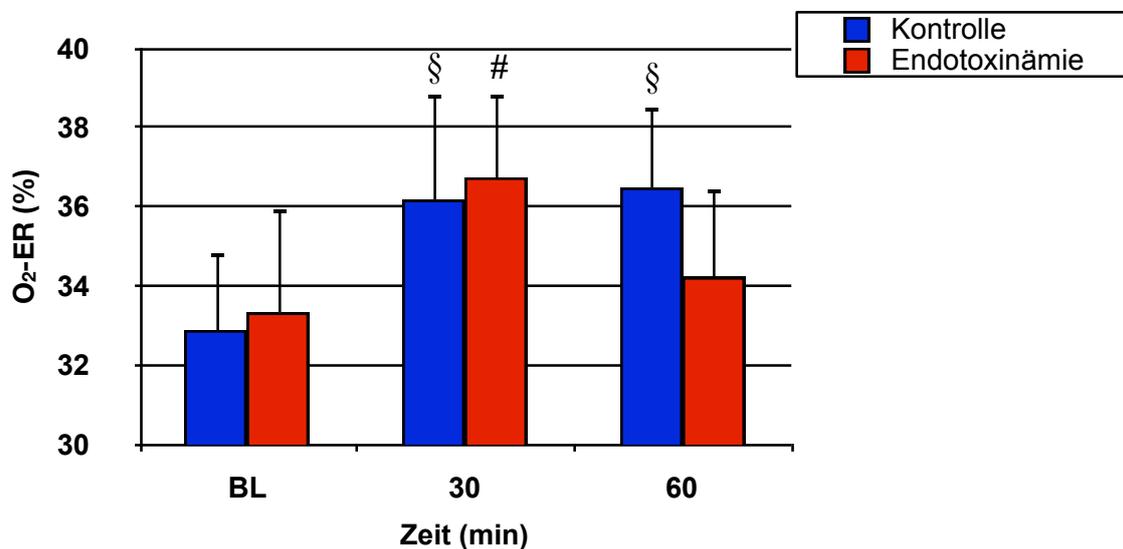


Abbildung 4.10: Sauerstoffextraktionsrate (O₂-ER, in %) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. § p < 0,05 vs. BL in der Kontrollgruppe; # p < 0,05 vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

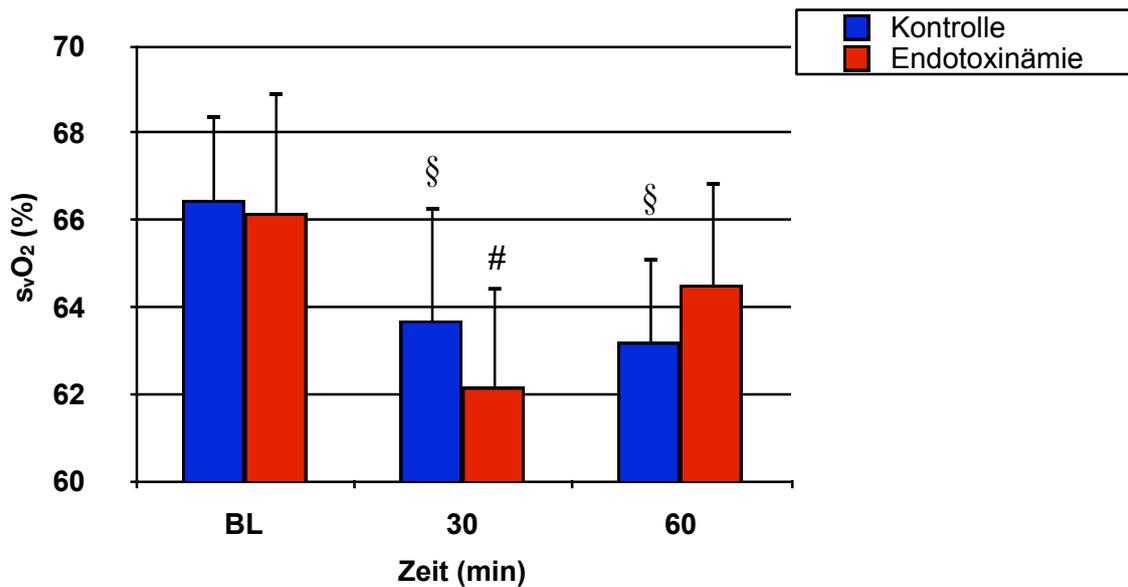


Abbildung 4.11: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (s_vO_2 , in %) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. § $p < 0,05$ vs. BL in der Kontrollgruppe; # $p < 0,05$ vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

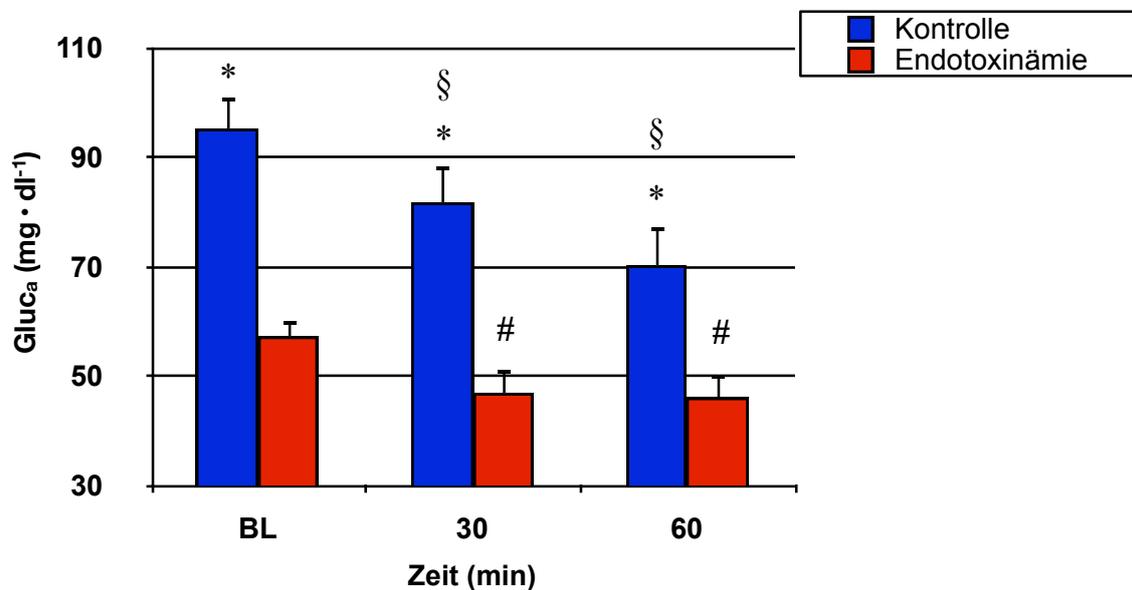


Abbildung 4.12: Arterielle Glukosekonzentration ($Gluc_a$, in $mg \cdot dl^{-1}$) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. * $p < 0,05$ Kontrolle vs. Endotoxinämie; § $p < 0,05$ vs. BL in der Kontrollgruppe; # $p < 0,05$ vs. BL in der Gruppe mit Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

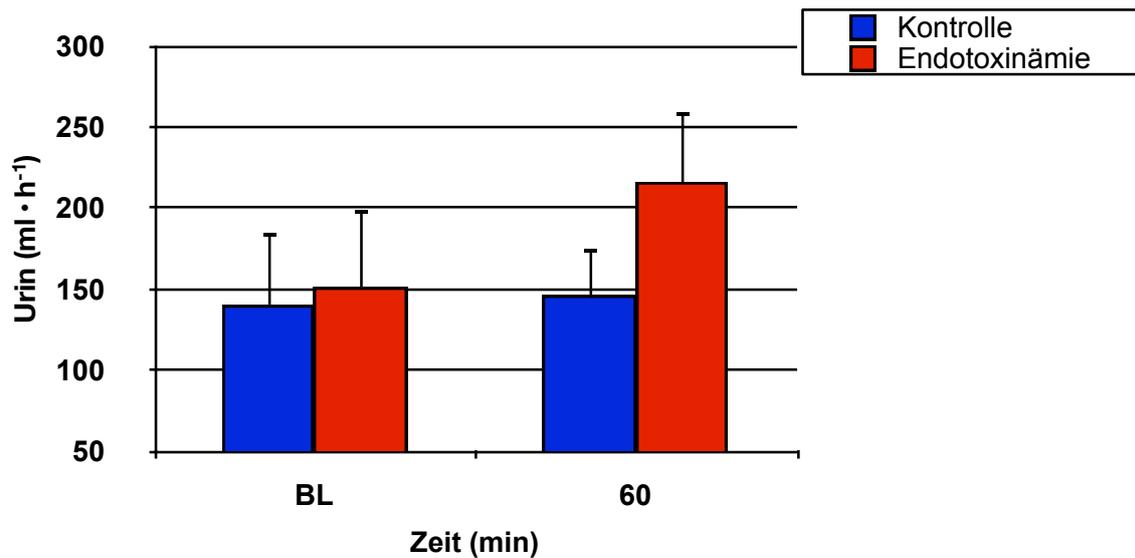


Abbildung 4.13: Stundenurinmenge (Urin, in ml·h⁻¹) vor (BL) und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

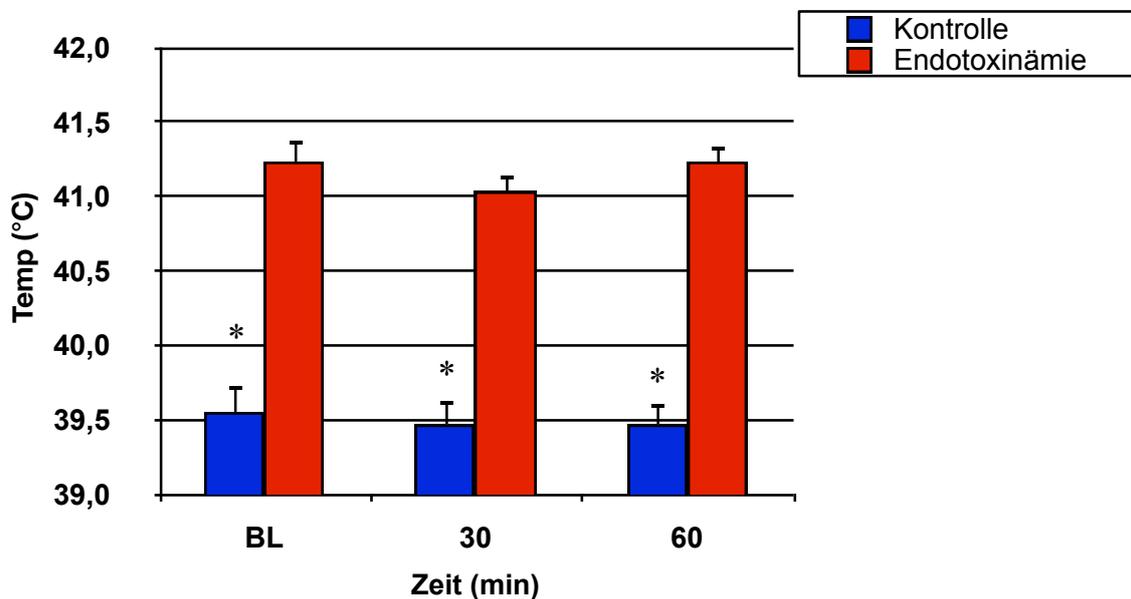


Abbildung 4.14: Körperkerntemperatur (Temp, in °C) vor (BL) sowie 30 und 60 Minuten nach Infusion von Glipizid im gesunden Schaf (Kontrolle) und im Schaf mit Endotoxinämie. Die Daten sind als Mittelwert ± SEM dargestellt. * p < 0,05 Kontrolle vs. Endotoxinämie. BL = Baseline, Werte der Ausgangsmessung.

5 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden in einem Großtiermodell unter experimentell induzierten, sepsisähnlichen Bedingungen die Auswirkungen einer K_{ATP} -Kanal-Inhibition durch Bolusapplikation des Sulfonylharnstoffs Glipizid auf Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports analysiert. Hierbei zeigte sich nach Glipizidinfusion eine transiente Reversibilität der durch die Endotoxinämie hervorgerufenen hypoton-hyperdynamen Zirkulation ohne signifikante Beeinträchtigung des globalen Sauerstofftransports, der pulmonalen Hämodynamik oder Anzeichen einer Gewebehypoxie. Die Auswirkungen der Glipizidinfusion in gesunden Versuchstieren waren weniger ausgeprägt und kürzer nachweisbar als im Zustand der Endotoxinämie.

5.1 Das Schafmodell der experimentellen Sepsis

Das in der Studie eingesetzte Großtiermodell zeichnet sich durch zahlreiche Vorteile aus und hat dadurch einen festen Platz in der heutigen Sepsisforschung erlangt. 1989 wurde erstmals der Einsatz dieses Tiermodells der experimentell induzierten Endotoxinämie beschrieben [77]. Es folgte eine Reihe von Modifikationen. Besonders hervorzuheben sind das Auftreten kardialer und zirkulatorischer Veränderungen, die sowohl denen nach Applikation von Endotoxin an gesunde Probanden als auch den bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock beobachteten Bedingungen ähneln [70, 124]. Die Endotoxinämie ruft eine Vasodilatation, gekennzeichnet durch ein Absinken des SVR, verbunden mit einem deutlichen Abfall des systemischen Blutdrucks hervor. Die gleichzeitig auftretende Tachykardie und Erhöhung des HZV charakterisieren die hyperdynamische Kreislaufsituation. Das Modell erlaubt neben der Erforschung der pathophysiologischen Zusammenhänge des septischen Krankheitsprozesses die Evaluation einzelner oder mehrerer Substanzen zur Behandlung des vasodilatatorischen Schocks [124]. Es ermöglicht die chronische Instrumentierung der Tiere mit umfangreichem hämodynamischen Monitoring über mehrere Tage. Zusätzlich lassen sich

Messungen spezifischer Organfunktionen durchführen [96, 124]. Aufgrund der Größe von Schafen können identische Messkatheter und Überwachungsverfahren angewendet werden, wie sie zum Monitoring erwachsener Patienten mit Sepsis eingesetzt werden. Die Verwendung von beispielsweise Ratten oder Mäusen als Versuchstiere lässt ein hämodynamisches Monitoring, wie es im hier vorgestellten Versuch verwendet wurde, nicht zu [18, 43].

Ein weiterer, oft postulierter Vorteil ist außerdem, dass Schafe während der Messvorgänge ein ruhiges Wesen zeigen und somit während der Versuchsdurchführung nicht anästhesiert werden müssen. Im Vergleich zum narkotisierten Versuchstier können die kardiovaskulären Einflüsse von Anästhetika hierdurch ausgeschlossen werden.

Eine wichtige Rolle spielt auch die Reaktion von Schafen auf das verabreichte Endotoxin: Während in anderen Spezies teils ausgesprochen hohe Dosen verwendet werden müssen, um die oben genannten Veränderungen hervorzurufen, zeigen sich beim Schaf signifikante Reaktionen auf bereits geringe Mengen Endotoxin [96, 125]. In ähnlicher Weise tritt bei gesunden menschlichen Probanden eine hyperdynamische Zirkulation bei vergleichbaren Endotoxinkonzentrationen auf [70]. Im Gegensatz zu Studien mit lebenden, vermehrungsfähigen Mikroorganismen lösen Endotoxine im Organismus konstante Veränderungen aus. Die Verwendung von Endotoxin in der vorliegenden Untersuchung bietet somit den Vorteil einer guten Standardisierung der Versuchsbedingungen. Die Stabilität der hämodynamischen Veränderungen nach Verabreichung von *Salmonella typhosa*-Endotoxin über einen Zeitraum von 24 Stunden wurde in einer früheren Untersuchung bestätigt [14]. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Arbeit auf die Einbeziehung einer unbehandelten Kontrollgruppe verzichtet. Da die Messungen an wachen Tieren mit einem zeitlichen Intervall von mindestens 24 Stunden zu der während der Instrumentierung erforderlichen Anästhesie durchgeführt wurden, lässt sich eine mögliche Interaktion zwischen Glipizid und den verwendeten Anästhetika ausschließen.

Vier der zehn Schafe starben vor Abschluss der Untersuchungen und wurden von der Studie ausgeschlossen. Die beobachtete Letalität ist vergleichbar mit der einer Reihe früherer Studien unter Einsatz des gleichen Tiermodells [12, 135]. Hervorzuheben ist, dass die Tiere nicht nach Infusion von Glipizid im gesunden oder endotoxämischen Zustand verstarben, sondern während der frühen Phase der Endotoxininfusion. Als ursächlich ist eine arterielle Hypotension mit Rechtsherzversagen anzusehen.

Der Einsatz des PAK erlaubte neben der Bestimmung von Schlüsselvariablen der pulmonalen Hämodynamik die Messung des CVP, die Ermittlung der Körperkerntemperatur sowie die Analyse des HZV mit Hilfe der Thermodilutionsmethode. Aus den ermittelten Werten ließen sich weiterhin CI, SVI, SVRI, PVRI, LVSWI und RVSWI, mittels des CI wiederum die Parameter des globalen Sauerstofftransports (DO_2I , VO_2I , O_2 -ER) ableiten (s. Kapitel 3.4). Unter experimentellen Bedingungen erscheint die Verwendung eines PAK sinnvoll, um ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zu ermöglichen und die Auswirkungen sowohl der Endotoxinämie als auch der applizierten Substanzen auf die gemessenen Parameter bestimmen zu können [120]. Der Nutzen des PAK für den klinischen Einsatz ist allerdings sehr umstritten. Eine Studie von Connors et al. an 5.735 Intensivpatienten zeigte eine erhöhte 30-Tage-Mortalität bei Verwendung eines PAK [25]. Jedoch wurden sowohl die Methodik als auch die Schlussfolgerungen dieser Analyse viel diskutiert. In der Folge beschäftigten sich verschiedene intensivmedizinische Fachgesellschaften mit den Risiken und Indikationen des PAK. Eine Übersicht über mögliche PAK-assoziierte Komplikationen liefert Tabelle 5.1. Die derzeitigen Empfehlungen in der Sepsis sehen den Einsatz eines PAK bei Patienten im septischen Schock vor, die auf eine initiale aggressive Volumentherapie und moderate Katecholamintherapie nicht reagieren bzw. einen hohen Bedarf an Vasopressoren aufweisen [13].

Komplikationen des zentralvenösen Zugangs	Blutung, Hämatombildung, arterielle Punktion, Infektion, Pneumothorax, Hämatothorax
Arrhythmien	atriale / ventrikuläre Tachyarrhythmie, Rechtsschenkelblock, Herzstillstand
Katheter-induzierte Verletzungen	Myokardperforation, Herzklappenverletzung, Ruptur der Arteria pulmonalis, pulmonale Infarzierung, Knotenbildung des Katheters, Thromboembolie, Luftembolie
Thrombozytopenie	bei Heparin-imprägnierten Kathetern
Fehlinterpretation der Daten	

Tabelle 5.1: Mögliche Pulmonalarterienkatheter-assoziierte Komplikationen [119]

5.2 Auswirkungen der Endotoxininfusion

16 Stunden nach Induktion der Endotoxinämie lag bei allen Schafen eine für die Frühphase des septischen Schocks charakteristische hypoton-hyperdynamie Kreislaufsituation vor, gekennzeichnet durch einen erniedrigten MAP und verminderten SVRI sowie durch einen Anstieg von HR und CI. Die Erhöhung des CI ging gleichfalls mit einem Anstieg des DO_2I einher. Letzteres ist am ehesten als Ausdruck eines gesteigerten Sauerstoffbedarfs im Rahmen des septischen Krankheitsgeschehens zu verstehen. Die Berechnung der O_2 -ER wies keine signifikanten Veränderungen auf. Des Weiteren führte die Endotoxininfusion zur Erhöhung des MPAP und des PVRI. Gegenüber dem prä-endotoxämischen Zustand zeigten sich ein Abfall des LVSWI sowie ein Anstieg des RVSWI. Die genannten Veränderungen der systemischen und pulmonalen Hämodynamik stehen in Einklang mit früheren Untersuchungen, die das gleiche Tiermodell der experimentellen Endotoxinämie eingesetzt haben [134, 135]. Da in diesen vorherigen Studien kein Glipizid oder andere Sulfonylharnstoffe verabreicht wurden, lässt sich folgern, dass in der vorliegenden Arbeit keine Beeinflussung der Reaktion auf Endotoxin durch die vorangehende Infusion von Glipizid im gesunden Schaf stattgefunden hat.

Zusätzlich traten bei allen Tieren nach 16-stündiger Endotoxininfusion Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion mit signifikant erhöhter Körperkerntemperatur und gestiegenen Laktatkonzentrationen auf. Beim Vorliegen erhöhter Blutlaktatspiegel wird im Allgemeinen von einer eingeschränkten Sauerstoffversorgung, z.B. im Rahmen eines Schockgeschehens, ausgegangen. Übereinstimmend mit dieser Annahme konnte eine Korrelation zwischen einer Hyperlaktatämie $> 2 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ und einer gesteigerten Mortalität septischer Patienten nachgewiesen werden [13]. In Abbildung 5.1 ist die Metabolisierung von Glukose, Laktat und Pyruvat schematisch dargestellt.

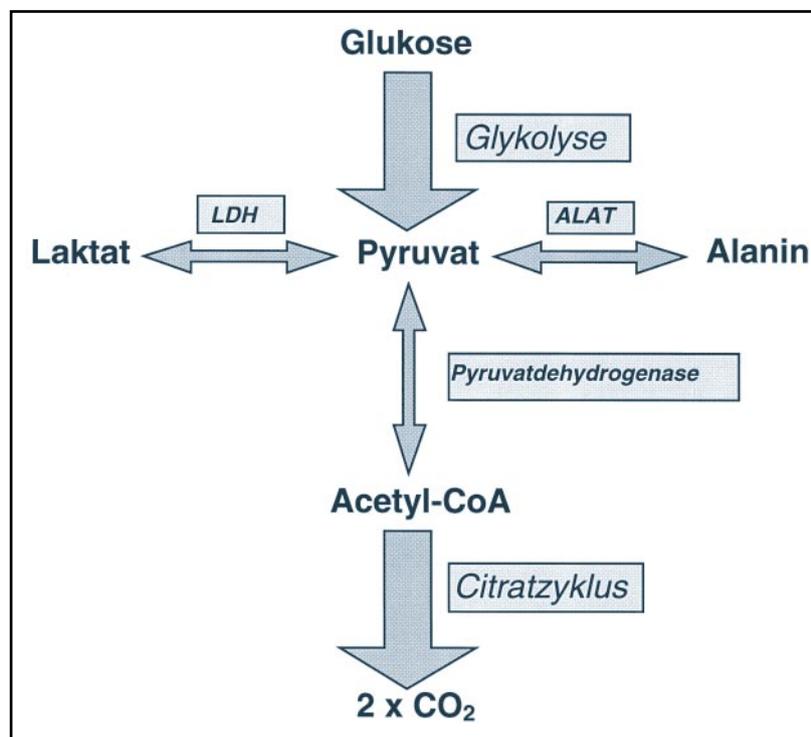


Abbildung 5.1: Laktat/Pyruvat-Metabolismus [13]

Legende: LDH = Laktatdehydrogenase, ALAT = Alanin-Aminotransferase, CoA = Coenzym A.

Nachfolgend sollen die verschiedenen Ursachen für die erhöhten Laktatwerte in der Sepsis aufgezeigt werden. Wichtig ist dabei jeweils die Betrachtung der sog. Laktat/Pyruvat-Ratio, d.h. des Konzentrationsverhältnisses von Laktat gegenüber Pyruvat, das unter Normalbedingungen bei etwa 10 : 1 liegt.

- Hypoperfusion: Die mit einer herabgesetzten Perfusion einhergehende Hypoxie des Gewebes führt dazu, dass das im Rahmen der Glykolyse anfallende Pyruvat nicht mehr oxidativ im Citratzyklus verarbeitet, sondern durch die Laktatdehydrogenase (LDH) vermehrt in Laktat überführt wird; folglich steigt neben dem Laktatgehalt im Blut auch die Laktat/Pyruvat-Ratio an.
- Verminderter Laktatabbau: Hierbei liegt die Ursache der Hyperlaktatämie in einer reduzierten Laktatverwertung im Leber- und Nierengewebe sowie im Skelettmuskel, wie sie bei Patienten mit septischem Krankheitsbild gefunden wird; die Laktatproduktion kann dabei normal oder gesteigert sein.
- Hemmung der Pyruvatdehydrogenase (PDH): Im Rahmen der Sepsis kommt es in unterschiedlichen Geweben zur Inaktivierung dieses Enzymkomplexes, der die intramitochondriale oxidative Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) reguliert. Wie bei der Hypoperfusion (s.o.) wird nachfolgend weniger Pyruvat in den Citratzyklus überführt; jedoch bleibt infolge der gestiegenen Konzentrationen sowohl von Laktat als auch von Pyruvat die Laktat/Pyruvat-Ratio unverändert.
- Steigerung der aeroben Glykolyse: Der bei septischen Patienten charakteristischerweise anzutreffende Hypermetabolismus ist mit einer Steigerung der aeroben Glykolyse und konsekutiv deutlich vermehrter Pyruvatproduktion um bis zu 450 % im Vergleich zum Normalzustand verbunden. Hieraus resultiert eine erhöhte Konzentration von Laktat, ohne die Laktat/Pyruvat-Ratio zu beeinflussen.

Mehrere Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass erhöhte Laktatwerte bei septischen Patienten nicht in erster Linie auf dem Boden einer gestörten Gewebeoxygenierung entstehen, sondern hauptsächlich Ausdruck der deutlich gesteigerten Pyruvatproduktion sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Zusammenhang zwischen der Laktatkonzentration und der Mortalität bei septischen Patienten besteht, jedoch

kann die Hyperlaktatämie nicht unmittelbar mit dem Vorliegen einer Hypoperfusion und eingeschränkter Sauerstoffversorgung der Gewebe gleichgesetzt werden [13].

5.3 Auswirkungen der Glipizidinfusion

5.3.1 Einflüsse auf die systemische Hämodynamik

Die intravenöse Verabreichung von Glipizid führte in der vorliegenden Untersuchung sowohl bei gesunden Schafen als auch bei Schafen mit Endotoxinämie zu einem frühen und signifikanten Anstieg des MAP. Dieser Effekt war in den beiden Gruppen von unterschiedlicher Dauer: Während sich die Werte bei den gesunden Tieren nach 30 Minuten wieder dem Ausgangsniveau näherten, war in der Gruppe der Endotoxinämie über 45 Minuten ein erhöhter MAP nachzuweisen. Zugleich stellte sich der MAP-Anstieg bei endotoxämischen Schafen etwas stärker ausgeprägt dar. Als ursächlich für diese differente Effektivität einer Glipizidinfusion auf den MAP ist die jeweilige Aktivität von K_{ATP} -Kanälen in der glatten Gefäßmuskulatur anzusehen. K_{ATP} -Kanäle liegen physiologisch in überwiegend geschlossenem Zustand vor. Dies lässt sich aus direkten elektrophysiologischen Messungen der Öffnungswahrscheinlichkeit von K_{ATP} -Kanälen ableiten [88]. Hingegen wurde eine Reihe von metabolischen Veränderungen identifiziert, die zur Aktivierung und damit zur Öffnung von K_{ATP} -Kanälen führen. Hierzu zählen hypoxische Bedingungen mit Verringerung des intrazellulären ATP/ADP-Quotienten und Anstieg der Laktat- und H^+ -Konzentrationen, die über eine Vasodilatation den Blutfluss zum betroffenen Gewebe steigern und auf diese Weise dazu beitragen, ischämische Läsionen zu vermeiden (s. Kapitel 1.4.3) [26, 88]. Die genannten Mechanismen erklären die bei systemischer Entzündungsreaktion vorliegende, ausgeprägte Vasodilatation mit resultierender Hypotension sowie die gesteigerte Effektivität einer pharmakologischen K_{ATP} -Kanal-Inhibition bei experimentell herbeigeführter Endotoxinämie auf hämodynamische Parameter.

In beiden Gruppen war nach Glipizidinfusion ein kurzfristiger Anstieg des SVRI zu verzeichnen. Die bei Schafen mit Endotoxinämie beobachtete Erhöhung um ca. 15 % erreichte jedoch kein Signifikanzniveau. Umgekehrt senkte Glipizid die HR der endotoxämischen Schafe, während sich bei gesunden Tieren kein signifikanter Effekt auf die HR zeigte. Die Infusion von Glipizid führte in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen des CI herbei. Bei den gesunden Schafen sank der CI lediglich um ca. 3,4 %, bei den endotoxämischen Schafen lag der Abfall 15 Minuten nach der Infusion immerhin bei ca. 8,4 %. Die nachfolgend gemessenen Werte glichen wiederum den Ausgangsdaten.

Wie sich aus der Gleichung

$$CI = HR \cdot SVI / 1000$$

ableiten lässt, wird eine Verringerung des CI durch ein Absinken entweder der HR oder des SVI hervorgerufen. Da der SVI nach Glipizidinfusion praktisch unverändert blieb, wurde der Abfall des CI offenbar im Wesentlichen durch die verminderte HR verursacht. Am ehesten resultierte das Absinken der HR aus einem Anstieg des Vagotonus sowie einem Abfall des Sympathikotonus, induziert durch eine auf die Anhebung des arteriellen Mitteldrucks reflektorisch erfolgende Antwort der Barorezeptoren.

Aus dem Ohm'schen Gesetz lässt sich folgender Zusammenhang ableiten: Der Blutdruck entspricht dem Produkt aus kardialer Auswurfleistung und Gefäßwiderstand. Die treibende Kraft, äquivalent zur elektrischen Spannung, stellt in der systemischen Zirkulation die Druckdifferenz zwischen Aorta und rechtem Vorhof (MAP - CVP), in der pulmonalen Strombahn der Druckunterschied zwischen Arteria pulmonalis und linkem Vorhof dar (MPAP - PCWP). In der vorliegenden Untersuchung beruhte demnach bei konstantem bis leicht reduziertem CI die Anhebung des MAP allein auf dem gestiegenen SVRI.

Insgesamt zeigte sich eine tendenzielle Normalisierung aller durch die hypoton-hyperdynamie Kreislaufsituation veränderten Parameter.

In Zusammenschau mit früher durchgeführten Untersuchungen ergeben sich z.T. deutliche Parallelen. Landry und Oliver verabreichten Glibenclamid, einen anderen spezifischen K_{ATP} -Kanal-Inhibitor, an Hunde mit experimentell herbeigeführter Endotoxinämie bzw. hypoxisch bedingter Laktatazidose. Die einmalige, intravenöse Injektion von Glibenclamid in einer Dosierung von $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ führte bei endotoxämischen Tieren zu einem schnellen und signifikanten Anstieg des MAP um 67 %, beginnend innerhalb der ersten zwei Minuten nach Injektion mit einem Plateau nach sechs Minuten. Der MAP blieb für 20 Minuten erhöht und fiel danach bei einigen Tieren ab. In Abwesenheit von Endotoxin hatte Glibenclamid keinen signifikanten Effekt auf den MAP. Vergleichbare Auswirkungen wurden nach Verabreichung von Glipizid bei Vorliegen einer Laktatazidose erzielt, wohingegen Glimepirid keine signifikante Erhöhung des MAP hervorrief [58]. Vanelli et al. untersuchten die Auswirkungen einer 5-minütigen, intravenösen Infusion von Glibenclamid auf Parameter der Hämodynamik bei gesunden Schweinen und bei Schweinen mit Endotoxinämie. Bei einer Dosierung von $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ kam es nach fünf Minuten zum transienten Anstieg des MAP und des SVRI bei den endotoxämischen Tieren, während das HZV keine signifikanten Änderungen erfuhr. Nach 30 Minuten glich der MAP wieder dem Ausgangswert vor der Gabe von Glibenclamid. Geringere Dosen zeigten keine Auswirkungen auf die gemessenen kardiovaskulären Parameter. In der gesunden Kontrollgruppe traten nach der Glibenclamidinfusion keine wesentlichen Effekte auf MAP, SVRI oder HZV auf [129].

Im Gegensatz zu den angeführten Studien, die jeweils einen temporären Anstieg des MAP im Stadium der Endotoxinämie erzielten, zeigten weitere Untersuchungen, dass eine Bolusinjektion von Sulfonylharnstoffen den MAP bei experimentell herbeigeführter Hämorrhagie längerfristig wiederherstellen kann. Hierfür verabreichten Evgenov und Mitarbeiter intravenöse bzw. intramuskuläre Bolusinjektionen von Glipizid an Ratten mit hämorrhagischem Schock. Sie beobachteten einen signifikanten, dosisabhängigen Anstieg des MAP, der über die Beobachtungszeit von vier Stunden bestehen blieb. Darüber hinaus verbesserten sich bei hohen Dosen ($20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v. bzw. $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.m.) deutlich die kurzfristigen Überlebensraten, während alle unbehandelten Tiere

starben [36]. In einer Studie von Maybauer et al. stieg der MAP bei kontrolliert induziertem hämorrhagischen Schock (MAP < 50 mmHg) im Schaf nach Infusion von Glibenclamid in einer Dosis von 4 mg·kg⁻¹ innerhalb von 30 Minuten signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe an und blieb während der gesamten Untersuchungszeit von sechs Stunden erhöht. Hervorgerufen wurde dieser Anstieg des MAP durch einen erhöhten SVRI und LVSWI [74].

Die Vergleichbarkeit der angeführten Forschungsergebnisse ist insgesamt als eingeschränkt zu betrachten. In den einzelnen Studien bestehen Unterschiede in der Ätiologie des Schocks, in der untersuchten Spezies, in der Art und Dosierung des jeweiligen Sulfonylharnstoffderivats sowie in der Art der Verabreichung. In Verbindung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit führen diese Beobachtungen zu der Annahme, dass der Prozess der K_{ATP}-Kanal-Aktivierung im endotoxämischen und hämorrhagischen Schock zumindest partielle Unterschiede aufweist. Durch die Wahl des Tiermodells wird insbesondere eine gute Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen von Maybauer et al. [74] gewährleistet, die die Effekte einer K_{ATP}-Kanal-Inhibition bei Schafen im hämorrhagischen Schock untersuchten. Somit können Unterschiede der K_{ATP}-Kanal-Aktivierung innerhalb der Spezies als potentielle Störvariablen ausgeschlossen werden.

Während die K_{ATP}-Kanal-Inhibition in sämtlichen genannten tierexperimentellen Untersuchungen eine Reversibilität der induzierten Vasodilatation und Hypotension hervorrief, blieben in zwei klinischen Studien vergleichbare positive Effekte beim Menschen aus. Warrillow et al. testeten die Auswirkungen einer enteralen Glibenclamidgabe an zehn Patienten mit septischem Schock. Hierfür führten sie eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie durch. Zusätzlich zur Standard-Intensivtherapie erhielten die Patienten entweder 20 mg Glibenclamid oder ein Placebo, nach 24 Stunden die jeweils alternative Applikation. Hierbei ließ sich nach Erhalt von Glibenclamid kein signifikant verbessertes Ansprechen auf Noradrenalin feststellen, zudem traten keine relevanten Veränderungen der Hämodynamik oder der Laktat-

konzentrationen auf. Hingegen zeigten sich durch Glibenclamid induzierte, signifikant erniedrigte Blutglukosespiegel mit konsekutiv erhöhtem parenteralen Substitutionsbedarf. Die Dosis von 20 mg Glibenclamid wurde gewählt, da sie als Obergrenze bei der Anwendung als orales Antidiabetikum gilt und in einigen der tierexperimentellen Studien Verwendung gefunden hat [133].

Eine zweite klinische, prospektive, randomisierte Doppelblindstudie wurde von der Arbeitsgruppe um Morelli an 30 Patienten mit septischem Schock durchgeführt. Additiv zur Standardtherapie enteral verabreichtes Glibenclamid in einer Dosierung von 10, 20 oder 30 mg führte zu einem dosisabhängigen Abfall der Blutglukosekonzentration, wohingegen keine Reduktion des Noradrenalinbedarfs zur Aufrechterhaltung eines MAP zwischen 65 und 75 mmHg erzielt werden konnte. Bei keiner der drei untersuchten Dosierungen fanden sich signifikante Auswirkungen auf Parameter der Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports, den Gasaustausch oder den Elektrolythaushalt [78].

Die Resultate dieser beiden Untersuchungen stellen die klinische Relevanz der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Frage. Verschiedene Aspekte sollten jedoch bei der genauen Betrachtung und Interpretation berücksichtigt werden. In allen experimentellen Studien wurden die Sulfonylharnstoffe jeweils parenteral verabreicht, in den beiden klinischen Studien hingegen enteral, da bis dato keine dieser Substanzen zur intravenösen Applikation beim Menschen zugelassen ist. Die im Rahmen der pathophysiologischen Veränderungen im septischen Krankheitsgeschehen auftretende Reduktion der Durchblutung im Gastrointestinaltrakt lässt die Annahme einer verminderten Resorption enteral verabreichter Substanzen und damit einhergehendem Wirksamkeitsverlust zu [61]. Ein weiteres wichtiges Problem stellt die Festlegung der erforderlichen Dosis der Sulfonylharnstoffe dar. Sowohl die von Warrillow et al. als auch die von Morelli et al. gewählten Dosierungen orientierten sich an denen, die bei der Behandlung der Hyperglykämie bei Diabetes mellitus eingesetzt werden [78, 133]. In beiden Untersuchungen ließ sich der blutzuckersenkende Effekt bei septischen Patienten bestätigen. Dies lässt jedoch nicht automatisch die

Schlussfolgerung zu, dass die verabreichte Dosis für eine K_{ATP} -Kanal-Inhibition in der glatten Gefäßmuskulatur ausreichend war [61]. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass Glibenclamid offenbar eine geringere Affinität zu K_{ATP} -Kanälen des Gefäßsystems als zu denen pankreatischer β -Zellen besitzt [22]. Sowohl in den oben angeführten tierexperimentellen Studien als auch in der vorliegenden Arbeit wurden vergleichsweise deutlich höhere Sulfonylharnstoffdosen eingesetzt.

Eine eingeschränkte Vergleichbarkeit ergibt sich außerdem aus der Tatsache, dass – im Gegensatz zu den kontrollierten Bedingungen bei tierexperimentellen Studien – in der klinischen Praxis kaum eine exakte Aussage zu Beginn und Dauer der Sepsis und des septischen Schocks gelingt, so dass die Dynamik der vaskulären pathophysiologischen Prozesse unberücksichtigt bleibt. Zudem liegen bei einer Vielzahl der Patienten mit septischem Schock relevante Komorbiditäten vor, deren Einfluss auf die Ausprägung des Krankheitsbildes bzw. das Therapieansprechen nicht sicher erfasst werden kann [61].

Als wichtige Erkenntnis der aktuellen Studie in Zusammenschau mit vorherigen Experimenten bleibt festzuhalten, dass die durch Bolusinfusion des Sulfonylharnstoffderivats Glipizid hervorgerufene K_{ATP} -Kanal-Inhibition im endotoxämischen Schaf lediglich von einem transienten Anstieg des MAP gefolgt ist, wohingegen die K_{ATP} -Kanal-Inhibition bei Hämorrhagie einen langanhaltenden MAP-Anstieg in derselben Spezies hervorruft. Bezüglich eines Langzeiteffektes auf Parameter der Hämodynamik unter sepsisähnlichen Bedingungen scheint die Bolusinfusion von Sulfonylharnstoffen ineffektiv zu sein. Die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse in die klinische Praxis bleibt damit weiterhin fraglich und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Effektivität einer kontinuierlichen Infusion von Sulfonylharnstoffen auf Variablen der Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports im vasodilatatorischen Schock sowie die Vorteile gegenüber einer alleinigen Bolusinfusion zu überprüfen.

5.3.2 Einflüsse auf die pulmonale Hämodynamik

In der vorliegenden Studie ergaben sich als Reaktion auf die Infusion von Glipizid keine signifikanten Änderungen des MPAP oder des PVRI. Somit war der deutliche Anstieg des MAP weder in der Kontroll- noch in der Endotoxinämiegruppe mit nachteiligen Effekten auf Parameter der pulmonalen Hämodynamik verbunden. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen ließen sich in der Studie von Maybauer et al. ebenfalls keine Effekte einer Infusion von Glibenclamid auf den MPAP oder PCWP feststellen [74].

Die unterschiedlich starken Auswirkungen von Glipizid auf den systemischen bzw. den pulmonalen Gefäßwiderstand – in der Gruppe mit Endotoxinämie stieg der SVRI um ca. 15 %, der PVRI hingegen nur um ca. 6 % an – lassen sich am ehesten durch eine ungleiche Verteilung von K_{ATP} -Kanälen in den entsprechenden Gefäßbetten, möglicherweise verbunden mit jeweils verschiedenartigen Eigenschaften, erklären. Diese These stimmt mit den Erkenntnissen von Nelson et al. überein, die über beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der K_{ATP} -Kanal-Sensitivität gegenüber aktivierenden und inhibierenden Substanzen in verschiedenen Geweben berichteten [88].

5.3.3 Einflüsse auf den globalen Sauerstofftransport

Bei den gesunden Schafen traten nach Infusion von Glipizid keine signifikanten Änderungen des DO_{2l} oder VO_{2l} auf. Nach Induktion der Endotoxinämie lagen erhöhte DO_{2l} -Werte vor, die nach Verabreichung von Glipizid aber keine weitere Veränderung erfuhren. Eine Reduktion des DO_{2l} ist insbesondere unter Bedingungen mit erhöhtem Sauerstoffbedarf, zu denen auch die systemische Inflammation gezählt wird, mit dem Risiko einer beeinträchtigten Sauerstoffversorgung der Gewebe assoziiert. Somit lässt sich als wichtige Erkenntnis dieser Studie festhalten, dass die positive Beeinflussung der systemischen Hämodynamik mit Normalisierung von MAP und SVRI durch Glipizidinfusion nicht mit dem Nebeneffekt eines kompromittierten Sauerstofftransports bei Schafen mit systemischer Inflammation einherging.

Bei den Schafen mit Endotoxinämie führte die Glipizidinfusion wie oben beschrieben zu einem nicht signifikanten Abfall des CI um ca. 8,4 %. Gleichzeitig konnte eine signifikante Steigerung der O₂-ER bei Verminderung der s_vO₂ beobachtet werden. Angesichts des gesunkenen HZV war dieser Anstieg der Sauerstoffextraktion offensichtlich notwendig, um eine ausreichende Gewebeoxygenierung gewährleisten zu können, wodurch auch der Abfall der s_vO₂ zu erklären ist. Trotz des Absinkens der s_vO₂ gab es bei gleich bleibender Laktatkonzentration sowie konstantem pH und BE keinerlei Anzeichen für eine Verschlechterung der Gewebeoxygenierung nach Glipizidinfusion.

Wie in Kapitel 1.4.4 beschrieben, kann das Erkennen einer pathologischen *oxygen supply dependency* von entscheidender Bedeutung sein. Der Einsatz des PAK zur Ermittlung der Relation von DO₂ zu VO₂ wird heutzutage kritisch bewertet, da beide Parameter unter Verwendung des HZV berechnet werden und somit eine mathematische Kopplung vorliegt. In der Folge können bei den Berechnungen fälschliche Abhängigkeiten zwischen DO₂ und VO₂ entstehen. Abhilfe würde die Durchführung der sog. indirekten Kalorimetrie erbringen; hierfür werden die inspiratorischen und expiratorischen Volumina von Sauerstoff und Kohlendioxid als Grundlage für die Berechnung des VO₂ ermittelt. Diese nicht-invasive Methode setzt allerdings eine Beatmung sowie ein umfangreiches Monitoring voraus. Im Rahmen der heutigen Sepsisforschung besitzt die indirekte Kalorimetrie einen hohen Stellenwert, die klinische Bedeutung ist hingegen nicht eindeutig geklärt [13].

Eine alternative Möglichkeit zur Abschätzung des Verhältnisses zwischen DO₂ und VO₂ ergibt sich aus der physiologisch bestehenden inversen Beziehung zwischen CI und O₂-ER. Die Verschiebung hin zu Werten größer bzw. kleiner als 1 zeigt ein Missverhältnis zwischen DO₂ und VO₂ an. Anhand der Formel

$$\frac{\text{CI nach Intervention} \cdot \text{O}_2\text{-ER nach Intervention}}{\text{CI vor Intervention} \cdot \text{O}_2\text{-ER vor Intervention}}$$

lässt sich dabei das mögliche Vorliegen einer *oxygen supply dependency* abschätzen (s. Kapitel 1.4.4). Beim Menschen kann bei einem auf diese Weise berechneten Verhältnis kleiner als 0,65 bzw. größer als 1,35 von einer *oxygen supply dependency* ausgegangen werden, eine mathematische Kopplung zwischen DO_2 und VO_2 wird vermieden [116, 135]. Mit Hilfe der oben angegebenen Formel errechnet sich bei den gesunden Tieren folgendes Verhältnis: $(5,7 \cdot 36) / (5,9 \cdot 33) = 1,05$. Im endotoxämischen Zustand ergibt sich $(7,6 \cdot 37) / (8,3 \cdot 33) = 1,03$. Diese Werte geben keinen Anhalt für das Vorliegen einer *oxygen supply dependency* vor oder nach K_{ATP} -Kanal-Inhibition mittels Glipizid.

5.4 Unerwünschte Wirkungen von Sulfonylharnstoffen

Die im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ II eingesetzten Sulfonylharnstoffe besitzen einen sog. betazytotropen Effekt, d.h. sie fördern die Insulinfreisetzung aus den β -Zellen der Langerhans-Inseln. Diese Wirkung erfolgt aufgrund einer selektiven Blockade von K_{ATP} -Kanälen mit nachfolgend vermehrter Öffnung von spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen und konsekutiv gesteigerter Insulinsekretion (s. Kapitel 1.8). Da die Insulinsekretion auch bei Vorliegen von Blutglukosekonzentrationen gefördert wird, die unterhalb der Schwelle der durch Glukose induzierten Insulinfreisetzung (ca. $5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) liegen, stellt die Hypoglykämie eine wichtige Nebenwirkung dieser Substanzklasse dar [56]. In der vorliegenden Untersuchung führte die Infusion von Glipizid sowohl bei den gesunden Tieren als auch in der Gruppe der endotoxämischen Schafe zu einem signifikanten Abfall der Blutglukosekonzentration. Im Gegensatz hierzu fanden sich in der Arbeit von Landry und Oliver keine signifikanten Veränderungen der Blutglukosekonzentrationen nach intravenöser Verabreichung von Glibenclamid an Hunde mit Endotoxinämie [58]. Die Vergleichbarkeit der beiden Studien muss allerdings, nicht zuletzt

aufgrund von Spezies-Unterschieden, als eingeschränkt erachtet werden, da im Modell der experimentellen Endotoxinämie beim Schaf die Ausgangswerte der arteriellen Glukosekonzentration nach 16 Stunden Endotoxinämie signifikant unter denen der gesunden Kontrollgruppe lagen, wohingegen sich bei Hunden mit Endotoxinämie höhere Blutzuckerkonzentrationen als bei gesunden Hunden fanden.

Beim Menschen treten im Rahmen der schweren Sepsis und des septischen Schocks ausgeprägte, charakteristische Stoffwechseleränderungen auf, zu denen auch eine Hyperglykämie zählt. Als ursächlich werden neben einer vermehrten Glukoneogenese, hervorgerufen unter anderem durch erhöhte Glukagon-Serumspiegel und vermehrte Lipolyse, normale bis niedrige Insulinkonzentrationen sowie das Vorliegen einer peripheren Insulinresistenz angesehen. Hyperglykämische Zustände bei kritisch kranken Patienten sind mit proinflammatorischen Effekten sowie einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden [68]. Im Jahre 2001 führte die Arbeitsgruppe um van den Berghe eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie an 1.548 Intensivpatienten durch, um die Auswirkungen einer Normalisierung der Blutglukosespiegel mittels Insulintherapie auf die Prognose zu untersuchen. Hierbei fand sich eine Reduktion der Mortalität von 8 % in der Gruppe mit konventioneller Insulintherapie (Insulingabe erst bei Blutglukosewerten $> 215 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$) auf 4,6 % in der mit intensivierter Insulintherapie behandelten Patientengruppe (Zielwert $80 - 110 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$). Der deutlichste Rückgang der Mortalität wurde bei Patienten mit sepsisbedingtem MOV beobachtet [128]. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Finfer et al., die durch die intensivierete Insulintherapie keine Reduktion der Mortalität bei Intensivpatienten erreichten, sondern vielmehr ein erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie mit daraus resultierenden Komplikationen beschrieben [40]. In den aktuellen Leitlinien zur Therapie der Sepsis ist keine Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz der Insulintherapie mehr enthalten. Als Schwellenwert zur intravenösen Gabe von Insulin schlägt die *Surviving Sepsis Campaign* Glukosewerte von $> 180 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ vor [99]. Nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung, vor dem Hintergrund der verzweifelten Situation einer Katecholamin-refraktären arteriellen Hypotension, erscheint das

potentielle Risiko einer durch Sulfonylharnstoffe herbeigeführten Hypoglykämie tolerabel, zumal die Blutzuckerkontrolle einen integrierten Bestandteil der Überwachung von Intensivpatienten darstellt und eine Substitution von Glukose rasch und einfach zu handhaben ist.

Eine weitere Debatte um die Sicherheit der Sulfonylharnstoffe wurde durch die UGDP (*University Group Diabetes Program*)-Studie entfacht: In der groß angelegten, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Multicenter-Studie kam es zu einer erhöhten Rate kardiovaskulär bedingter Todesfälle in der mit Tolbutamid, einem Sulfonylharnstoff der 1. Generation, behandelten Patientengruppe, woraufhin dieser Teil der Studie vorzeitig beendet wurde [127]. Die Vielzahl nachfolgender klinischer Untersuchungen erbrachte diesbezüglich kontroverse Ergebnisse. Eine zumindest teilweise Entkräftung der negativen Bewertung von Sulfonylharnstoffen erfolgte durch die UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) im Jahre 1998, die kein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Todesfälle nachweisen konnte; allerdings waren Teilnehmer mit einem Lebensalter von über 65 Jahren sowie Patienten, die innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt erlitten hatten oder eine manifeste koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz aufwiesen, von der Studie ausgeschlossen [126]. Beim Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen ließ sich dagegen das erhöhte Risiko bestätigen. In diesem Sinne wiesen Garratt et al. nach, dass der Einsatz von Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Diabetes mellitus mit einer signifikant erhöhten Krankenhaussterblichkeit im Zusammenhang mit Koronarangioplastie bei Myokardinfarkt assoziiert ist [46].

Erst in den 80er Jahren ließen sich durch Erkenntnisse über den Prozess der sog. ischämischen Präkonditionierung mögliche Erklärungsansätze für die Kardiotoxizität der Sulfonylharnstoffe formulieren [110]. Dieser auf den ersten Blick paradoxe Mechanismus stellt einen wichtigen Schutz des Herzmuskels gegen ischämische Läsionen dar. Nach wiederholten, kurzen Episoden der Gefäßokklusion mit intermittierender Reperfusion erweist sich das Myokard in der Folge als widerstandsfähiger gegenüber einer lang anhaltenden Ischämie [82]. Über die Blockade myokardialer K_{ATP} -Kanäle und damit Verhinderung des

K⁺-Efflux durch Sulfonylharnstoffe wird diese protektive ischämische Präkonditionierung unterbunden. Neuere Vertreter dieser Substanzklasse wie Repaglinid, Gliclazid oder Glimepirid weisen eine relativ spezifische Interaktion mit SUR1, der Rezeptorisoform in pankreatischen β -Zellen, auf und sind in der Lage, die Insulinsekretion zu fördern, ohne die ischämische Präkonditionierung zu blockieren [110]. Bei resultierender geringerer Affinität zu SUR2 ist jedoch für diese Substanzen ein deutlich verminderter Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur anzunehmen. Zukünftige Studien sollten Aufschluss über die Affinität der einzelnen Sulfonylharnstoffderivate zu den jeweiligen Rezeptoren geben. Nach dem derzeitigen Wissensstand sollte die Gabe von Glipizid bei Patienten mit septischem Schock und erhöhtem kardiovaskulären Risiko sorgfältig abgewogen werden.

5.5 Limitierungen der Untersuchung

Da in der vorliegenden Arbeit die Effekte der Glipizidinfusion auf Parameter der Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports an Schafen mit Endotoxinämie statt bei Menschen mit Sepsis untersucht wurden, ergibt sich eine limitierte Aussagefähigkeit. Jedoch lagen bei diesem in der Sepsisforschung etablierten Großtiermodell (s. Kapitel 5.1) hypoton-hyperdynamie Veränderungen der Zirkulation vor, die vergleichbar mit den im menschlichen septischen Schock beobachteten Bedingungen sind [124]. Eine wichtige Limitation in diesem Zusammenhang ist aber, dass in der vorliegenden experimentellen Studie gesunde Tiere ohne Vorerkrankungen rekrutiert wurden, während bei Patienten mit Sepsis häufig relevante Komorbiditäten vorliegen. Weiterhin herrscht bei tierexperimentellen Studien ein sehr homogenes Verhältnis der Versuchstiere hinsichtlich Größe, Alter, Gewicht und Geschlecht. Im Vergleich dazu findet sich bei Patienten mit Sepsis oft ein sehr inhomogenes Verhältnis, auch bezüglich Krankheitsstadium und Zeitpunkt des Therapiebeginns. Aufgrund dessen können direkte Schlüsse aus der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchung auf menschliche Patienten mit Sepsis nur mit Zurückhaltung gezogen werden. Zukünftige Untersuchungen

sind erforderlich, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit der K_{ATP} -Kanal-Inhibition im menschlichen Organismus mit systemischer Entzündungsreaktion ermitteln.

Ein in der Studie nicht untersuchter Aspekt ist die Auswirkung der Glipizid-infusion auf das Überleben. Somit bleibt unklar, ob der vermeintlich positive Einfluss auf Parameter der systemischen Hämodynamik auch mit einem verbesserten Outcome assoziiert ist. Zwar verstarb keines der Tiere nach Verabreichung von Glipizid im endotoxämischen Zustand, dennoch müssen auch hier weitere Studien folgen, um zielgerichtet den Einfluss einer K_{ATP} -Kanal-Inhibition auf Outcome-Variablen bei septischen Patienten zu definieren. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks bei Ratten die Gabe von Glipizid ein verlängertes Überleben zur Folge hatte [36]. Die Übertragbarkeit dieser Erkenntnis auf ein Schockgeschehen anderer Ätiologie gilt nach derzeitigem Wissensstand jedoch als unsicher.

Es muss weiterhin berücksichtigt werden, dass dem vasodilatatorischen Schockgeschehen mehrere Ursachen zugrunde liegen, von denen drei bislang identifiziert und detailliert erforscht sind. Neben der Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen in der glatten Gefäßmuskulatur mit resultierender Beeinträchtigung der Kontraktilität handelt es sich um die Zytokin-induzierte Stimulation der iNOS mit nachfolgend exzessiver NO-Produktion sowie um das Vorliegen inadäquat niedriger AVP-Konzentrationen (s. Kapitel 1.4.3) [59]. Somit stellt die K_{ATP} -Kanal-Inhibition lediglich eine von drei möglichen Strategien zur Antagonisierung der exzessiven Vasodilatation und Wiederherstellung des MAP dar. In zukünftigen Studien sollten die Möglichkeiten und Vorteile einer kombinierten Therapie des vasodilatatorischen Schocks analysiert werden, die eventuell reduzierte Dosierungen der einzelnen Substanzen erlaubt und damit möglicherweise das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen vermindert.

6 Schlussfolgerungen

Die Versuchsreihe diente der Untersuchung der Auswirkungen einer K_{ATP} -Kanal-Inhibition durch Glipizid bei Endotoxinämie des Schafs auf Parameter der Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports. Zusammenfassend lassen sich die folgenden Aussagen formulieren:

1. Durch die K_{ATP} -Kanal-Inhibition mit Glipizid konnte ein signifikanter Anstieg des nach Endotoxininfusion erniedrigten MAP erzielt werden. Dabei traten weder eine Beeinträchtigung der pulmonalen Hämodynamik noch Anzeichen einer Gewebehypoxie auf.
2. Die Auswirkungen der pharmakologischen K_{ATP} -Kanal-Inhibition waren bei Schafen mit Endotoxinämie stärker ausgeprägt als im gesunden Schaf.
3. Der genannte positive Effekt einer Bolusapplikation von Glipizid war lediglich vorübergehend nachweisbar. Damit unterscheidet sich die Reaktion bei endotoxämischem Schock von der in früheren Studien beobachteten Langzeitwirkung einer Glipizidinfusion bei hämorrhagischem Schock.

Der septische Schock ist mit einer nachlassenden Wirksamkeit konventioneller Vasopressoren assoziiert, Dosissteigerungen dieser Substanzen rufen jedoch teils erhebliche Nebenwirkungen hervor, weshalb alternative Therapiestrategien im Behandlungskonzept der Sepsis erforderlich sind. Durch den Nachweis des positiven Effekts sowie des Ausbleibens relevanter Nebenwirkungen in dieser Studie stellt die Infusion von Glipizid eine interessante Option zur Therapie der sepsisinduzierten arteriellen Hypotension dar. Derzeit gilt die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis jedoch als fraglich. Zusätzliche Studien werden benötigt, um die Effektivität und Sicherheit in der Anwendung beim Menschen zu untersuchen. Außerdem sollte erforscht werden, welche Vorteile sich durch die Kombination einer K_{ATP} -Kanal-Inhibition mit anderen Therapieansätzen erzielen lassen. Aufgrund der Tatsache, dass die positiven

Effekte der Bolusapplikation des K_{ATP} -Kanal-Inhibitors Glipizid in der vorliegenden Studie lediglich kurzfristig nachweisbar waren, wäre die Testung der kontinuierlichen Infusion von Glipizid zur dauerhaften Reversion der hypoton-hyperdynamen Zirkulation ein viel versprechender Ansatz für zukünftige Untersuchungen. Darüber hinaus wäre die Entwicklung spezifisch in der Gefäßmuskulatur wirksamer K_{ATP} -Kanal-Inhibitoren erstrebenswert, um Nebenwirkungen durch Hemmung von K_{ATP} -Kanälen in anderen Organsystemen zu eliminieren.

7 Literaturverzeichnis

1. [keine Autoren angegeben] (1997) Pulmonary artery catheter consensus conference: consensus statement. *Crit Care Med* 25: 910-925
2. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM (1996) Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1: 331-333
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall JR (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28: 108-121
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs. *Crit Care Med* 29: 1303-1310
5. Ashcroft SJ, Ashcroft FM (1990) Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. *Cell Signal* 2: 197-214
6. Astiz M, Rackow E (1998) Septic shock. *Lancet* 351: 1501-1505
7. Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC (1995) Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 23: 265-271
8. Baue AE (1975) Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 110: 779-781
9. Baue AE (1996) MOF/MODS, SIRS: an update. *Shock* 6: S1-S5
10. Beech DJ, Zhang H, Nakao K, Bolton TB (1993) K channel activation by nucleotide diphosphates and its inhibition by glibenclamide in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 110: 573-582
11. Berg RD, Owens WE (1979) Inhibition of translocation of viable *Escherichia coli* from the gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism. *Infect Immun* 25: 820-827

12. Bone HG, Schenarts PJ, Fischer SR, McGuire R, Traber LD, Traber DL (1998) Pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene conjugate reverses hyperdynamic circulation in septic sheep. *J Appl Physiol* 84: 1991-1999
13. Bone HG, Sielenkämper A, Booke M (1999) Sauerstoffangebot in der Sepsis. Seit 10 Jahren mehr Fragen als Antworten. *Anaesthesist* 48: 63-79
14. Bone HG, Waurick R, Van Aken H, Booke M, Prien T, Meyer J (1998) Comparison of the haemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition and nitric oxide scavenging in endotoxaemic sheep. *Intensive Care Med* 24: 48-54
15. Bone RC (1996) Sir Isaak Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24: 1125-1128
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-1655
17. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997) Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112: 235-243
18. Booke M, Traber LD, Traber DL (1995) Development of effective therapies for sepsis. *Crit Care Med* 23: 1305-1306
19. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier J-C, Offenstadt G, Røgnier B, for the French ICU Group for Severe Sepsis (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in Intensive Care Units. *JAMA* 274: 968-974
20. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS (2004) A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 304: 580-588

21. Brunkhorst FM, Engel C, Reinhart K, Bone HG, Brunkhorst R, Burchardi H, Eckhardt KU, Forst H, Gerlach H, Grond S, Gründling M, Huhle G, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seeger W, Stüber F, Weiler N, Welte T, Loeffler M for the German Competence Network Sepsis (SepNet) (2005) Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany – results from the German "Prevalence" Study. *Critical Care* 9 (Suppl 1): S83
22. Buckley JF, Singer M, Clapp LH (2006) Role of KATP channels in sepsis. *Cardiovasc Res* 72: 220-230
23. Carleton SC (1995) The cardiovascular effects of sepsis. *Cardiology Clinics* 13: 249-256
24. Cavillon JM (2001) Pro- vs. anti-inflammatory cytokines: Myth or reality. *Cell Mol Biol* 47: 695-702
25. Connors AF Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276: 889-897
26. Dart C, Standen NB (1995) Activation of ATP-dependent K⁺ channels by hypoxia in smooth muscle cells isolated from the pig coronary artery. *J Physiol* 483: 29-39
27. Davies NW (1990) Modulation of ATP-sensitive K⁺ channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature* 343: 375-377
28. Day TA, Randle JC, Renaud LP (1985) Opposing alpha- and beta-adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of noradrenaline on supraoptic vasopressin neurones in vivo. *Brain Res* 358: 171-179
29. De Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P (Hrsg) (2004) International Textbook of Diabetes Mellitus. 3. Aufl., Wiley

30. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL (2007) Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35: 1244-1250
31. Dünser M, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR (2002) Arginine vasopressin in vasodilatory shock: a new therapy approach? *Anaesthetist* 51: 650-659
32. Eichacker PQ, Farese A, Hoffman WD, Banks SM, Mougini T, Richmond S, Kuo GC, MacVittie TJ, Natanson C (1992) Leukocyte CD11b/18 antigen-directed monoclonal antibody improves early survival and decreases hypoxemia in dogs challenged with tumor necrosis factor. *Am Rev Resp Dis* 145: 1023-1029
33. Elebute EA, Stoner HB (1983) The grading of sepsis. *Br J Surg* 70: 29-31
34. Endres S, Eigler A (1997) Inhibition of nitric oxide synthase in septic shock. Therapeutic limits and perspectives. *Internist* 38: 466-469
35. Errington ML, Rocha e Silva M Jr. (1972) Vasopressin clearance and secretion during haemorrhage in normal dogs and in dogs with experimental diabetes insipidus. *J Physiol* 227: 395-418
36. Evgenov OV, Pacher P, Williams W, Evgenov NV, Mabley JG, Cicila J, Siko ZB, Salzman AL, Szabo C (2003) Parenteral administration of glipizide sodium salt, an inhibitor of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels, prolongs short-term survival after severe controlled hemorrhage in rats. *Crit Care Med* 31: 2429-2436
37. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ (1996) Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 61: 190-196
38. Fasquelle R, Delaunay A (1986) Geschichte der Mikrobiologie. In: Toellner R (Hrsg) Illustrierte Geschichte der Medizin. Andreas & Andreas, Salzburg
39. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E (2008) Myocardial depression in sepsis. *Shock* 30 (Suppl 1): 14-17

40. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-1297
41. Fink M (1997) Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 110: 87-95
42. Fink MP, Fiallo V, Stein KL, Gardiner WM (1987) Systemic and regional hemodynamic changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits: development of a new model of the clinical syndrome of hyperdynamic sepsis. *Circ Shock* 22: 73-81
43. Freise H, Bruckner UB, Spiegel HU (2001) Animal models of sepsis. *J Invest Surg* 13: 195-212
44. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL (1998) Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 24: 118-123
45. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC (1971) A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27: 392-396
46. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr. (1999) Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 33: 119-124
47. Grocott-Mason R, Shah A (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24: 286-295
48. Groop LC (1992) Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 1737-1754
49. Hahn H, Miksits K, Bhakdi S (2000) Infektion. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 4. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York

50. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ (1997) Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 25: 926-936
51. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernermann P, Brun-Buisson C (1996) Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 24: 517-524
52. Hinshaw LB (1996) Sepsis / septic shock: Participation of the microcirculation: An abbreviated review. *Crit Care Med* 24: 1072-1078
53. Holliday RL, Doris PJ (1979) Monitoring the critically ill surgical patient. *Can Med Assoc J* 121: 931-936
54. Keung EC, Li Q (1991) Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest* 88: 1772-1777
55. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202: 685-693
56. Krentz AJ, Bailey CJ (2005) Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65: 385-411
57. Krenzien J, Röding T (1990) The application of scoring systems for surgical intensive care patients. *Zentralbl Chir* 115: 1081-1089
58. Landry DW, Oliver JA (1992) The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89: 2071-2074
59. Landry DW, Oliver JA (2001) Mechanisms of disease: the pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345: 588-595
60. Lang F (1999) Hormone. In: Deetjen P, Speckmann EJ (Hrsg) *Physiologie*. 3. Aufl., Urban & Fischer, München Stuttgart Jena Lübeck Ulm
61. Lange M, Morelli A, Westphal M (2008) Inhibition of potassium channels in critical illness. *Curr Opin Anesthesiol* 21: 105-110

62. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957-2963
63. Lefering R, Goris RJA, van Nieuwenhoven EJ, Neugebauer E (2002) Revision of the multiple organ failure score. *Langenbeck's Arch Surg* 387: 14-20
64. Lehto P, Laine K, Kivistö KT, Neuvonen PJ (1996) The effect of pH on the in-vitro dissolution of three second-generation sulphonylurea preparations: Mechanism of antacid-sulphonylurea interaction. *J Pharm Pharmacol* 48: 899-901
65. Lenhartz H (1903) Die septischen Erkrankungen. Hölder, Wien
66. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G for the International Sepsis Definitions Conference (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250-1256
67. López A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzzapfel L, Breen D, Silverman MS, Takala J, Donaldson J, Arneson C, Grove G, Grossman S, Grover R (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 21-30
68. Marik PE, Raghavan M (2004) Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 30: 748-756
69. Mark M (2002) Sulfonylharnstoffe und Glinide: Vom Chemotherapeutikum zum Antidiabetikum. *Pharm Unserer Zeit* 31: 252-262
70. Martich GD, Boujoukos AJ, Suffredini AF (1993) Response of man to endotoxin. *Immunobiology* 187: 403-416
71. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348: 1546-1554

72. Martin MA (1993) Nosocomial infections in intensive care units: an overview of their epidemiology, outcome, and prevention. *New Horiz* 1: 162-171
73. Matthay MA (1983) Invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Clin Chest Med* 4: 233-249
74. Maybauer DM, Salsbury JR, Westphal M, Maybauer MO, Salzman AL, Szabo C, Westphal-Varghese BB, Traber LD, Traber DL (2004) The ATP-sensitive potassium-channel inhibitor glibenclamide improves outcome in an ovine model of hemorrhagic shock. *Shock* 22: 387-391
75. Menger MD, Vollmar B, Messmer K (1994) Sepsis and nutritional flow. In: Reinhart K, Eyrich K, Sprung C (Hrsg) Sepsis – current perspectives in pathophysiology and therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York
76. Meyer J, Hinder F, Stothert J, Traber LD, Herndon D, Flynn JT, Traber DL (1994) Increased organ blood flow in chronic endotoxemia is reversed by nitric oxide synthase inhibition. *J Appl Physiol* 76: 2785-2793
77. Morel DR, Lacroix JS, Hemsén A, Steinig DA, Pittet JF, Lundberg JM (1989) Increased plasma and pulmonary lymph levels of endothelin during endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 167: 427-428
78. Morelli A, Lange M, Ertmer C, Broeking K, Van Aken H, Orecchioni A, Rocco M, Bachetoni A, Traber DL, Landoni G, Pietropaoli P, Westphal M (2007) Glibenclamide dose response in patients with septic shock: effects on norepinephrine requirements, cardiopulmonary performance, and global oxygen transport. *Shock* 28: 530-535
79. Mosi R, Seguin B, Cameron B, Amankwa L, Darkes MC, Fricker SP (2002) Mechanistic studies on AMD6221: a ruthenium-based nitric oxide scavenger. *Biochem Biophys Res Commun* 29: 519-529
80. Muckart DJ, Bhagwanjee S (1997) American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied

- disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 25: 1789-1795
81. Müller-Werdan U, Schuster HP (2005) Abriss der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg) Sepsis und MODS. 4. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg
 82. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: A delay in lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74: 1124-1126
 83. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, Banks SM, MacVittie TJ, Parrillo JE (1989) Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 169: 823-832
 84. Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT (1988) Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 64: 2410-2419
 85. Nelson MT (1993) Ca²⁺-activated potassium channels and ATP-sensitive potassium channels as modulators of vascular tone. *Trends Cardiovasc Med* 3: 54-60
 86. Nelson MT, Huang Y, Brayden JE, Hescheler J, Standen NB (1990) Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K⁺ channels. *Nature* 344: 770-773
 87. Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB (1990) Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 259: C3-C18
 88. Nelson MT, Quayle JM (1995) Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 268: C799-C822
 89. Norsk P (1996) Role of arginine vasopressin in the regulation of extracellular fluid volume. *Med Sci Sports Exerc* 28: S36-S41

90. Nyström PO, Bax R, Dellinger EP, Dominioni L, Knaus WA, Meakins JL, Ohmann C, Solomkin JS, Wacha H, Wittmann DH (1990) Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intraabdominal infection. Joint Working Party of SIS North America and Europe. *World J Surg* 14: 148-158
91. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP (1990) Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 113: 227-242
92. Pilz G, Appel R, Gurniak T, Bujdoso O, Werdan K (1992) APACHE II und Elebute Score-Berechnung und Sepsisbeurteilung auf der Intensivstation anhand eines BASIC Computerprogramms. *Intensivmed* 29: 81-89
93. Pilz G, Werdan K (1998) Scores für Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen. *Internist* 39: 502-508
94. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F (2002) Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 51 (Suppl 3): S368-S376
95. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273: 117-123
96. Redl H, Bahrami S, Schlag G, Traber DL (1993) Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Immunobiol* 187: 330-345
97. Reid IA (1994) Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Neuroendocrinol* 15: 351-383.
98. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M (2002) Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 30 (Suppl 5): S302-S312
99. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreyman G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H,

- Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Anaesthesist* 59: 347-370
100. Rhodes A, Malagon I, Lamb FJ, Newman P, Grounds RM, Bennett ED (1996) Failure to increase oxygen consumption is a predictor of mortality in septic patients. *Intensive Care Med* 22: S274
101. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-1377
102. Rorsman P, Renstrom E (2003) Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologica* 46: 1029-1045
103. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR, Black E, Schwartz JS, Moore R, Johnson BL Jr., Platt R (1997) Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 278: 234-240
104. Schottmüller H (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 31: 257-280
105. Schumacker PT (1998) Oxygen supply dependency in critical illness: an evolving understanding. *Intensive Care Med* 24: 97-99
106. Schuster HP (1989) VI. Schlußfolgerungen. In: Werdan K, Schuster HP, Schlag G, Spilker G, Neumann R (Hrsg) Sepsis: Toxinwirkung, Herzschädigung, Quantifizierung, supportive Therapie mit Immunglobulinen. *Intensivmed* 26 (Suppl 1): 152-153
107. Schuster HP (1998) Outcome of intensive care. *Med Klin* 93: 91-98

108. Schuster HP, Müller-Werdan U (2005) Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg) Sepsis und MODS. 4. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg
109. Schwartz S, Richardson J, Glasziou PP (1993) Quality-adjusted life years: originals, measurements, applications, objections. *Aust J Publ Health* 17: 272-278
110. Schwartz TB, Meinert CL (2004) The UGDP Controversy: Thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect Biol Med* 47: 564-574
111. Schwartzmann G (1928) Studies on Bacillus typhosus toxic substances. I. Phenomenon of local skin reactivity to B. typhosus culture filtrate. *J Exp Med* 38: 247-268
112. Sharma S, Kumar A (2003) Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 9: 199-209
113. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2002) Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 30: 497-500
114. Shoemaker WC (1995) Diagnosis and Treatment of the Shock Syndromes. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (Hrsg) Textbook of Critical Care. Saunders, Philadelphia
115. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH (1973) Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg* 106: 630-636
116. Silance PG, Simon C, Vincent JL (1994) The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 105: 1190-1197
117. Sprung CL, Rackow EC, Civetta JM (1989) Direkte Messungen mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters und abgeleitete Meßgrößen. In: Sprung (Hrsg) Pulmonalarterienkatheter. Methodik und klinische Anwendung. Springer, Berlin Heidelberg

118. Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT (1989) Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle. *Science* 245: 177-180
119. Summerhill EM, Baram M (2005) Principles of pulmonary artery catheterization in the critically ill. *Lung* 183: 209-219
120. Swan HJC, Amin DK, Shah PK (1986) The Swan-Ganz catheter (part 2). *J Crit Illn* 1: 40-61
121. Thiemermann C, Szabo C, Mitchell JA, Vane JR (1993) Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 267-271
122. Thijs LG, Schneider AJ, Groeneveld AB (1990) The haemodynamics of septic shock. *Intensive Care Med* 16 (Suppl 3): S182-S186
123. Titheradge MA (1999) Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1411: 437-455
124. Traber DL (2000) Animal models: The sheep. *Crit Care Med* 28: 591-592
125. Traber DL, Redl H, Schlag G, Herndon DN, Kimura R, Prien T, Traber LD (1988) Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 254: H833-H839
126. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853
127. University Group Diabetes Program (UGDP) (1970) A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 19 (Suppl 2): 747-830
128. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367

129. Vanelli G, Hussain SN, Aguggini G (1995) Glibenclamide, a blocker of ATP-sensitive potassium channels, reverses endotoxin-induced hypotension in pig. *Exp Physiol* 80:167-70
130. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE (1998) Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 24:33-44
131. Vincent JL (2001) Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 27:S80-92
132. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26:1793-800
133. Warrillow S, Egi M, Bellomo R (2006) Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit Care Med* 34:980-5
134. Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, Ball C, Van Aken H, Borgulya R, Bone HG (2003) Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 31:1502-8
135. Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, Bone HG (2003) Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 29:301-8
136. Wiggers CJ (1947) Myocardial depression in shock. A survey of cardiodynamic studies. *Am Heart J* 33:633-50
137. Wilson MF, Brackett DJ, Tompkins P, Benjamin B, Archer LT, Hinshaw LB (1981) Elevated plasma vasopressin concentrations during endotoxin and E. coli shock. *Adv Shock Res* 6:15-26

138. Witthaut R, Werdan K (1996) Outcomes research exemplified by infection. *Internist* 37:1249-59
139. Ziegler E (1905) Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 11. Aufl., Fischer, Jena

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen Dank aussprechen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Van Aken danke ich für die freundliche Überlassung dieses Themas.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Matthias Lange, für die intensive Betreuung und sein außerordentliches Engagement sowohl im Rahmen der Versuchsreihe als auch bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin Westphal für die sehr gute Einführung in die Arbeitsgruppe und die stets äußerst motivierende Unterstützung bedanken.

Herzlich danken möchte ich außerdem den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung der WWU Münster für die vielen wertvollen Ratschläge und Hilfestellungen bei der Durchführung der Experimente.

Frau Mareike Bommert und Herrn Markus Sporkmann bin ich für die überaus freundschaftliche und unterstützende Zusammenarbeit zu großem Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die durch die große Unterstützung während meines Studiums und ihre unermüdliche Motivation die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herr

Dr. med. Fritz Daudel

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:

Domplatz 1-3

Telefon: (0251) 411-0

Durchwahl: 411-2104

Telefax: 411-2115

Raum: 431

Auskunft erteilt:

Herr Skoff

E-Mail:

Dez50@bezreg-muenster.nrw.de

Aktenzeichen:

50.0835.1.0 (G 28/2004)

28 . April 2004

Tierschutz;

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 07.03.2004

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

Sehr geehrter Herr Dr. med. Daudel,

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

"Hämodynamische Effekte und Einfluss auf die Funktion vitaler Organe durch Inhibition von ATP-sensitiven Kalium (K_{ATP}) Kanälen in der experimentellen Endotoxinämie beim chronisch instrumentierten Schaf"

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Georg Bone
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Münster
Albert Schweitzer Str. 33

48149 Münster

Herr

Dr. med. Fritz Daudel

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Münster
Albert Schweitzer Str. 33

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de

zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525

Konten der Landeskasse Münster:

Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520

WestLB AG Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820

ÖPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W).

1/2

Diese Genehmigung gilt bis zum **31.10.2005**.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

38 Schafe

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

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

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

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

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

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

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

Rechtsbehelfsbelehrung

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

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

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag
gez. Dr. Piontkowski