

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

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

**Effekte einer Kombination von Terlipressin und Dopexamin gegenüber einer  
alleinigen Terlipressinapplikation im endotoxämischen Schafmodell**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Schubert, Sebastian

Dorsten

2014

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

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

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Sebastian Rehberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Daniel Palmes

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken -  
Referent: Priv.- Doz. Dr. med. Sebastian Rehberg  
Koreferent: Prof. Dr. med. Daniel Palmes

### **Zusammenfassung**

#### **Effekte einer Kombination von Terlipressin und Dopexamin gegenüber einer alleinigen Terlipressinapplikation im endotoxämischen Schafmodell**

##### **Sebastian Schubert**

Im catecholaminresistenten septischen Schock werden zunehmend non- adrenerge Vasopressin-rezeptoragonisten wie Terlipressin eingesetzt. Diese können jedoch mit einer Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens und des globalen Sauerstoffverbrauchs sowie einer pulmonalarteriellen Hypertonie und Mikrozirkulationsstörungen assoziiert sein. Die Kombination mit einem Inodilatator wie Dopexamin könnte das Risiko für diese unerwünschten Wirkungen reduzieren.

**Methoden und Ergebnisse:** Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission (AktENZEICHEN: 50.0835.1.0 vom 21. Februar 2006) erfolgte die Induktion eines endotoxämischen Schocks an 12 Schafen nach einem international etablierten Protokoll (kontinuierliche Infusion von 10 ng/kg/min Endotoxin). Allen Schafen wurde 16 h nach Beginn der Endotoxingabe kontinuierlich Terlipressin (0,5 mg über 6 h) verabreicht. Nach 3 h wurden die Schafe randomisiert einer Dopexamin- (Terlipressin und steigende Dopexamindosierungen von 1,5 und 10 µg/kg/min) und einer Kontrollgruppe (Terlipressin und Trägerlösung) zugeteilt (jeweils n= 6). Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Dopexamingabe zu einer signifikanten Reduktion des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und Gefäßwiderstandes sowie zum Anstieg des Herzzeitvolumens. Allerdings kam es auch zu einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes sowie zu einem Anstieg der Herzfrequenz und der Laktatkonzentration.

**Schlussfolgerung:** Während die Kombination von Terlipressin mit Dopexamin die pulmonale Hämodynamik positiv beeinflusst, kommt es systemisch zu einer hämodynamischen Verschlechterung mit Anstieg der Laktatkonzentration. Basierend auf diesen Daten kann die routinemäßige Kombination von Terlipressin mit Dopexamin nicht empfohlen werden.

Datum der mündlichen Prüfung: 23.04.2014

## Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

### **Effekte einer Kombination von Terlipressin und Dopexamin gegenüber einer alleinigen Terlipressinapplikation im endotoxämischen Schafmodell**

in der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des  
Universitätskrankenhauses Münster

unter Anleitung von Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Sebastian Rehberg

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 26.10.2013

Sebastian Schubert

## INHALTSVERZEICHNIS

1	Grundlagen	13
1.1	Sepsis	13
1.1.1	Geschichte und Definitionen	13
1.1.2	Epidemiologie	15
1.1.3	Pathophysiologie der Sepsis	16
1.1.3.1	Immunreaktion	17
1.1.3.2	Hämodynamik in der Sepsis	19
1.1.4	Sepsistherapie	21
1.2	Studiensubstanzen	24
1.2.1	Terlipressin	24
1.2.2	Dopexamin	29
1.3	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	35
2	Material und Methoden	37
2.1	Studiensubstanzen	37
2.2	Tierexperimentelle Studie	39
2.3	Instrumentierung der Schafe	39
2.3.1	Anlage des pulmonalarteriellen Katheters	40
2.3.2	Anlage des femoralarteriellen Katheters	42
2.3.3	Anlage des Blasenverweilkatheters	45
2.3.4	Infektionsprophylaxe	46
2.4	Studienprotokoll	46
2.4.1	Versuchsdurchführung	46

2.4.2	Messgrößen	47
2.4.3	Flüssigkeitszufuhr	49
2.4.4	Statistische Auswertung	49
3	Ergebnisse	50
3.1	Veränderungen der Hämodynamik und der Sauerstoffversorgung in der Endotoxämie	50
3.2	Veränderungen der Hämodynamik und der Sauerstoffversorgung durch die Terlipressininfusion	51
3.3	Effekte der kombinierten Gabe von Dopexamin und Terlipressin auf die Hämodynamik und Sauerstoffversorgung	52
4	Diskussion	69
4.1	Das Schafmodell	69
4.2	Reaktion auf die Endotoxininfusion	70
4.3	Auswirkungen der Terlipressininfusion	71
4.3.1	Auswirkungen auf die systemischen Hämodynamik	71
4.3.2	Auswirkungen auf die pulmonale Hämodynamik	73
4.3.3	Auswirkungen auf den globalen Sauerstofftransport	74
4.4	Kombination von Terlipressin mit Dopexamin	79
4.4.1	Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik	79
4.4.2	Auswirkungen auf die pulmonale Hämodynamik	81
4.4.3	Auswirkungen auf den globalen Sauerstofftransport	82
5	Limitierungen der Studie	86
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	87
7	Literaturverzeichnis	89

8	Danksagung	108
9	Lebenslauf	109
10	Genehmigungsbescheid	111



## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>AVP</b>	Vasopressin (Arginine Vasopressin)
<b>BE</b>	Base Excess (Basenüberschuss)
<b>CARS</b>	Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome
<b>CI</b>	Cardiac Index (Herzindex)
<b>DO<sub>2</sub></b>	Oxygen Delivery (Sauerstoffangebot)
<b>DO<sub>2</sub>I</b>	Oxygen Delivery Index (Sauerstoffangebotsindex)
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>Laktat</b>	Blutplasmalaktatwert
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharid
<b>LVP</b>	Lysin- Vasopressin
<b>LVSWI</b>	Left Ventricular Stroke Work Index (linksventrikulärer Schlagarbeitsindex)
<b>MAD</b>	Arterieller Mitteldruck
<b>MOV</b>	Multiorganversagen
<b>MPAP</b>	Mean Pulmonary Arterial Pressure (pulmonalarterieller Mitteldruck)
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>iNOS</b>	induzierbare Nitric- Oxide-Synthase
<b>O<sub>2</sub>ER</b>	Sauerstoffextraktionsrate
<b>PCWD</b>	Pulmonary Capillary Wedge Pressure (Pulmonalkapillärer Verschlussdruck)
<b>PVRI</b>	Pulmonary Vascular Resistance Index (pulmonalvaskulärer Widerstandsindex)

<b>RVSWI</b>	Right Ventricular Stroke Work Index (rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex)
<b>SaO<sub>2</sub></b>	arterielle Sauerstoffsättigung
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome
<b>SvO<sub>2</sub></b>	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
<b>SVR</b>	Systemic Vascular Resistance (systemvaskulärer Widerstand)
<b>SVRI</b>	Systemic Vascular Resistance Index (systemvaskulärer Widerstandsindex)
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>VO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffverbrauch
<b>ZVD</b>	Zentraler Venendruck

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasen der Sepsis	18
Abbildung 2: Strukturformeln von Arginin- Vasopressin, Lysin- Vasopressin und Terlipressin	25
Abbildung 1: Strukturformel von Dopamin- Hydrochlorid	29
Abbildung 4: Strukturformel von Dopexamin-Dihydrochlorid (Dopacard <sup>®</sup> )	30
Abbildung 5: Strukturformel von Dobutamin- Hydrochlorid (Dobutrex <sup>®</sup> )	30
Abbildung 6: Schleusenset	41
Abbildung 7: Pulmonalarterienset mit geblockter Katheterspitze	41
Abbildung 8: Druckkurven beim Einschwennen des Pulmonalarterienkatheters	42
Abbildung 9: Punktion der Femoralarterie	43
Abbildung 10: Seldinger- Technik zur Anlage der Femoralarterie	44
Abbildung 11: Fixierung durch eine Tabacksbeutelnaht beispielhaft am Schleusensystem	44
Abbildung 12: Anlage eines Blasenverweilkatheters	45
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des arteriellen Mitteldrucks	55
Abbildung 14: zeitlicher Verlauf des systemvaskulären Widerstandsindex	56
Abbildung 15: zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz	57
Abbildung 16: zeitlicher Verlauf des Herzindex	58
Abbildung 17: zeitlicher Verlauf des pulmonalarteriellen Mitteldruckes	59
Abbildung 18: zeitlicher Verlauf des pulmonalvaskulären Widerstandsindex	60
Abbildung 19: zeitlicher Verlauf des Sauerstoffangebotsindex	61
Abbildung 20: zeitlicher Verlauf des Plasmalaktatspiegels	62

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Definition der Sepsis	14
Tabelle 2:	pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von Dopexamin, Dobutamin und Dopamin	34
Tabelle 3:	Studiensubstanzen	37
Tabelle 4:	Berechnungsformeln	48
Tabelle 5:	zeitlicher Verlauf des zentralvenösen Druckes und des pulmonalkapillären Wedgedruckes	63
Tabelle 6:	zeitlicher Verlauf des rechts- und linksventrikulären Schlagvolumenindex	64
Tabelle 7:	zeitlicher Verlauf der gemischtvenösen und arteriellen Sauerstoffsättigung	65
Tabelle 8:	zeitlicher Verlauf der Sauerstoffextraktionsrate und der Körperkerntemperatur	66
Tabelle 9:	zeitlicher Verlauf des Base- Excess und des pH- Wertes	67
Tabelle 10:	zeitlicher Verlauf der Diurese	68

# **1 Grundlagen**

## **1.1.1 Sepsis**

### **1.1.2 Geschichte und Definitionen**

Die Sepsis ist historisch betrachtet ein altes Krankheitsbild und nicht nur mit der modernen Intensivmedizin verknüpft. So beschrieb sie Hippokrates erstmals 400 v. Chr. als eine „Fäulnis des Blutes“, die mit Fieber beginnt. Dieser antike Sepsisbegriff wurde über 2000 Jahre bis in unsere Neuzeit angewendet. Der niederländische Arzt Herrmann Boerhave postulierte 1751, dass die Sepsis durch schädliche Substanzen aus der Luft verursacht würde. Unter der Vorstellung die Übertragung eines putriden Giftes zu verhindern, gelang es 1847 Ignaz Semmelweis, einem Gynäkologen an der Geburtshilflichen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses in Wien, durch die Einführung der Händedesinfektion mit Chlorwasser die Kindersterblichkeit signifikant zu senken [86]. Durch den Nachweis von Bakterien um 1860 durch Pasteur und Koch folgerte Schottmüller, Ordinarius für Innere Medizin in Hamburg, dass lebende Bakterien entscheidend zur Pathophysiologie der Sepsis beitragen und kam 1914 zu folgender Definition: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ [136]. Schwarzmann erkannte 1928, dass Endotoxine gram- negativer Bakterien eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis spielen. In der heutigen Medizin hat sich die Sepsisdefinition insofern geändert, dass inflammatorische Prozesse als Reaktion auf die auslösende Noxe als Hauptursache betrachtet werden. Dementsprechend unterscheidet

man seit der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicans und der Society of Critical Care Medicine die Begriffe Sepsis und Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) voneinander [24]. Demnach beschreibt SIRS eine systemische Entzündungsantwort des Körpers auf nicht- infektiöse Stimuli, wie zum Beispiel nekrotisierende Pankreatitiden, Traumata oder immunvermittelte Organverletzungen. Definitionsgemäß stellt die Sepsis ein infektiionsbedingtes SIRS dar und wird in drei Schweregrade unterteilt: Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock. Die Kriterien des SIRS und der Sepsis sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

<b>I. Nachweis der Infektion</b>	
• Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien	
<b>II. Severe Inflammatory Host Response (SIRS) (min. 2 Kriterien müssen erfüllt sein)</b>	
• Fieber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung	
• Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$	
• Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{kPa}/33\text{mmHg}$	
• Leukozytose ( $\geq 12000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4000/\text{mm}^3$ )	
<b>III. Akute Organdysfunktion (min. 1 Organdysfunktion)</b>	
• akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium)	
• relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24h oder Thrombozytenzahl $\leq 100000/\text{mm}^3$ . Eine Thrombozytopenie anderer Ursache muss ausgeschlossen sein.	
• Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10\text{kPa}$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis von $33\text{kPa}$ ( $\leq 250\text{mmHg}$ ) unter Sauerstoffapplikation. Ausschluss von Herz- oder Lungenerkrankung als Ursache der Hypoxämie	
• Renale Dysfunktion: Diurese $\leq 0,5\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$ für min. 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2$ mal oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches	
• Metabolische Azidose: Base Exzess $\leq 5\text{mmol}/\text{l}$ oder Laktatkonzentration $> 1,5$ mal oberhalb des Referenzbereiches	
<b>Sepsis</b>	<b>Kriterien I und II erfüllt</b>
<b>Schwere Sepsis</b>	<b>Kriterien I, II, und III erfüllt</b>
<b>Sepsitischer Schock:</b>	
Kriterien I und II und für min. 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{mmHg}$ oder ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 64\text{mmHg}$ oder ein notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen Blutdruck $\geq 90\text{mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65\text{mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären	

Tabelle 1: Definition der Sepsis

ACCP: American College for Chest Physicans;  $\text{FiO}_2$ : inspiratorischer Sauerstoffanteil;  
 $\text{PaCO}_2$ : arterieller Kohlendioxidpartialdruck;  $\text{PaO}_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck;  
 SCCM: Society of Critical Care Medicine

Diese Kriterien müssen akut verändert sein, ohne dass es dafür eine andere Erklärung gibt, wie zum Beispiel eine chemotherapeutisch induzierte Leukopenie. Auch bei der für den septischen Schock definitionsgemäß vorliegenden Hypotension oder dem Vasopressorbedarf müssen andere Ursachen, wie beispielsweise ein kardiogener Schock oder eine inadäquate Volumensubstitution, ausgeschlossen sein [124].

### **1.1.3 Epidemiologie**

Die Sepsis stellt in der heutigen Intensivmedizin ein schwerwiegendes Problem dar. So erkranken in Deutschland jährlich zwischen 80.000 und 100.000 Patienten an einer Sepsis, was einer Inzidenz von 85- 116/100.000 Einwohner entspricht. Die schwere Sepsis und der septische Schock als schwerste Ausprägung der Sepsis haben jährliche Fallzahlen von 52.000 bis 75.000 erkrankten Patienten (76-110/100.000 Einwohner) [40]. Die Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks beträgt auf deutschen Intensivtherapiestationen zwischen 40% und 60%. Jährlich versterben somit insgesamt bis zu 60.000 Patienten an den Folgen einer Sepsis [100]. Damit stellt die Sepsis die Haupttodesursache auf nicht- kardiologischen Intensivtherapiestationen dar [22]. In einer 2003 veröffentlichten Arbeit wurden von Martin et al. die Inzidenz und Letalität der Sepsis in den USA zwischen 1979 und 2000 untersucht. Trotz steigender Inzidenz kam es in dem Beobachtungszeitraum zu einem Abfall der Letalität hospitalisierter Patienten von 27,8% auf 17,9%. Dennoch ließ sich aufgrund der steigenden Inzidenz eine absolute Zunahme der Todesfälle an Sepsis erkrankter Patienten von 43.579 auf 120.491 feststellen [94]. Ein Grund für die steigende Anzahl von Sepsisfällen ist der medizinische Fortschritt, der zu einer zunehmenden Anzahl multimorbider und immunsupprimierter Patienten führt. Interessanterweise änderte sich

über die Jahrzehnte auch das mikrobiologische Erregespektrum. Waren es 1979 noch überwiegend gram- negative Bakterien, die eine Sepsis verursachten, so waren es 2000 vor allem gram- positive Erreger. Die Zahl septisch Erkrankter durch Pilzinfektionen stieg im Beobachtungszeitraum um über 200% [94]. Angus et al. prognostizierten 2001 einen jährlichen Anstieg der Sepsisfälle von 1,5% [3]. Doch nicht nur medizinisch, sondern auch ökonomisch betrachtet verursacht die Sepsis im Gesundheitssystem große Probleme, da die durchschnittlichen Therapiekosten bei septischen Patienten ( $1090 \pm 422$  €/d) weitaus höher sind als bei nicht- septischen Patienten ( $745 \pm 255$  €/d) [99]. Schmid et. al. errechneten daraus jährliche direkte Kosten für das Gesundheitssystem in Deutschland von 1,0 bis 2,2 Mrd. € und indirekte Kosten, bedingt z.B. durch Frühberentungen und Arbeitsausfälle, von 2,6 bis 5,7 Mrd. € [135]. Anhand dieser epidemiologischen Daten wird deutlich, dass der Erforschung neuer Therapieansätze ein hoher Stellenwert zukommt. Da in einer 2009 veröffentlichten Umfrage 47% der Befragten angaben, noch nie den Begriff der Sepsis gehört zu haben [127], muss dieses Krankheitsbild stärker in den Blickpunkt der Öffentlichkeit gerückt werden. Dieses Ziel wurde unter anderem mit der Gründung der Deutschen Sepsisgesellschaft am 29.11.2001 verfolgt. Eine weitere Maßnahme ist die Deklaration des Welt- Sepsis-Tages am 13.09., die erstmalig 2012 erfolgte.

#### **1.1.4 Pathophysiologie der Sepsis**

Der menschliche Organismus hat verschiedene Schutzmechanismen entwickelt, um sich gegen pathogene Keime zu verteidigen. Neben natürlichen, äußeren Barriersystemen, wie zum Beispiel der Darmschleimhaut, sind dabei vor allem die unspezifische, angeborene und die antigenspezifische, erworbene Immunabwehr zu nennen. Bei



Verlust oder Versagen dieser Schutzmechanismen kommt es zur Keiminvasion in das entsprechende Organ mit einer möglichen hämatogenen oder lymphogenen Aussaat in weitere Organe. Diese kann schlussendlich im Multiorganversagen (MOV) enden. Im Unterschied dazu stellt die Infektion nur eine lokal begrenzte Immunreaktion auf Mikroorganismen, Gewebsschädigungen oder chemische Fremdstoffe dar [121]. Das Erregerspektrum der Sepsis umfasst Bakterien, Viren und Pilze, wobei die bakteriell verursachte Sepsis am häufigsten beobachtet wird [60].

#### **1.1.4.1 Immunreaktion**

Durch einen Infektionsherd kommt es zur Aktivierung immunkompetenter Zellen des unspezifischen Immunsystems über Bindung bakterieller Membranbestandteile, Exotoxine, bakterieller Desoxyribonukleinsäure oder viraler Ribonukleinsäure an Rezeptoren der immunkompetenten Zellen [19]. In diesem Zusammenhang ist das Endotoxin gram- negativer Bakterien am umfangreichsten untersucht worden. Dieses Lipopolysaccharid (LPS) bindet über ein LPS- bindendes Protein an CD14- Rezeptoren auf Zellmembranen von Makrophagen und sorgt über eine intrazelluläre Signaltransduktionskaskade für die Freisetzung von Zytokinen, Tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$  und Interleukinen [12]. Bedingt durch die Überaktivierung des Immunsystems mit Ausschüttung proinflammatorischer Substanzen und Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) wird die Endothelfunktion in den Kapillaren gestört und damit die Entstehung eines Kapillarlecks gefördert. Hieraus resultiert im weiteren Verlauf eine arterielle Hypotension sowie eine Beeinträchtigung des Sauerstoffaustausches [156]. Neben der proinflammatorischen Reaktion kommt es zu einer antiinflammatorischen Reaktion, die durch Interleukin 4 und 10 ausgelöst wird

und in dessen Folge proinflammatorisch wirkende Mediatoren in ihrer Wirkung gehemmt werden. Bezeichnet wird dies als Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome (CARS) [161]. Bone beschrieb diese Phase der Sepsis bereits 1996 und bezeichnete die Mischform aus SIRS und CARS als Mixed Antagonistic Response Syndrome [23]. Beim Überschießen des CARS kann es zur Suppression des Immunsystems und Anergie kommen mit der Folge einer erhöhten Anfälligkeit der Patienten für Sekundärinfektionen, die zur Spätletalität der Sepsis beitragen [161].

Die pro- und antiinflammatorischen Phasen der Sepsis sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

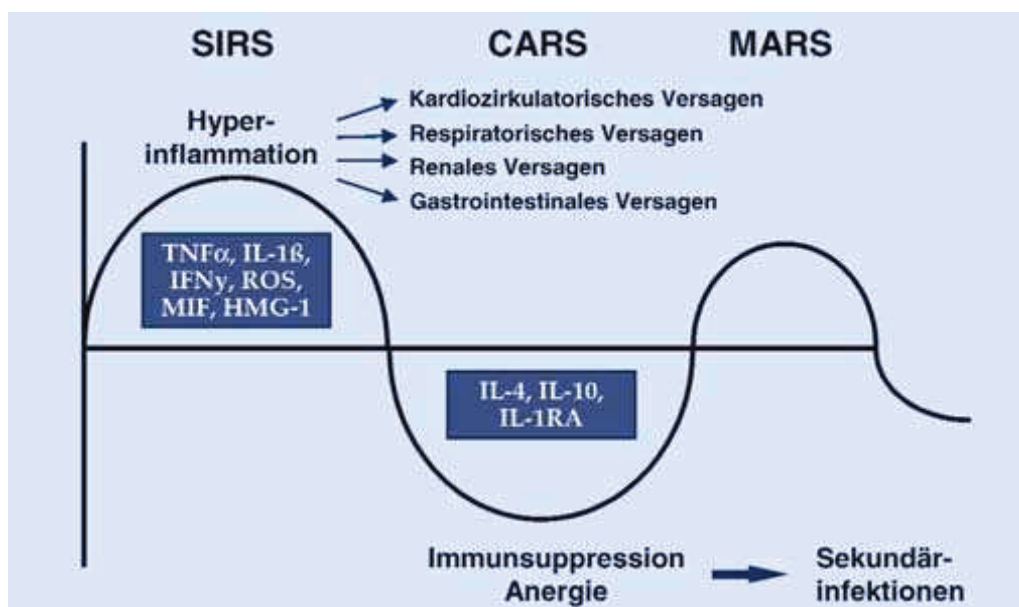


Abbildung 2: Phasen der Sepsis

CARS: Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome; HMG-1: High-Mobility- Group Protein 1; IFN $\gamma$ : Interferon  $\gamma$ ; IL- 1 $\beta$ : Interleukin 1 $\beta$ ; IL- 1RA: Interleukin 1- Rezeptorantagonist; IL -4: Interleukin 4; IL- 10: Interleukin 10; MARS: Mixed Antagonistic Response Syndrome; MIF: Macrophage Migration Inhibitory Factor; ROS: Reaktive Sauerstoffspezies (Oxidanzien); SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; TNF $\alpha$ : Tumornekrosefaktor  $\alpha$

#### 1.1.4.2 Hämodynamik in der Sepsis

In Rahmen der Sepsis kommt es initial zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation, die durch einen Abfall des systemvaskulären Widerstandes (SVR) sowie einen kompensatorischen Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) und der Herzfrequenz (HF) gekennzeichnet ist. Kann das gestiegene HZV den Abfall des SVR nicht kompensieren, fällt der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) ab und es folgt ein hyperdynamer septischer Schock [21]. Im Rahmen einer septischen Kardiomyopathie kann das HZV allerdings abfallen und sich ein hypodynamer septischer Schock entwickeln, der zwar seltener auftritt, aber mit einer höheren Letalität assoziiert ist als die hyperdynamer Form [34; 37]. Wie Ahmed et al. bereits 1991 beschrieben, sind diese hämodynamischen Veränderungen unabhängig davon, ob die Infektion durch einen gram-positiven oder einen gram-negativen Erreger ausgelöst wurde [1].

Eine Ursache für den Abfall des SVR ist eine NO-vermittelte Vasodilatation [62; 103]. NO wird durch das induzierbare Enzym Nitric-Oxide-Synthase (iNOS) synthetisiert, welches durch proinflammatorische Mediatoren, wie zum Beispiel Endotoxine, TNF  $\alpha$ , Interferon  $\gamma$ , Interleukin-1 und dem Plättchenaktivator aktiviert wird [156]. Mehrere experimentelle Studien zeigten, dass Endotoxine sowohl die Freisetzung des NO aus dem Endothel als auch die Aktivität der iNOS erhöhten [133; 90]. Studien an Mäusen, denen die iNOS fehlte, zeigten, dass die Tiere sowohl eine Reduktion der vaskulären Hypokontraktilität [58] als auch eine Reduktion der Endotoxin-induzierten Letalität aufwiesen [160].

Neben der NO-vermittelten Vasodilatation kommt es in der Sepsis zu einer Hemmung der Vasokonstriktion durch zytokinvermittelte Aktivierung von Adenosin 3',5'-triphosphat gesteuerten Kaliumkanälen [78]. Die resultierende Hyperpolarisation der

Zellmembran führt zu einer Reduktion des Einstroms von Kalziumionen in die Zelle, so dass die intrazelluläre freie Kalziumkonzentration sinkt und eine Gefäßkontraktion nicht erfolgen kann.

Obwohl die endogene Katecholaminfreisetzung in der Sepsis zur Aufrechterhaltung eines suffizienten Perfusionsdruckes gesteigert ist, kommt es bedingt durch eine Desensibilisierung der Katecholaminrezeptoren [93] zu einem Abfall des SVR. Zusätzlich tritt eine Tachyphylaxie gegenüber exogenen Katecholaminen auf, so dass die Katecholamindosis in der Sepsistherapie kontinuierlich gesteigert werden muss, um adäquate arterielle Mindestdrücke aufrechtzuhalten [32]. Ein weiterer endogener Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des SVR, die Freisetzung von Arginin- Vasopressin (AVP), greift ebenfalls nur kurzfristig, da es rasch zu einer Entleerung der neurohypophysären AVP- Speicher [138] und schließlich zu einem relativen AVP- Mangel kommt [77]. Dieser wird zudem durch eine Dysregulation des autonomen Nervensystems [171] und durch die gesteigerte NO- Freisetzung gefördert [52].

Eine Ursache des Abfalls des HZV liegt in der kardialen Depression mit verminderten links-, sowie rechtsventrikulären Ejektionsfraktionen [56] für dessen Entstehung es mehrere Hypothesen gibt. Eine koronare Minderperfusion mit kardialer Ischämie [114] konnte weder in experimentellen [80; 54] noch in klinischen Studien belegt werden. Cunnion et al. [35] maßen über einen Thermodilutionskatheter bei Patienten im septischen Schock mit myokardialer Dysfunktion sogar einen erhöhten koronaren Blutfluss im Koronarsinus. Gegen die Hypothese einer Apoptose kardialer Zellen spricht die Beobachtung, dass sich in der Gruppe der Überlebenden einer Sepsis die Sepsis- induzierte kardiale Dysfunktion binnen 7 bis 10 Tagen wieder erholt [113; 39].

Parillo et al. [115] zeigten, dass isolierte Myozyten, die dem Blutserum septischer Patienten ausgesetzt wurden, eine myokardiale Dysfunktion aufwiesen. Sie schlossen daraus auf die noch heute aktuelle Hypothese, dass während einer Sepsis Substanzen freigesetzt werden, die eine myokardiale Depression induzieren. Dazu zählen nach heutiger Meinung vor allem TNF-  $\alpha$ , Interleukin- 1 $\beta$ , Interleukin- 6 und NO [170].

Ein weiterer Mechanismus des Abfalls des MAD liegt in einem Abfall des intravasalen Blutvolumens durch die Entwicklung eines Kapillarlecks [31], das durch Schädigungen der Gefäßwände entsteht. Ursächlich dafür sind verschiedene proinflammatorische Zytokine wie Interleukine und Tumornekrosefaktoren [33], die die Glycocalix des Gefäßendothels schädigen und dadurch den Austritt intravasaler Flüssigkeit und onkotisch wirksamer Proteine ins Gewebe bedingen [57]. Dadurch reduziert sich zum einen das intravasale Flüssigkeitsvolumen und zum anderen nehmen interstitielle Ödeme zu, wodurch es zum Beispiel in der Lunge zur Ausbildung eines Acute Respiratory Distress Syndrome kommen kann. Außerdem beeinträchtigt ein interstitielles Ödem durch Kompression der Kapillargefäße die Mikrozirkulation und damit den Sauerstofftransport.

#### **1.1.4 Sepsistherapie**

Die Standards für die Sepsistherapie werden in den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft [124; 125] und auf internationaler Ebene in den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign [37] zusammengefasst und beinhalten kausale, supportive und adjunktive Maßnahmen.

Die kausale Therapie besteht aus der Fokussanierung und der antiinfektiösen Therapie. Eine unzureichende und verspätete Sanierung des infektiösen Herdes verschlechtert

maßgeblich das Outcome der Patienten [74]. Sofern möglich sollten zum Beispiel die Entfernung von Implantaten, die Drainage von Abszessen, Debridements, Nekrosektomien oder die Behandlung von Peritonitis und Anastomoseninsuffizienzen erfolgen. Zusätzlich zur operativen Therapie sollte nach Abnahme von Blutkulturen, aber spätestens eine Stunde nach Diagnosesicherung, eine intravenöse am individuellen Risikoprofil des Patienten und dem Resistenzmuster der Intensivtherapiestation angepasste, kalkulierte antiinfektiöse Therapie begonnen werden, da ein verzögerter Beginn die Letalität steigert [37; 75]. Die weitere Behandlung folgt dem Deeskalationsprinzip, nach dem die Therapie einem identifizierten Erreger und möglichen Resistenzen angepasst wird, regelmäßig anhand klinischer sowie mikrobiologischer Kriterien überprüft wird und im Allgemeinen eine Dauer von 7- 10 Tagen nicht übersteigen sollte.

Die hämodynamische Stabilisierung der Patienten und Organersatzverfahren definieren die supportive Therapie mit dem Ziel eine adäquate zelluläre Sauerstoffversorgung sicherzustellen. Zunächst sollte eine Volumentherapie erfolgen, da das intravasale Volumen in der Sepsis absolut und relativ gesehen erniedrigt ist. Obwohl es keine Korrelation zwischen dem zentralen Venendruck (ZVD) und der Volumenreagibilität bei septischen Patienten gibt, gelten folgende Zielkriterien [125]:

1. ZVD  $\geq$  8 mmHg
2. MAD  $\geq$  65 mmHg
3. Diurese  $\geq$  0,5 ml/kg/h
4. zentralvenöse Sauerstoffsättigung  $\geq$  70 %

In der Literatur besteht aktuell eine große Diskussion, ob primär kristalloide oder kolloidale Flüssigkeiten für die Volumentherapie verwendet werden sollten. Die

derzeitigen Leitlinien empfehlen die Gabe kristalloider Lösungen [125]. Eine endgültige Aussage hinsichtlich des optimalen Volumenersatzmittels kann jedoch nicht getroffen werden, da noch zahlreiche randomisierte Studien laufen, deren Ergebnisse dazu beitragen sollen, die Art der Volumentherapie zu optimieren. Eine weitere Maßnahme zur Steigerung der Sauerstoffversorgung ist eine frühzeitige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Die Transfusionsgrenze liegt bei septischen Patienten bei 7 g/ dl, da die Kompensationsmechanismen der Anämie in der Sepsis eingeschränkt sind. Diese Empfehlungen beruhen überwiegend auf den Ergebnissen der Arbeit um Rivers et al. [126]. Wenn es durch eine alleinige Volumengabe nicht möglich ist, einen MAD von 65 mmHg zu erreichen, sollte mit einer differenzierten Katecholamintherapie begonnen werden. Als Substanz der ersten Wahl empfiehlt die Deutsche Sepsis- Gesellschaft Noradrenalin. Bei einem unzureichenden Anstieg des MAD soll als Ultima Ratio die zusätzliche Gabe von Vasopressin erwogen werden [125], das allerdings wegen seiner Nebenwirkungen, wie zum Beispiel mikrozirkulatorische Störungen, nicht routinemäßig oder als alleiniger Vasopressor eingesetzt wird [130]. Besteht trotz einer ausreichenden Volumentherapie ein eingeschränkter Cardiac Index (CI) empfehlen die Leitlinien Dobutamin als Inotropikum der ersten Wahl und erst im Falle einer fortbestehenden eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion den Einsatz von Adrenalin, Phosphodiesterasehemmern oder Levosimendan [125]. Weitere Bestandteile der supportiven Therapie stellen Organersatzverfahren wie das Nierenersatzverfahren oder die maschinelle, lungenprotektive Beatmung dar.

Zur adjunktiven Therapie zählen Glukokortikosteroidgaben und die Insulintherapie. Glukokortikosteroide können niedrig- dosiert zur Stabilisierung der Hämodynamik beitragen [144], die Dauer des Vasopressoreinsatzes reduzieren und werden, obwohl sie

keinen Einfluss auf die Mortalität haben [46], als Therapeutikum im therapierefraktärem, septischen Schock empfohlen [37; 125]. Die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Insulintherapie widersprechen den Ergebnissen der intensivierten Insulintherapie nach van den Berghe et al. [153]. Sie sehen nur eine Senkung erhöhter Blutzuckerwerte ab 150 mg/dl vor [125], da dies das Auftreten schwerer Hypoglykämien und kardio- vaskulärer Komplikationen im Vergleich zur intensivierten Insulintherapie reduziert [47].

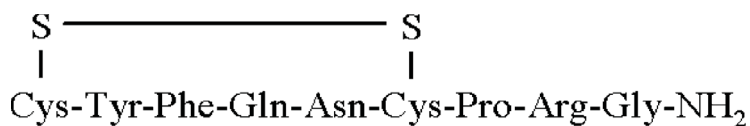
## **1.2 Studiensubstanzen**

### **1.2.1 Terlipressin**

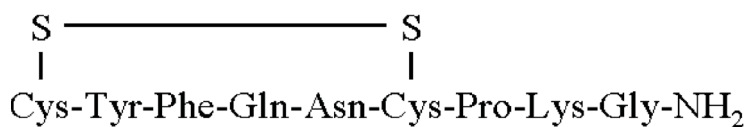
Terlipressin ist ein synthetisch hergestelltes Vasopressinanalogen, das sich sowohl pharmakodynamisch als auch pharmakokinetisch vom AVP unterscheidet [25]. Es besitzt eine höhere vasopressorische als antidiuretische Wirkung im Vergleich zu AVP, weil das Bindungsverhältnis von  $V_1$ - zu  $V_2$ - Rezeptor beim Terlipressin 2,2: 1 und beim AVP nur 1: 1 beträgt. Hierdurch wird die vasokonstriktorische Wirkung verstärkt, während sich die im Rahmen der Sepsistherapie potenziell negativen  $V_2$ - Rezeptor vermittelten Effekte, wie z.B. Flüssigkeitsretention, Vasodilatation und Verstärkung des Kapillarlecks, reduzieren. Ein weiterer Unterschied zwischen den Substanzen liegt in der Eliminationshalbwertszeit. Diese beträgt ca. 50 Minuten beim Terlipressin und 6 Minuten beim AVP [15]. Als Prodrug wird Terlipressin im Organismus durch Endopeptidasen verzögert in seinen aktiven Metaboliten Lysin- Vasopressin (LVP) umgewandelt [117].



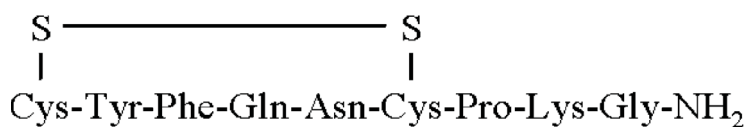
Terlipressin erzielt seine Wirkung durch Bindung an die drei Vasopressinrezeptorsubtypen V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>. Der V<sub>1</sub>- Rezeptorsubtyp befindet sich v.a. an glatten Gefäßmuskelzellen und seine Stimulation bewirkt eine Vasokonstriktion. Dabei wird G-Protein- vermittelt die Phospholipase C aktiviert und darüber Inositoltriphosphat freigesetzt. Inositoltriphosphat bewirkt durch Freisetzung aus intrazellulären Kalziumspeichern einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Das Kalzium führt über eine Bindung an Kalmodullin zur Aktivierung der Myosinkinase glatter Gefäßmuskelzellen und damit zur Vasokonstriktion. Die Abbildung 3 zeigt die Strukturformeln von AVP, LVP und Terlipressin.



Arginine Vasopressin



Lysine vasopressin



Terlipressin

Abbildung 3: Strukturformeln von Arginin- Vasopressin, Lysin- Vasopressin und Terlipressin

V<sub>2</sub>- Rezeptorsubtypen befinden sich an der basolateralen Membran der Nierentubuluszellen und steigern G-Protein- gekoppelt die intrazelluläre Konzentration an cyclischem Adenosinmonophosphat. Das cyclische Adenosinmonophosphat fördert den Einbau von Wasserkanalproteinen, den Aquaporinen, in das luminale Plasmalemm [63; 82]. Dadurch wird eine vermehrte Rückresorption von freiem Wasser gefördert. Zusätzlich fördert die V<sub>2</sub>- Rezeptorstimulation eine vermehrte Transkription der Aquaporin- kodierenden Gene und stimuliert dadurch die Synthese der Aquaporine [73]. Extrarenale V<sub>2</sub>- Rezeptorsubtypen, die sich am Gefäßendothel befinden, können zu einer Vasodilatation sowie einer Verstärkung des Kapillarlecks führen [70; 9].

V<sub>3</sub>- Rezeptorsubtypen befinden sich in Zellen der Adenohypophyse und sind an der zentralen Steuerung der Freisetzung des adrenokortikotropen Hormons ACTH beteiligt [63]. Sie spielen für die Anwendung von Terlipressin im septischen Schock eine untergeordnete Rolle.

Forsling et al. untersuchten bereits 1980 die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Terlipressin und seines biologisch aktiven Metaboliten LVP. Sie stellten fest, dass 40- 60 Minuten, nachdem 7,5 µg/kg KG Terlipressin gesunden Menschen i.v. appliziert worden war, die Plasmaspiegel von LVP anstiegen und ihre maximale Konzentration nach 60- 120 Minuten erreichten. Der antidiuretische Effekt wurde nach 120 Minuten, der vasopressorische Effekt wurde bereits 3 Minuten nach Gabe von Terlipressin beobachtet. Sie schlossen daraus, dass der V<sub>1</sub>- Rezeptor vermittelte vasokonstriktorische Effekt direkt stimuliert wird, während der antidiuretische V<sub>2</sub>- Rezeptor vermittelte Effekt im wesentlichen von der Präsenz des LVP abhängig ist [50; 164]. Ryckwaert et al. beschrieben ebenfalls einen vasokonstriktorischen Effekt, der durch Terlipressin direkt und nicht durch LVP

entsteht [131]. In der klinischen Praxis ist Terlipressin zur Behandlung akuter ösophagealer sowie gastraler Varizenblutungen [154] und intraoperativ in der Therapie schwerer katecholaminrefraktärer Hypotensionen [97] etabliert. Es gibt allerdings auch einige europäische Staaten, in denen AVP nicht lieferbar ist und in denen sich deshalb Terlipressin stellvertretend für AVP als Therapeutikum der letzten Wahl im katecholaminrefraktären septischen Schock etabliert hat [110; 87; 106].

Wegen der längeren Halbwertszeit von Terlipressin gegenüber AVP lässt die Applikationsart von Terlipressin im septischen Schock 3 Varianten zu: die einmalige Bolusapplikation, intermittierende Boligaben über einen definierten Zeitraum und die kontinuierliche Applikation von niedrig- dosiertem Terlipressin. Mehrere tierexperimentelle Studien im septischen Schock konnten die Wiederherstellung adäquater Blutdrücke und Anstiege des SVR im katecholaminrefraktären septischen Schock belegen [6; 167; 83]. Allerdings kam es insbesondere nach Bolusgaben zum Anstieg des pulmonal- vaskulären [134] und koronaren [97] Widerstandes, zum Abfall des Sauerstoffangebots ( $DO_2$ ) [134], des CI [106; 25], der HF [25] sowie zu einer Verschlechterung der intestinalen Perfusion vor allem bei Patienten mit inadäquatem Volumenstatus [6]. Aus diesem Grund verglich die Arbeitsgruppe um Lange et al. die Wirkungen einer Terlipressinbolusgabe mit einer kontinuierlichen Terlipressininfusion im endotoxämischen Schafmodell [83]. Die kontinuierliche Gabe von 2 mg Terlipressin über 24 Stunden führte zur Aufhebung der arteriellen Hypotension und zum verbesserten linksventrikulären Schlagvolumenindex (LVSWI), während die unerwünschten Nebenwirkungen einer Terlipressin- Bolusapplikation sowie eine nach Bolusapplikation auftretende Rebound- Hypotension nicht auftraten. Internationale Studien bestätigen die Ergebnisse, dass es in der experimentellen Endotoxämie durch

eine niedrig- dosierte Terlipressininfusion zur Anhebung des MAD kommt, ohne dass die Sauerstoffversorgung und Mikrozirkulation des Splanchnikusgebietes negativ beeinflusst wird [6; 5]. In einer weiteren Studie am endotoxämischen Schafmodell wurde gezeigt, dass eine kontinuierliche Terlipressin- Gabe zur verbesserten renalen, kardialen und hepatischen Funktion im Vergleich zu intermittierenden Terlipressin- Gaben führt [81]. Bestätigt werden die Ergebnisse durch die Arbeit um Asfar et al., die bei der kontinuierlichen Applikation von Terlipressin im Gegensatz zur Bolusapplikation keine O<sub>2</sub>- Minderversorgung der intestinalen Organen feststellten [5]. In einem septischen Schockmodell an Schafen [123] wurden die Wirksamkeiten einer kontinuierlichen Terlipressin- Gabe und einer kontinuierlichen AVP- Gabe im Vergleich mit einer alleinigen Noradrenalingabe verglichen. Die Parameter MAD, CI und mesenterialer Blutfluss wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Terlipressingabe führte jedoch zu einer reduzierten Flüssigkeitsbilanz, zur gesteigerten zentralvenösen Sättigung und zum längeren Überleben der Versuchstiere. Allerdings kam es zu einem Anstieg der Transaminasen in der Terlipressin- Gruppe im Vergleich zur Gruppe, die nur mit Noradrenalin behandelt wurde. Die klinische TERLIVAP- Studie von Morelli et al. [105], die an 45 septischen Intensivpatienten durchgeführt wurde, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Terlipressin sowohl die arterielle Hypotonie korrigierte, als auch den Noradrenalinbedarf im Vergleich zu AVP reduzierte, hingegen aber zu keiner Beeinflussung der Mortalität führte. Die sekundären Outcome- Parameter CI, Sauerstoffangebotsindex (DO<sub>2</sub>I) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) wurden durch die kontinuierliche Terlipressingabe nicht negativ beeinflusst.

In den aktuellen Leitlinien zur Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks wird Terlipressin derzeit nicht erwähnt [125]. Vor dem Hintergrund der im Vergleich zu AVP höheren  $V_1$ - Rezeptor Selektivität sowie der ubiquitären Verfügbarkeit erscheint dies verwunderlich. Ursachen hierfür stellen sicherlich die lange Halbwertszeit sowie die genannten Nebenwirkungen, aber auch ein Mangel an großen randomisierten Studien dar. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen zur Anwendung von Terlipressin zur Therapie des septischen Schocks dringend erforderlich.

### 1.2.2 Dopexamin

Dopexamin ist ein synthetisch hergestellter Dopaminabkömmling, dessen agonistische Wirkungen über  $DA_1$ -,  $DA_2$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ - Rezeptoren erzielt werden. Die Abbildungen 3- 5 liefern einen Überblick über die Strukturformeln von Dopamin, Dopexamin und Dobutamin.

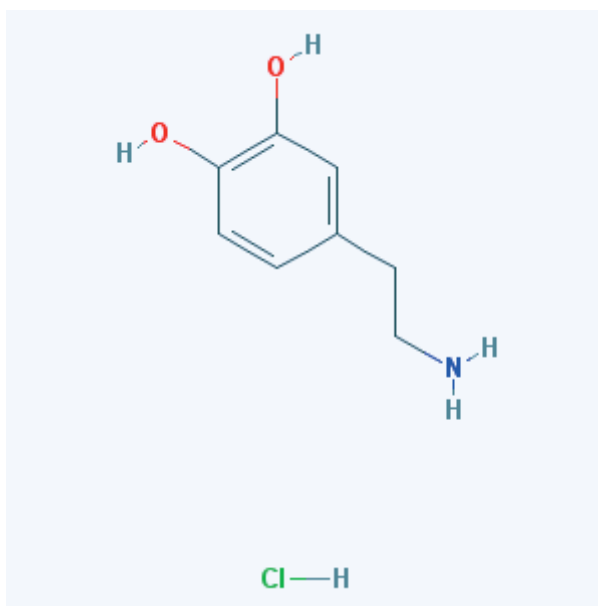


Abbildung 4: Strukturformel von Dopamin- Hydrochlorid

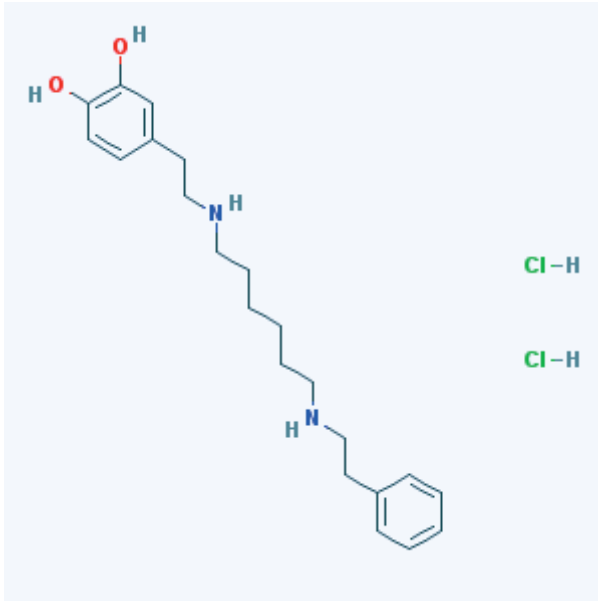


Abbildung 5: Strukturformel von Dopexamin-Dihydrochlorid (Dopacard®)

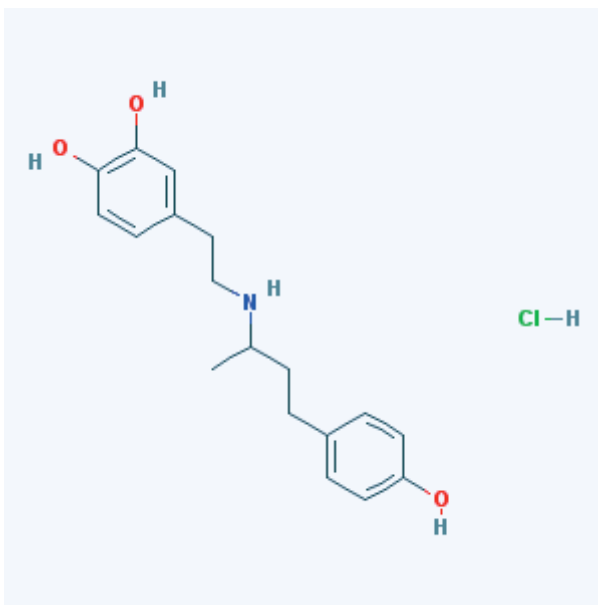


Abbildung 6: Strukturformel von Dobutamin- Hydrochlorid (Dobutrex®)

DA<sub>1</sub>- Rezeptoren sind hauptsächlich an der Gefäßmuskulatur von renalen, mesenterialen, koronaren und zerebralen Gefäßen lokalisiert. Ihre Stimulation führt zu einer Steigerung des Blutflusses in den Organsystemen. Dopexamin steigert den renalen Blutfluss und senkt den renalvaskulären Widerstand zwar nur mit 1/3 der Potenz von

Dopamin, führt aber dennoch zur erhöhten Diurese im Vergleich zu einer Placebogruppe [141].

DA<sub>2</sub>-Rezeptoren befinden sich präsynaptisch an peripheren, sympathischen Nervenendigungen. Ihre Stimulation führt zu einer Abnahme der Noradrenalin-Freisetzung und damit zur Reduktion des sympathischen Tonus mit konsekutiver Vasodilatation, Abfall des MAD und des systemvaskulären Widerstandsindex (SVRI). Darüberhinaus befinden sich dem DA<sub>2</sub>- Rezeptor ähnliche dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptorsubtypen in der Area postrema, deren Stimulation Nausea und Emesis auslösen. Hierfür sind allerdings höhere Dopexamin dosierungen erforderlich als für die Stimulation des DA<sub>2</sub>- Rezeptors an den sympathischen Nervenendigungen, so dass zentrale Nebenwirkungen in klinisch üblichen Dosierungen selten auftreten [141].

Zu  $\beta_1$ - Rezeptoren hat Dopexamin nur eine sehr geringe Affinität. So kommt es auf diesem Weg auch nur zu einer geringen chronotropen und inotropen Steigerung. Eine weitaus höhere Affinität besteht zu  $\beta_2$ - Rezeptoren, die besonders in der glatten Muskulatur der arteriellen Gefäße vorkommen und damit bei Stimulation eine Vasodilatation auslösen. Die Dopexaminwirkung ist an  $\beta_2$ - Rezeptoren 60 mal höher ausgeprägt als von Dopamin [141]. Im Gegensatz zu Dopamin und Dobutamin hat Dopexamin keine direkte  $\alpha$ - adrenerge Wirkung und weist somit keine vasokonstriktorisches Effekte auf. Neben einer Hemmung der Noradrenalinfreisetzung über DA<sub>2</sub>- Rezeptoren inhibiert Dopexamin die neuronale Katecholaminwiederaufnahme von bereits freigesetztem Noradrenalin im synaptischen Spalt. Hierdurch kommt es zu einem indirekt sympathikomimetischen Effekt, der sich positiv inotrop auswirkt [98].

Zusammenfassend führt Dopexamin über eine Vasodilatation zur Reduktion des SVRI, damit zur Abnahme der kardialen Nachlast und zur Steigerung des HZV. Zusätzlich kommt es zur Steigerung der Perfusion im kardialen, mesenterialen und zerebralen Stromgebiet. Die Steigerung von Herzfrequenz und Kontraktilität kommt im wesentlichen durch 3 Mechanismen zustande: der direkten Stimulation kardialer  $\beta_1$ -Rezeptoren, einer baroreflexvermittelten gesteigerten Noradrenalinfreisetzung bedingt durch die Vasodilatation und der indirekten sympathomimetischen Wirkung durch die Hemmung der Wiederaufnahme des bereits freigesetzten Noradrenalins [53; 159].

In der Pathogenese der Sepsis kommt der Störung der Mikrozirkulation mit konsekutiver Organminderperfusion eine entscheidende Bedeutung zu [76], die mit einem verschlechtertem Outcome der Patienten einhergeht [69]. Das Splanchnikusgebiet reagiert diesbezüglich besonders sensibel. Zudem führen Ischämien der Darmschleimhaut zum Übertritt von Bakterien oder Endotoxinen in den Blut- und Lymphkreislauf [29; 91]. Die Arbeitsgruppe um Ince et al. [69] begründet den Einsatz von Vasodilatoren damit, dass ischämische Areale z. B. im Gastrointestinaltrakt direkt neben gut perfundierten nicht- ischämischen Arealen liegen [66] und Vasodilatoren den Blutfluss in der Mikrozirkulation anheben und deshalb zur gesteigerten Perfusion führen, wodurch zuvor ischämische Areale wieder perfundiert werden [26]. Die zusätzliche Gabe eines Inodilators wie Dopexamin könnte die Nebenwirkungen der Vasopressortherapie mit Terlipressin, wie Abnahmen des CI, des  $DO_2I$ , der mikrozirkulatorischen Perfusion oder die Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstandsindex (PVRI), abschwächen.

Westphal et al. [165] zeigten an einem endotoxämischen Schafmodell, dass Dopexamin verglichen mit einer gesunden Placebogruppe zur Anhebung des CI und des  $DO_2I$  führte



und damit die systemischen Nebenwirkungen einer AVP- Gabe korrigierte. Sowohl Sack et al. [132] als auch Bastien et al. [11] beschrieben eine gesteigerte intestinale Perfusion nach Dopexamingabe im Vergleich zur Placebogruppe. Secchi et al. [137] stellten am endotoxämischen Rattenmodell fest, dass Dopexamin in der Endotoxämie zur Aufrechterhaltung eines konstanten hepatischen Blutflusses führte und schlossen daraus, dass die intestinale Perfusion in ihrem Tierversuchsmodell in der Endotoxämie konstant gewesen sein musste. Der vasodilatorische Effekt in den Splanchnikusgefäßen [142], der zur gesteigerten intestinalen Perfusion führt, ist zurückzuführen auf eine Stimulation von sowohl  $\beta_2$ - Rezeptoren als auch dopaminergen Rezeptoren [2]. Da Dopexamin im Vergleich zu Dobutamin auch dopaminerge Wirkungen besitzt, könnte eine Dopexamingabe im Vergleich zu Dobutamin zu einem gesteigerten mikrozirkulatorischen Blutfluss führen. Im Gegensatz zu Dobutamin besitzt Dopexamin keine  $\alpha$ - adrenergen/ vasokonstriktorisches Wirkungen, so dass beispielsweise ein Terlipressin- induzierter pulmonalarterieller Druckerhöhung nicht weiter verstärkt wird. Bröking et al. [25] zeigten, dass Dobutamin im endotoxämischen Schafmodell nicht zur Reduktion des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (MPAP) führte, aber in Konzentrationen ab 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zur signifikanten Anhebung der Herzfrequenz, die eine Steigerung der Dosis begrenzt. Da die  $\beta_1$ - Rezeptoraffinität von Dobutamin größer ist als bei Dopexamin, könnten Tachykardien bei der Anwendung von Dopexamin geringer ausgeprägt sein als unter Dobutamin. Ein weiterer pharmakokinetischer Unterschied zwischen Dopamin und Dopexamin liegt in der höheren  $\beta_2$ - Rezeptoraffinität von Dopexamin, die zur ausgeprägter Vasodilatation führt, und damit einen pulmonalarteriellen Hypertonus effektiver senken kann als Dopamin. Darüber hinaus könnte Dopexamin durch eine bessere mikrozirkulatorische Perfusion eher zur

Vermeidung mesenterialer Ischämien führen als Dopamin. Gegen einen routinemäßigen Einsatz von Dopamin in der Sepsistherapie spricht außerdem, dass es in den deutschen Leitlinien der Sepsistherapie [125] nicht empfohlen wird, da seine Gabe keinen Überlebensvorteil von Intensivpatienten zeigen konnte, sich keine positiven Effekte auf die Nierenfunktion zeigten [14] und es mit endokrinologischen und immunologischen Nebenwirkungen einhergeht [13].

Einen Überblick über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dopexamin, Dobutamin und Dopexamin liefert die Tabelle 2.

Substanz	Stimulierte Rezeptortypen	Dosierung ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Halbwertszeit (min)	Eliminationsweg
Dopexamin	$\beta_1, \beta_2, \text{DA}_1, \text{DA}_2$	0,5- 10	5- 6	Hepatische Metabolisierung, Elimination renal und über Gallenflüssigkeit
Dobutamin	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	1- 10	2- 3	Hepatische Metabolisierung, Elimination renal und über Gallenflüssigkeit
Dopamin	<u>1- 2 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>:</u> $\text{DA}_1, \text{DA}_2$  <u>2- 10 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>:</u> $\text{DA}_1, \text{DA}_2, \beta_1, \beta_2$  <u><math>\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>:</u> $\text{DA}_1, \text{DA}_2, \beta_1, \alpha_1, \alpha_2$  <u><math>\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>:</u> überwiegende Stimulation an $\alpha$ - Rezeptoren	1- 20	5-10	75% werden zu hämodynamisch inaktiver Homovanillinsäure metabolisiert, 25% werden zu Noradrenalin metabolisiert und jeweils renal eliminiert

Tabelle 2: pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von Dopexamin, Dobutamin und Dopamin

Neben den hämodynamischen Effekten von Dopexamin wiesen Birnbaum et al. in ihrer tierexperimentellen Arbeit an endotoxämischen Ratten einen entzündungshemmenden

Effekt von Dopexamin nach [17]. Dopexamin reduzierte die Anzahl der Leukozyten, die sich in der Endotoxämie an den Gefäßwänden anlagern, in dessen Folge es durch Freisetzung mehrerer Mediatoren wie Kollagenosen, Elastasen und freier Sauerstoffradikale zu Schädigungen des Gefäßendothels kommt [120; 157]. Außerdem führte die Dopexamingabe zur signifikanten Reduktion von TNF- $\alpha$ , einem zentralen Zytokin der Sepsis, das insbesondere in der Initialphase der Sepsis ansteigt [10; 20]. Sowohl die Ergebnisse der tierexperimentellen Studie am endotoxämischen Rattenmodell von Bangash et al. [8] als auch die Ergebnisse von Tighe et al. [149] am endotoxämischen Schafmodell bestätigten diese antiinflammatorischen Wirkungen von Dopexamin.

### **1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Als alternative Therapie im katecholaminrefraktären septischen Schock hat sich der Einsatz von exogenen Vasopressinrezeptoragonisten als potenziell nützlich erwiesen [64; 38; 147; 166]. Die Therapie mit AVP wird in den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft bereits empfohlen [125]. Das V1- Rezeptor selektivere und ubiquitär verfügbare Terlipressin bleibt jedoch unerwähnt. Sowohl experimentelle als auch klinische Studien konnten zwar zeigen, dass Terlipressin zu einer signifikanten Anhebung des MAD und einer Reduktion der Noradrenalinfreisetzung führt [167; 25], jedoch wurden auch Nebenwirkungen, wie ein reflektorischer Abfall des HZV sowie der Mikrozirkulation und die konsekutive Verminderung des Sauerstoffangebotes oder die Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes, festgestellt [106; 25]. Deshalb könnte es sinnvoll sein, Terlipressin mit einem Inodilatator zu kombinieren. Für die Kombination von Terlipressin mit Dobutamin wurde diese Theorie bereits

experimentell als auch klinisch bestätigt [126; 25; 104]. Aufgrund seiner  $\beta$ -mimetischen Eigenschaften [141] könnte Dopexamin den CI und den  $DO_2I$  nach Terlipressin-Gabe wieder erhöhen. Wegen der fehlenden  $\alpha$ -adrenergen Wirkung könnte es durch eine  $\beta_2$ -Rezeptor-stimulierte Vasodilatation im Gegensatz zur Dopamintherapie zur Abnahme des pulmonalen Hypertonus führen. Die über mesenteriale  $DA_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren getriggerte Vasodilatation könnte im Gegensatz zum Dobutamin, das keine  $DA_1$ -Rezeptoren stimulieren kann, zum vermehrten Blutfluss in den mesenterialen Gefäßen führen und so eine verbesserte mesenteriale Perfusion bewirken.

Deshalb sollen in dieser Arbeit die Auswirkungen einer simultanen Applikation von Terlipressin und Dopexamin auf die systemische und pulmonale Hämodynamik, den Sauerstofftransport sowie die metabolische Situation am endotoxämischen Schafmodell untersucht werden.

Die Nullhypothese 1 lautet: Die simultane Applikation von Dopexamin und Terlipressin führt verglichen mit einer alleinigen Gabe von Terlipressin im endotoxämischen Schock nicht zu einer Abschwächung des Abfalls des CI und zu einem Abfall des SVRI.

Die Alternativhypothese 1 lautet: Die simultane Applikation von Dopexamin und Terlipressin führt verglichen mit einer alleinigen Gabe von Terlipressin im endotoxämischen Schock zur Abschwächung des Abfalls des CI und zu keinem signifikanten Abfall des SVRI.

Die Nullhypothese 2 lautet: Die simultane Applikation von Dopexamin und Terlipressin führt verglichen mit einer alleinigen Gabe von Terlipressin im endotoxämischen Schock nicht zur Verminderung des pulmonalen Hypertonus.

Die Alternativhypothese 2 lautet: Die simultane Applikation von Dopexamin und Terlipressin führt verglichen mit einer alleinigen Gabe von Terlipressin im endotoxämischen Schock zur Verminderung des pulmonalen Hypertonus.

Die Nullhypothese 3 lautet: Die simultane Applikation von Dopexamin und Terlipressin führt verglichen mit einer alleinigen Gabe von Terlipressin im endotoxämischen Schock nicht zu einer Verbesserung des Sauerstofftransports.

Die Alternativhypothese 3 lautet: Die simultane Applikation von Dopexamin und Terlipressin führt verglichen mit einer alleinigen Gabe von Terlipressin im endotoxämischen Schock zu einer Verbesserung des Sauerstofftransports.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiensubstanzen

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3) sind die im Verlauf des Experimentes verwendeten Medikamente mit Angabe des jeweiligen Herstellers aufgelistet.

<b>Handelsname</b>	<b>Hersteller</b>
Baxter® Natriumchlorid-Lösung	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland
Disoprivan <sup>®</sup> , Propofol	Astra Zeneca, Schwetzingen, Deutschland

Dopacard <sup>®</sup> , Dopexamin	Speywood Pharmaceuticals, Berkshire UK
Hämopressin <sup>®</sup> , Terlipressin	Curatis Pharma GmbH, Hannover, Deutschland
Isotone Natriumchlorid- Lösung, 0,9%	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Kaliumchlorid 7,45 %	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Ketanest <sup>®</sup> 50, Ketamin	Parke-Davis, Freiburg, Deutschland
Liquemin <sup>®</sup> , N 5000, 5000 I.E. Heparin Natrium	Hoffmann- La Roche AG, Grenzach- Whylen, Deutschland
Rocephin <sup>®</sup> , Ceftriaxon	Hoffmann- La Roche AG, Grenzach- Whylen, Deutschland
Salmonella Thyphii Endotoxin	Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland
SH 27 Substitutionslösung zu Hämofiltration, DIALOG <sup>®</sup> -Beutel, 4500 ml	B. Braun Schiwa GmbH & Co..KG, Glandorf, Deutschland

Tabelle 3: Studiensubstanzen

## **2.2 Tierexperimentelle Studie**

Nach Genehmigung der Versuchsreihe durch die Tierschutzkommission der Bezirksregierung Münster vom 21. Februar 2006 (Aktenzeichen: 50.0835.1.0) wurde die Studie nach einem international etablierten Protokoll [150] an 17 ausgewachsenen, wachen, weiblichen Schafen in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung der Universität Münster durchgeführt. Drei Schafe verstarben vor der Randomisierung innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion. Zusätzlich wurden noch zwei weitere Schafe von der statistischen Auswertung ausgeschlossen: eines erfüllte die Einschlusskriterien nicht; bei dem zweiten kam es während des Versuchs zu einem schweren Gerätefehler, so dass zahlreiche Parameter nicht erfasst werden konnten. Die nachfolgend aufgeführten Daten beziehen sich somit auf eine Versuchsreihe mit 12 Schafen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $43 \pm 4$  kg. Während des gesamten Versuchs befanden sich die Tiere in Spezialkäfigen und hatten freien Zugang zu Futter und Wasser.

## **2.3 Instrumentierung der Schafe**

Am Vorabend der Instrumentierung wurde den Schafen zur Minimierung der Aspirationsgefahr unter der Narkose die Nahrung entzogen. Sie hatten jedoch weiterhin freien Zugang zu Wasser. Die Instrumentierung und das Wiegen der Tiere wurden einen Tag vor Beginn des Experimentes unter Analgosedierung (20- 25 mg/kg S-Ketamin) mit erhaltener Spontanatmung durchgeführt. Die Narkose wurde danach ausgeleitet und das Experiment am Folgetag begonnen.

### **2.3.1 Anlage des pulmonalarteriellen Katheters**

Der Hals der Tiere wurde im Bereich der rechten Vena jugularis rasiert, gereinigt und desinfiziert. Unter sterilen Bedingungen wurde die rechte Jugularvene punktiert und mittels Seldinger- Technik eine 8,5 French- Schleuse eingeführt (Catheter Introducer Set, pvb Medizintechnik GmbH, Kirchseon, Deutschland). Anschließend wurde diese mittels einer Tabacksbeutelnaht fixiert (siehe Abbildungen 6 und 11). Zur weiteren Aufrechterhaltung der Narkose wurde mit einer kontinuierlichen Propofolinfusion in einer Dosierung von 6 mg/kg/h begonnen. Der kontinuierliche Fluss wurde mittels eines Perfusors (Perfusor Secura®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) sichergestellt.

Über die Einführungsschleuse wurde anschließend ein Pulmonalarterien- Katheter (7.5-Fr Edwards Swan Ganz, Edwards Critical Care Division, Irvine, USA) (siehe Abbildung 7) in einen Seitenast der Pulmonalarterie eingeschwenkt.





Abbildung 7: Schleusenset

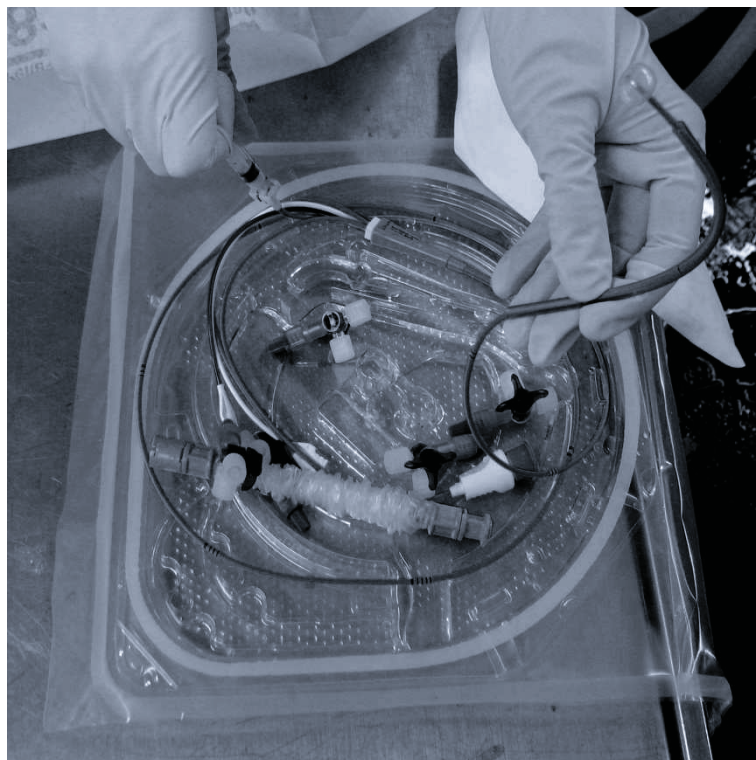


Abbildung 8: Pulmonalarterienset mit geblockter Katheterspitze

Die intravaskulären Drücke beim Vorschub des Katheters über den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie konnten durch den über einen Druckumwandler (DTX Druckumwandler- Set, Ohmeda GmbH, Erlangen, Deutschland) erfolgten Anschluss des Katheters an einen Monitor (Heilige Servomed, Heilige GmbH, Freiburg, Deutschland) kontinuierlich kontrolliert werden. Die richtige Position des Katheters war erreicht, wenn sich der luftgefüllte Ballon an der Spitze des Katheters in „Wedge“-Position befand, d.h. wenn er einen Seitenast der Pulmonalarterie verschloss. Der Ballon wurde dann wieder entlüftet, um eine permanente Okklusion der Pulmonalarterie zu verhindern (siehe Abbildung 8). Der Wedge- Druck oder auch Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) ist der gemessene Druck, der in einem Ast der Pulmonalarterie hinter dem luftgefüllten Ballon des Pulmonalarterien- Katheters nach Okklusion des Gefäßastes durch den Ballon vorherrscht. Trotz zahlreicher Limitationen dient er als Indikator für die Vorlast des linken Ventrikels.

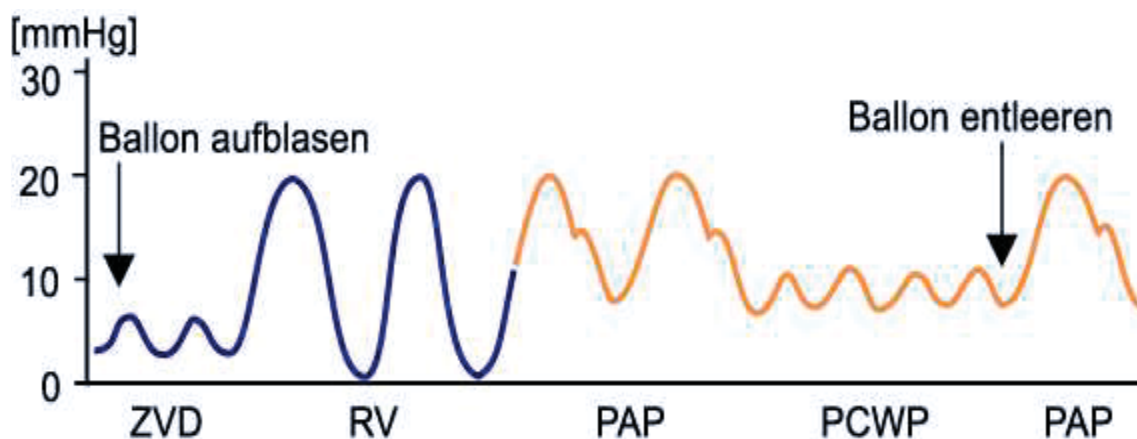


Abbildung 9: Druckkurven beim Einschwenken des Pulmonalarterienkatheters

### 2.3.2 Anlage des femoralarteriellen Katheters

Die Tiere wurden im Bereich der linken Arteria femoralis rasiert, gereinigt und desinfiziert. Danach wurde die Arterie unter sterilen Bedingungen punktiert und mittels

Seldinger- Technik ein 18 G- Arterienkatheter (18 G Leader Cath, Vygon GmbH, Aachen, Deutschland) positioniert (siehe Abbildung 9 und 10). Der Katheter wurde durch eine Tabacksbeutelnaht an der Haut fixiert (siehe Abbildung 11) und über den Druckumwandler an den Monitor angeschlossen. Beiden Druckwandlersystemen wurde ein Druck- Spühsystem mit heparinisierte NaCl-Lösung vorangeschaltet.



Abbildung 10: Punktion der Femoralarterie



Abbildung 11: Seldinger- Technik zur Anlage der Femoralarterie

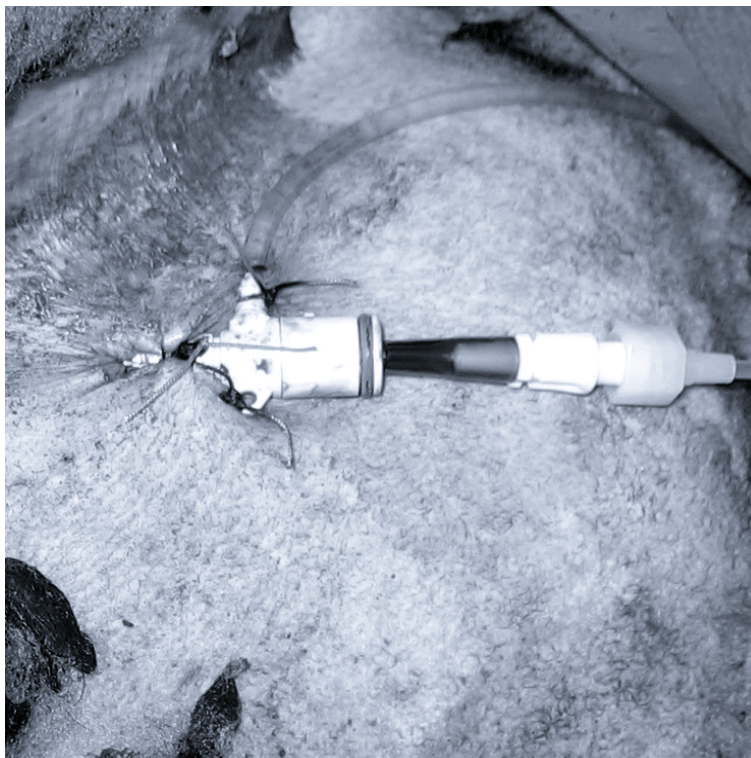


Abbildung 12: Fixierung durch eine Tabacksbeutelnaht beispielhaft am Schleusensystem

### 2.3.3 Anlage des Blasenverweilkatheters

Nach Desinfektion im Genitalbereich wurde den Versuchstieren mittels Scheidenspekulum transurethral ein Blasenverweilkatheter (Porgès S.A., Le Plessis, Frankreich) gelegt und mit 10 ml NaCl geblockt (siehe Abbildung 12). Anschließend wurde der Blasenverweilkatheter an einen Urinauffangbehälter (Mono- Flow ®, Kendall Healthcare, Neustadt/Donau, Deutschland) angeschlossen.



Abbildung 13: Anlage eines Blasenverweilkatheters

### **2.3.4 Infektionsprophylaxe**

Um einer iatrogenen Infektion der Schafe während der Instrumentierung vorzubeugen, erfolgte eine einmalige Antibiotikaprophylaxe mit 2 g Ceftriaxon nach Abschluss der Instrumentierung.

## **2.4 Studienprotokoll**

### **2.4.1 Versuchsdurchführung**

Vor Beginn der Untersuchungen wurden folgende Einschlusskriterien überprüft: Körpertemperatur  $> 38,5\text{ °C}$  und  $< 39,8\text{ °C}$ , HF  $< 100$  Schläge/ min, MPAP  $< 25$  mmHg und Serumlaktatkonzentration  $< 1$  mmol/l.

Nach der Baseline 1-Messung wurde mit einer kontinuierlichen Infusion des Endotoxins (*Salmonella typhi*, 10 ng/kg/min) begonnen und über die gesamte Studienzeit aufrechterhalten. Sechszehn Stunden später erfolgte die Baseline 2- Messung um die Ausgangswerte im endotoxämischen Schock vor Gabe der Studienmedikamente zu erfassen. Im Anschluss wurden 0,5 mg Terlipressin mit einer kontinuierlichen Infusion über 6 Stunden bis zum Ende des Versuches verabreicht. Damit war die Dosierung identisch zu den Dosierungen, die in ähnlichen, tierexperimentellen Versuchen in unserer Arbeitsgruppe bereits verwendet worden waren und zuvor von der Arbeitsgruppe um Lange et al. als optimale Dosierung angesehen worden waren, um den MAD im endotoxämischen Zustand auf den Wert anzuheben und zu halten, der im gesunden Zustand vorherrschte [81; 83]. Drei Stunden nach Beginn der Terlipressininfusion erfolgte die randomisierte Zuteilung der Tiere in eine Dopexamin- oder eine Kontrollgruppe. Den Tieren der Dopexamingruppe wurde kontinuierlich Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1 µg/kg/min, 5 µg/kg/min und 10

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  infundiert. Der Kontrollgruppe wurde lediglich die Trägerlösung infundiert. Im Anschluss an die Baseline 2- Messung erfolgten stündliche Erhebungen der hämodynamischen Parameter sowie arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalysen. Nach 22 Stunden der Endotoxämie und somit 6 Stunden nach Start der Terlipressin- sowie 3 Stunden nach Beginn der Dopexamininfusion wurden die Tiere in tiefer Propofolanästhesie (10 mg/kg) durch intravenöse Injektion von 50 ml einer gesättigten Kaliumchloridlösung getötet.

#### **2.4.2 Messgrößen**

Nach einer 24- stündigen Erholungsphase wurden im Rahmen der Baseline I-Messung folgende Parameter gemessen: HF, MAD, ZVD, MPAP, PCWD und die Körperkerntemperatur. Der PCWD wurde nach visueller Kontrolle des pulmonalarteriellen Druckverlaufes abgelesen. Das HZV wurde computerunterstützt (9520 A cardiac output computer<sup>®</sup>, Edward Lifescience, Irvine, USA) mittels eines Thermodilutionsverfahren gemessen. Hierzu wurde der Mittelwert aus drei Injektionen von jeweils 10 ml 0,9 %iger NaCl- Lösung mit einer Temperatur von 2 bis 5 °C berechnet. CI, SVRI, PVRI, LVSWI, rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI),  $\text{DO}_2\text{I}$  und die Sauerstoffextraktionsrate ( $\text{O}_2\text{ER}$ ) wurden mit Hilfe von Standardgleichungen [165] berechnet. Über den pulmonalarteriellen und den femoralarteriellen Katheter wurden zur Bestimmung der  $\text{SvO}_2$ , der arteriellen Sauerstoffkonzentration ( $\text{SaO}_2$ ), des Base- Excess (BE) und des Blutplasmalaktatwertes (Laktat) Blutgasanalysen abgenommen und photometrisch analysiert (ABL 625<sup>®</sup>, Radiometer Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Die Diurese wurde mittels eines

Auffangbehälters am Blasenverweilkatheter abgelesen. Die Formeln zur Berechnung der genannten Parameter sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Parameter	Berechnungsformel
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	$0,084 \cdot 3\sqrt{\text{Körpergewicht (m}^2\text{)}}$ Meeh'Formel (Schafspezifische Konstante: 0,084)
Herzindex (CI) (l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	$\frac{\text{Herzzeitvolumen (l} \cdot \text{min}^{-1}\text{)}}{\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)}}$
Systemvaskulärer Widerstandsindex (dyne·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	$\frac{\text{MAD(mmHg)} - \text{ZVD(mmHg)} \cdot 80}{\text{CI(l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}\text{)}}$
Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (dyne·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )	$\frac{\text{MPAP (mmHg)} - \text{PCWP (mmHg)} \cdot 80}{\text{CI (l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}\text{)}}$
Schlagvolumenindex (SVI) (ml·m <sup>-2</sup> )	$\frac{\text{CI(l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}\text{)} \cdot 1000}{\text{HF(l} \cdot \text{min}^{-1}\text{)}}$
Rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex (g·m·m <sup>-2</sup> )	$[0,0136 \cdot \text{MPAP (mmHg)} - \text{ZVD (mmHg)}] \cdot \text{SVI}$
Linksventrikulärer Schlagvolumenindex (g·m·m <sup>-2</sup> )	$[0,0136 \cdot (\text{MAD (mmHg)} - \text{PCWD (mmHg)})] \cdot \text{SVI}$
Sauerstoffangebotsindex (ml·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	$[\text{arterieller Hb (g} \cdot \text{dl}^{-1}\text{)} \cdot \text{arterielle O}_2\text{-Sättigung(\%)} \cdot 0,136 + \text{arterieller O}_2\text{-Partialdruck (mmHg)} \cdot 0,03] \cdot \text{CI (l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}\text{)}$
Sauerstoffextraktionskonstante	$\frac{\text{Sauerstoffverbrauch (ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}\text{)}}{\text{Sauerstoffangebot (ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}\text{)}}$

Tabelle 4: Berechnungsformeln



CI: cardiac index; Hb: Hämoglobin; HF: Herzfrequenz; MAD: arterieller Mitteldruck; MPAP: mean pulmonary arterial pressure (pulmonalarterieller Mitteldruck); PCWD: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; SVI: Schlagvolumenindex; SVRI: systemic vascular resistance index (systemvaskulärer Widerstandsindex) ZVD: zentraler Venendruck.

### **2.4.3 Flüssigkeitszufuhr**

Um eine Dehydration zu vermeiden, erhielten die Tiere während des gesamten Experimentes eine kontinuierliche Infusion von 2 ml/kg/min SH 27 Substitutionslösung.

### **2.4.4 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung wurde die Sigma Stat 3.10 Software (Systat Software, Inc., Chicago, USA) benutzt. Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aufgeführt. Nachdem mit dem Kolmogorov- Smirnov- Test die Normalverteilung sämtlicher Variablen bestätigt worden war, erfolgte eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für Messwertwiederholungen der zeitabhängigen Variablen mit den Faktoren Gruppe und Zeit, um Unterschiede zwischen der Dopexamin- und der Kontrollgruppe zu berechnen. Bei einem signifikanten Ergebnis des ANOVA-Tests wurden die einzelnen Mittelwerte post hoc mit dem Student- Newmann- Keuls-Test verglichen. Die zeitunabhängigen Variablen wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA und dem Faktor Gruppe untersucht. Für alle statistischen Tests wurden Fehler erster Ordnung kleiner 5% ( $p < 0,05$ ) als statistisch signifikant interpretiert.

### **3 Ergebnisse**

Drei Versuchstiere verstarben während der Induktion der Endotoxämie und damit vor Randomisierung an den Folgen eines Rechtsherzversagens mit fulminantem Lungenödem. Ein Versuchstier wurde vom Versuch ausgeschlossen, da es die Einschlusskriterien nicht erfüllte, bei einem weiteren Tier kam es während des Versuches zu einem schwerwiegenden Gerätefehler, der eine Erhebung der Messparameter unmöglich machte, sodass auch dieses Tiere vom Versuch ausgeschlossen werden musste. In die statistische Auswertung gingen somit insgesamt 12 Versuchstiere ein, die sich zu gleichen Teilen auf die Dopexamin- und Kontrollgruppe verteilten.

#### **3.1 Veränderungen der Hämodynamik und der Sauerstoffversorgung in der Endotoxämie**

Die kontinuierliche Endotoxininfusion führte innerhalb von 16 Stunden zu einem hyperdynamen Schock in der Dopexamin- und Kontrollgruppe. Im Vergleich zur BL 1-Messung kam es zum Messzeitpunkt BL 2 zu einem Abfall des MAD (Abb.13), allerdings nicht von statistischer Signifikanz und zu einem Trend des Abfalls des SVRI (Abb. 14) in der Dopexamingruppe ( $p= 0,064$ ). Die Kontrollgruppe zeigte hingegen eine signifikante Abnahme ( $p= 0,024$ ) Sowohl die HF (Abb. 15) als auch der CI (Abb. 16) zeigten zum Zeitpunkt der BL 2- Messung jeweils einen signifikanten Anstieg (jeweils  $p < 0,001$ ) in beiden Versuchsgruppen gegenüber der BL 1- Messung.

Der MPAP (Abb.17) stieg gegenüber der BL 1- Messung in beiden Versuchsgruppen signifikant an ( $p < 0,001$ ), während der PVRI (Abb. 18) zum selben Messzeitpunkt in den Versuchsgruppen nur einen Anstieg ohne statistische Signifikanz aufwies. In

Hinblick auf den ZVD als auch auf den PCWD (jeweils Tabelle 5) kam es in der Dopexamingruppe bei der BL 2- Messung verglichen mit der BL 1- Messung zu keinen signifikanten Veränderungen. Nur die Kontrollgruppen zeigten jeweils signifikante Anstiege (jeweils  $p= 0,004$ )

Der RVSWI (Tabelle 6) stieg beim Messzeitpunkt BL 2 gegenüber der BL 1- Messung in beiden Versuchsgruppen signifikant an (jeweils  $p= 0,01$ ), während der LVSWI (Tabelle 6) unverändert blieb.

Mit diesen hämodynamischen Veränderungen ging ein signifikanter Anstieg des  $DO_2I$  (Abb.19;  $p= 0,012$  in der Dopexamingruppe und  $p < 0,001$  in der Kontrollgruppe) in beiden Versuchsgruppen verglichen mit der BL 1- Messung einher. Der Plasmalaktatspiegel (Abb.20) zeigte in den Versuchsgruppen einen signifikanten Anstieg ( $p= 0,002$ ). Dagegen zeigte die  $O_2ER$  (Tabelle 8) keine signifikanten Veränderungen.

Veränderungen von statistischer Signifikanz traten bei der  $S_vO_2$  (Tabelle 7), der  $S_aO_2$  (Tabelle 7), des BE (Tabelle 9), des pH-Wertes (Tabelle 9) und der Diurese (Tabelle 10) während des gesamten Versuches nicht auf.

Außerdem steigerte die Endotoxininfusion signifikant die Körperkerntemperatur (Tabelle 8) über den Verlauf des gesamten Experimentes verglichen mit der BL 1- Messung ( $p < 0,001$ ).

### **3.2 Veränderungen der Hämodynamik und der Sauerstoffversorgung durch die Terlipressininfusion**

Während der 3- stündigen Terlipressininfusion zeigten sowohl der MAD (Abb. 13) als auch der SVRI (Abb.14) einen Anstieg verglichen mit der BL 2- Messung, jedoch ohne

dass nach der 3- stündigen Terlipressininfusion das statistische Signifikanzniveau erreicht wurde. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen traten während den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h nicht auf. Begleitend zu den Anstiegen des MAD und SVRI fielen die HF (Abb. 15) und der CI (Abb. 16) verglichen mit der BL 2- Messung in beiden Versuchsgruppen ab. Eine statistische Signifikanz wurde nur in der Kontrollgruppe erreicht. Zwischen den Gruppen traten jedoch keine statistischen Unterschiede auf.

Die pulmonale Hämodynamik, verglichen zur BL 2- Messung, zeigte beim MPAP (Abb. 17) und beim PVRI (Abb. 18) in beiden Gruppen Anstiege. Statistisch signifikant waren sie jedoch nur in der Kontrollgruppe. Zwischen den Gruppen kam es nicht zu signifikanten Unterschieden. Sowohl der ZVD und der PCWD (jeweils Tabelle 5) als auch der RVSWI und der LVSWI (jeweils Tabelle 6) blieben während der Terlipressin-Gabe konstant im Vergleich zur BL 2- Messung.

In beiden Gruppen kam es unter der Terlipressin- Gabe zum signifikanten Abfall des  $DO_2I$  (Abb. 19) verglichen mit der BL2-Messung. Nach 3- stündiger Terlipressinapplikation verhielt sich die Plasmalaktatkonzentration (Abb. 20) konstant zur BL 2-Messung.

### **3.3 Effekte der kombinierten Gabe von Dopexamin und Terlipressin auf die Hämodynamik und Sauerstoffversorgung**

Ab einer Dopexamindosierung von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kam es zum signifikanten Abfall des MAD (Abb.13) in der Dopexamingruppe gegenüber der Kontrollgruppe ( $p = 0,035$ ). Bei steigenden Dopexamindosierungen fiel der MAD in der Dopexamingruppe weiter ab, ohne jedoch signifikante Unterschiede zu den Messzeitpunkten vor der

Dopexamingabe aufzuweisen. Der SVRI (Abb.14) zeigte ab einer Dosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  signifikant niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe auf ( $p= 0,013$ ). Ein signifikanter Abfall des SVRI innerhalb der Dopexamingruppe konnte auch mit steigenden Dopexamindosierungen nicht beobachtet werden. Unter der Dopexamingabe konnte ein Anstieg der HF und des CI (Abb. 15 und 16) festgestellt werden. Ab einer Dopexamindosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  war die HF in der Dopexamingruppe höher als in der Kontrollgruppe und zeigte bei 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  einen statistischen Unterschied ( $p < 0,041$ ) an. Der CI (Abb. 16.) zeigte ab einer Dopexamindosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  einen signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsgruppen an ( $p= 0,012$ ) und bei 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  war er signifikant höher als vor der Dopexamingabe ( $p < 0,001$ ).

Der MPAP (Abb.17) war in der Dopexamingruppe ab einer Dopexamindosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $p= 0,032$ ), während dieser Unterschied beim PVRI (Abb.18) erst bei 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ( $p= 0,047$ ) auftrat. Signifikante Abfälle innerhalb der Dopexamingruppe bei steigender Dopexamindosierung konnten sowohl beim MPAP als auch beim PVRI nicht festgestellt werden.

Begleitend zu den hämodynamischen Veränderungen folgte auf die Dopexamingabe ab einer Dosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ein signifikanter Anstieg des  $\text{DO}_2\text{I}$  (Abb. 19) im Vergleich zum Zeitpunkt 3 h, also vor der Dopexamingabe ( $p= 0,029$ ). Dieser Anstieg führte jedoch zwischen den Gruppen nicht zu Unterschieden von statistischer Signifikanz. Allerdings war der  $\text{DO}_2\text{I}$  mit Einsetzen der Dopexamingabe nicht mehr signifikant niedriger als zum Zeitpunkt der BL 2- Messung, also vor der Dopexamin- und Terlipressingabe. Einhergehend mit der  $\text{DO}_2\text{I}$  zeigte die  $\text{O}_2\text{ER}$  (Tabelle 8) weder zwischen den Versuchsgruppen noch innerhalb der Dopexamingruppe Veränderungen auf. Die  $\text{SvO}_2$ - und  $\text{SaO}_2$ - Werte (jeweils Tabelle 7) verhielten sich ab dem Zeitpunkt

der Dopexamingabe in beiden Gruppen konstant. Ab einer Dopexamindosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  stieg der Plasmalaktatspiegel (Abb.20) signifikant an im Vergleich zur BL 2-Messung ( $p = 0,016$ ). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten nicht auf. Statistisch signifikante Veränderungen des BE und des pH-Wertes (jeweils Tabelle 9) traten durch die Dopexamingabe nicht auf.

Die ZVD- (Tabelle 5), RVSWI- und LVSWI- Werte (jeweils Tabelle 6) blieben nach Dopexamingabe statistisch unverändert. Ab einer Dopexamindosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  war der PCWD (Tabelle 5) in der Dopexamingruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $p= 0,01$ ) ohne jedoch signifikant niedriger zu sein als zum Messzeitpunkt BL 2.

## Mittlerer arterieller Druck

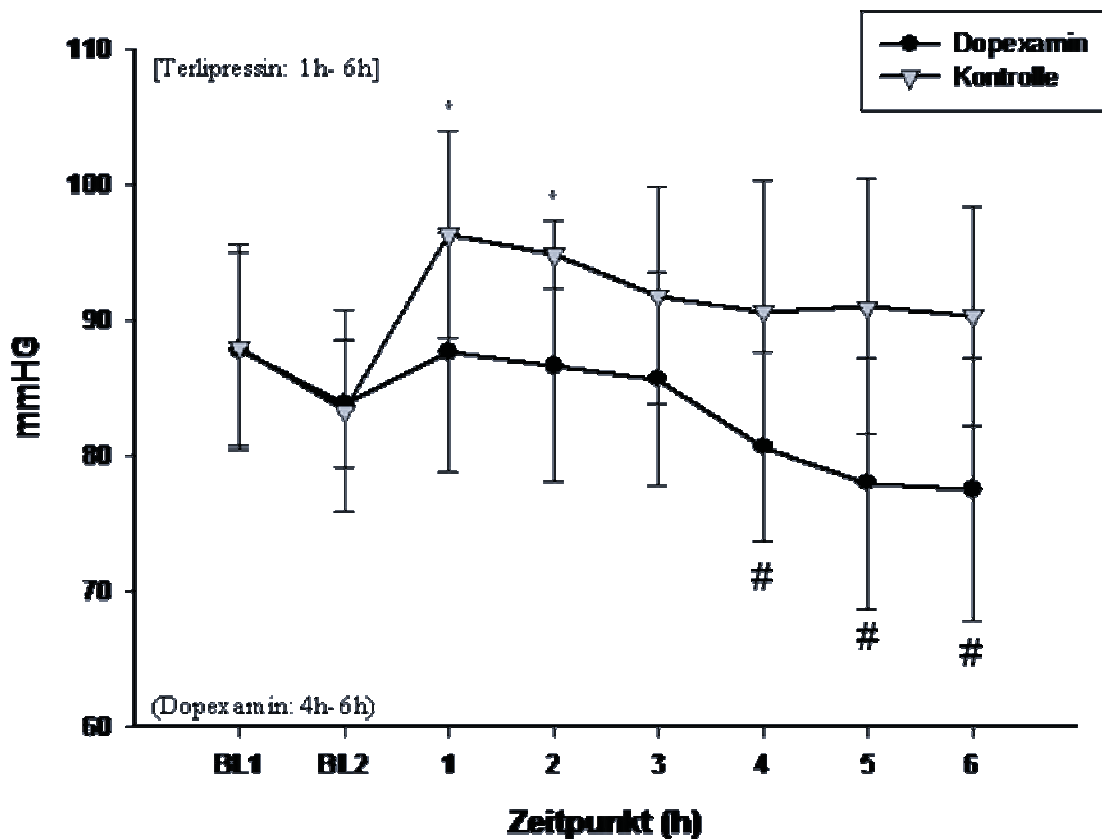


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des arteriellen Mitteldrucks

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des MAD in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. #  $p < 0,05$  Dopexamingruppe vs. Kontrollgruppe, \*  $p < 0,05$  vs. BL2- Messung

## Systemvaskulärer Widerstandsindex

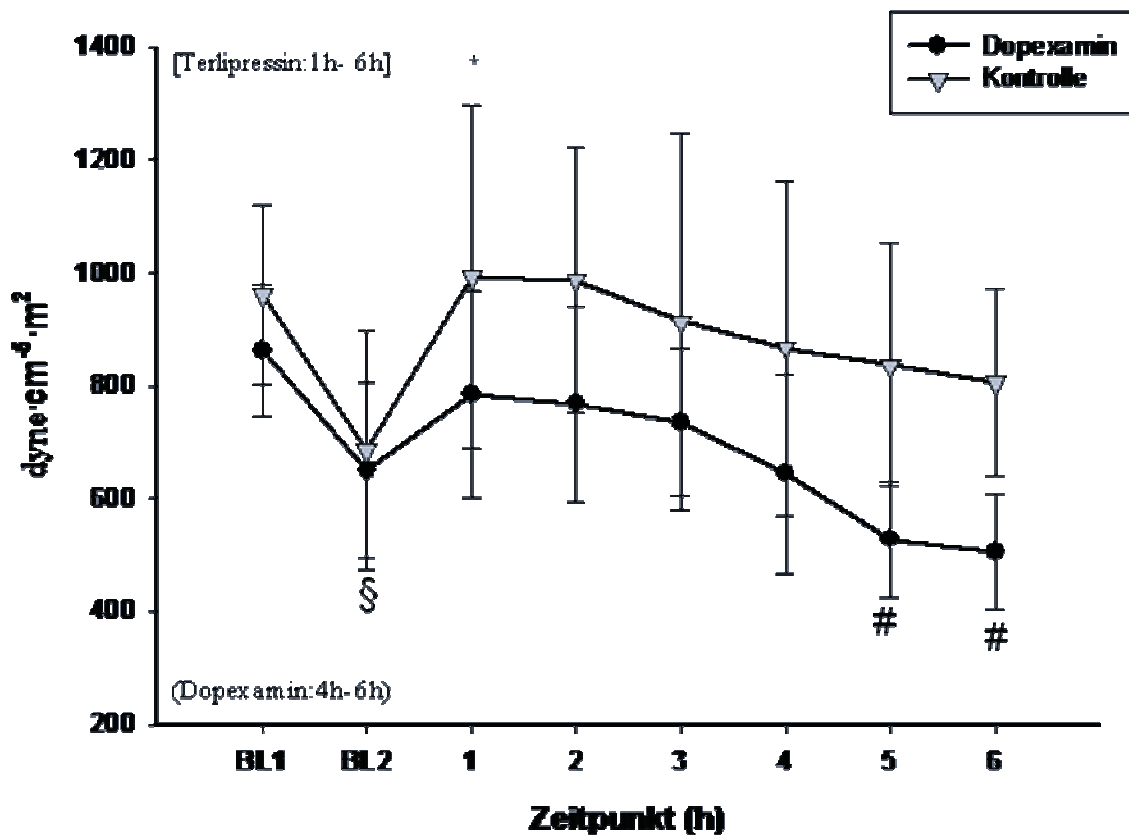


Abbildung 15: zeitlicher Verlauf des systemvaskulären Widerstandsindex

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des SVRI in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/min zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. <sup>#</sup> p < 0,05 Dopexamingruppe vs. Kontrollgruppe, <sup>§</sup> p < 0,05 vs. BL1- Messung, <sup>\*</sup> p < 0,05 vs. BL2- Messung



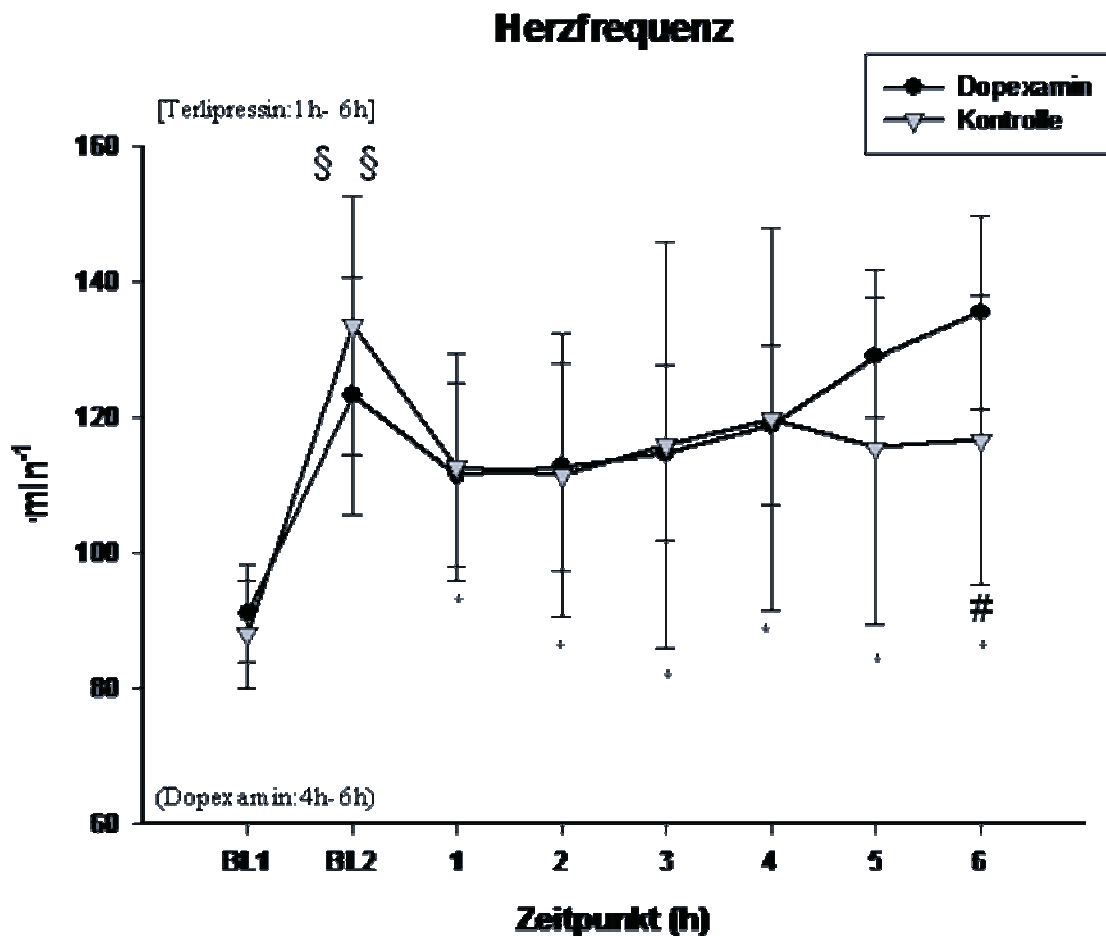


Abbildung 16: zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der HF in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1 -Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/min zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. # p< 0,05 Dopexamingruppe vs. Kontrollgruppe, § p< 0,05 vs. BL1- Messung, \* p< 0,05 vs. BL2- Messung

## Herzindex

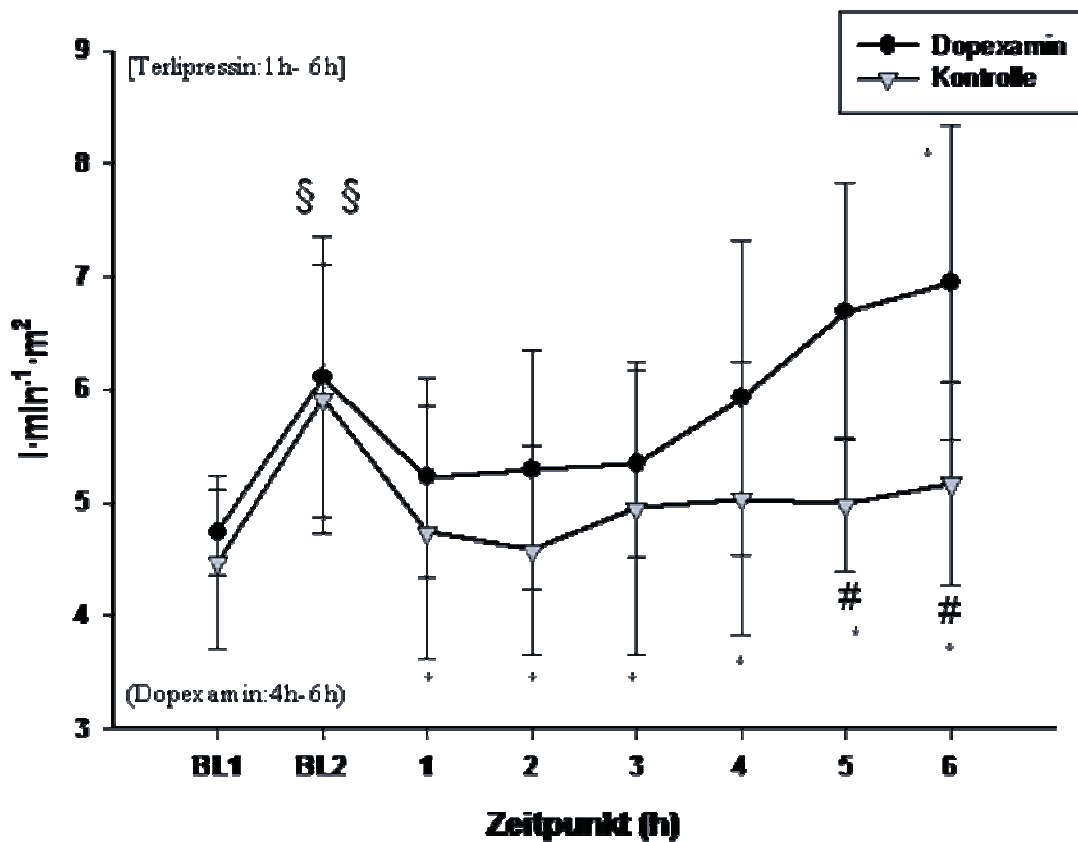


Abbildung 17: zeitlicher Verlauf des Herzindex

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des CI in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. #  $p < 0,05$  Dopexamingruppe vs. Kontrollgruppe, §  $p < 0,05$  vs. BL1- Messung, \*  $p < 0,05$  vs. BL2- Messung

## Mittlerer pulmonalarterieller Druck

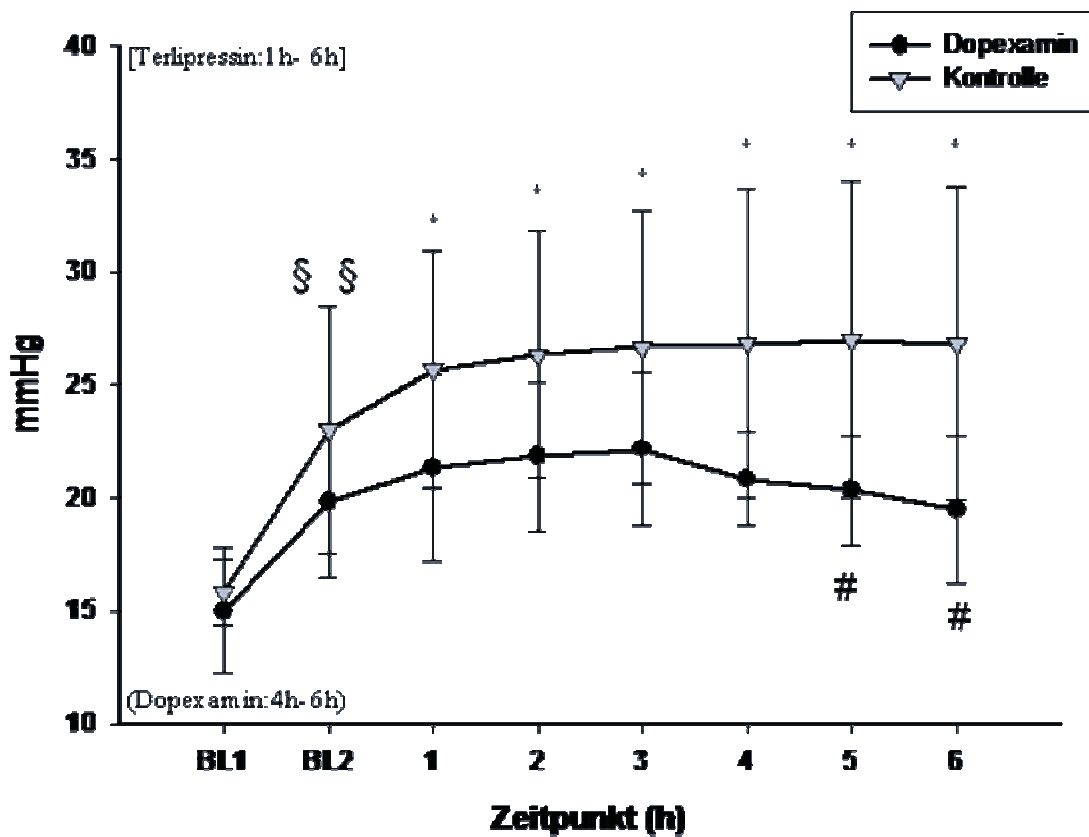


Abbildung 18: zeitlicher Verlauf des pulmonalarteriellen Mitteldruckes

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des MPAP in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. #  $p < 0,05$  Dopexamingruppe vs. Kontrollgruppe, §  $p < 0,05$  vs. BL1- Messung, \*  $p < 0,05$  vs. BL2- Messung

## Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex

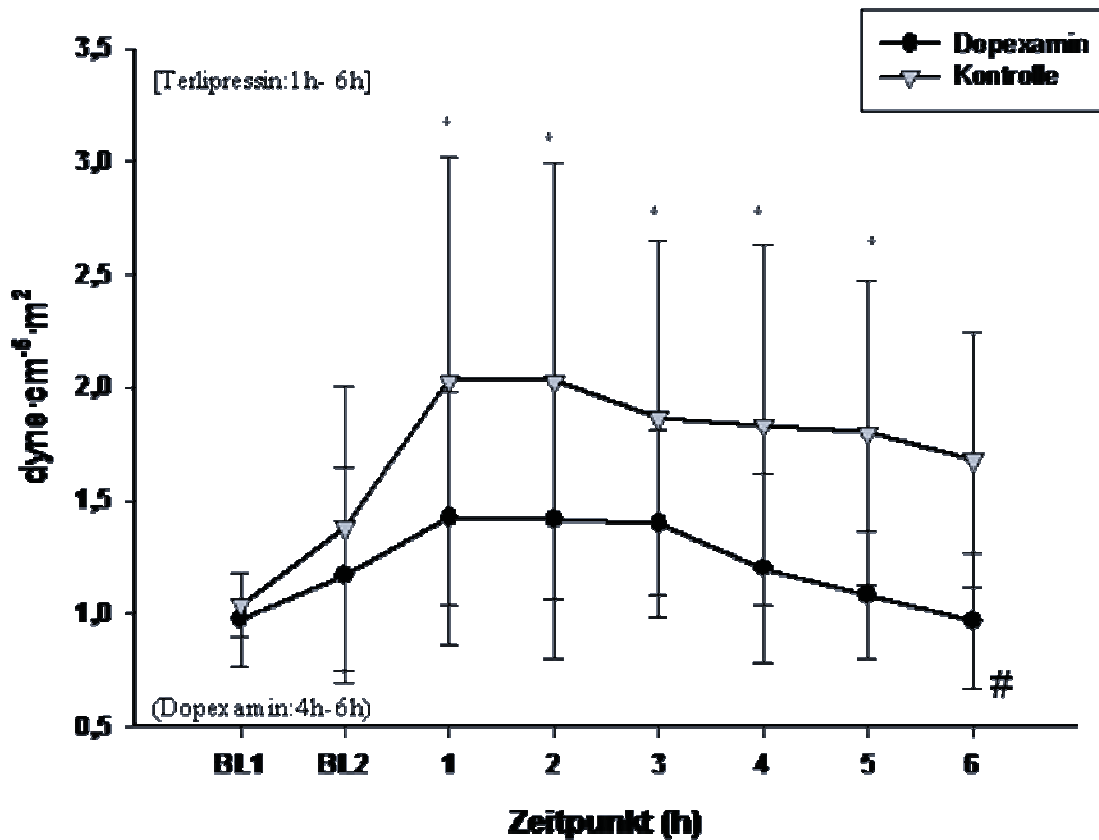


Abbildung 19: zeitlicher Verlauf des pulmonalvaskulären Widerstandsindex

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des PVRI in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. #  $p < 0,05$  Dopexamingruppe vs. Kontrollgruppe, \*  $p < 0,05$  vs. BL2-Messung

## Sauerstoffangebotsindex

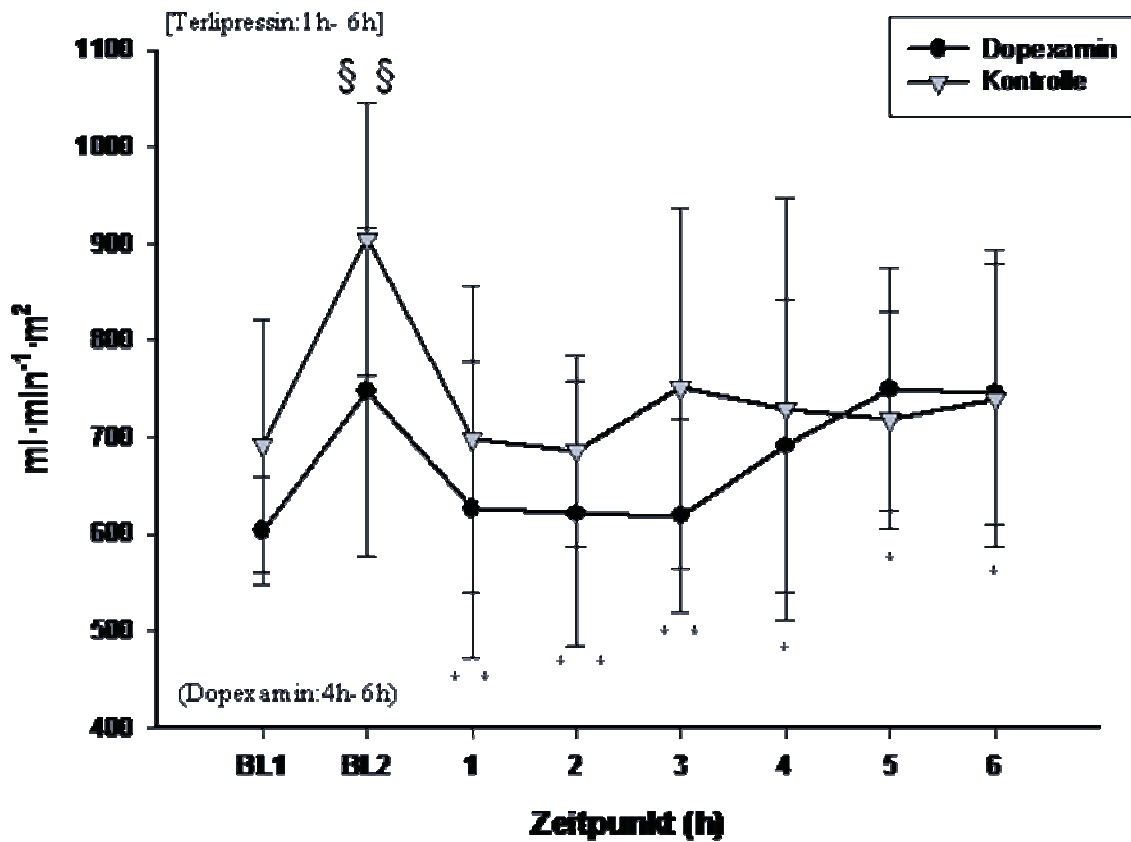


Abbildung 20: zeitlicher Verlauf des Sauerstoffangebotsindex

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des  $Do_2I$  in der Dopexamingruppe ( $n=6$ ) und in der Kontrollgruppe ( $n=6$ ). Die BL1-Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2-Messung (Baselinemessung II) nach 16-stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. §  $p < 0,05$  vs. BL1-Messung, \*  $p < 0,05$  vs. BL2-Messung

## Plasmalaktatkonzentration

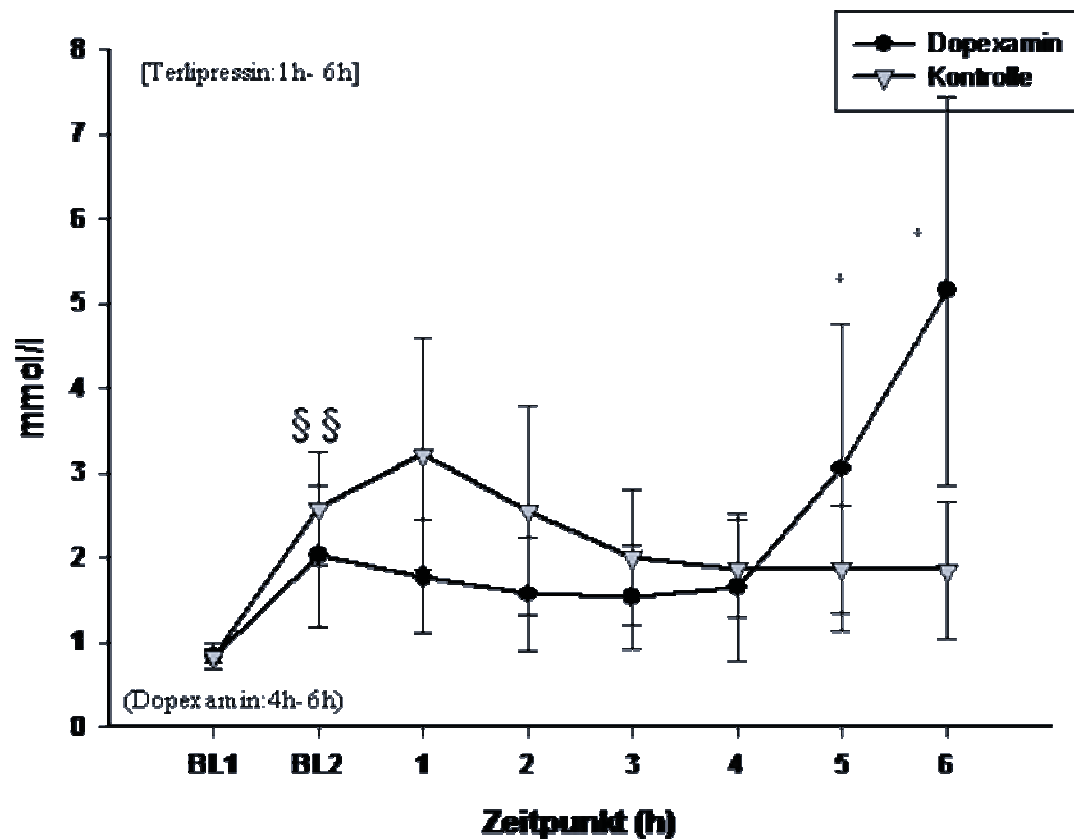


Abbildung 21: zeitlicher Verlauf des Plasmalaktatspiegels

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des Laktats in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/min zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. § p < 0,05 vs. BL1-Messung, \* p < 0,05 vs. BL2-Messung

Zeitpunkt	ZVD (mmHg)		PCWD (mmHg)	
	Dopexamin	Kontrolle	Dopexamin	Kontrolle
BL1	3 ± 1	2 ± 1	7 ± 2	8 ± 1
BL2	4 ± 2	5 ± 3 <sup>§</sup>	8 ± 2	11 ± 3 <sup>§</sup>
1h	4 ± 3	7 ± 3	9 ± 1	11 ± 2
2h	4 ± 2	7 ± 4	10 ± 1	12 ± 3
3h	5 ± 2	7 ± 4	10 ± 3	13 ± 3
4h	5 ± 2	7 ± 5	10 ± 3	13 ± 3
5h	5 ± 2	8 ± 4 <sup>*</sup>	9 ± 1	13 ± 3 <sup>#</sup>
6h	6 ± 3	8 ± 5	9 ± 2	13 ± 5 <sup>#*</sup>

Tabelle 5: zeitlicher Verlauf des zentralvenösen Druckes und des pulmonalkapillären Wedgedruckes

Die Tabelle zeigt den zeitlichen Verlauf des ZVD und des PCWD in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/h zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. <sup>#</sup> p < 0,05 Dopexamingruppe vs. Kontrollgruppe, <sup>§</sup> p < 0,05 vs. BL1-Messung, <sup>\*</sup> p < 0,05 vs. BL2-Messung  
PCWD: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck; ZVD: Zentraler Venendruck

Zeitpunkt	RVSWI ( $\text{g}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{m}^2$ )		LVSWI ( $\text{g}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{m}^2$ )	
	Dopexamin	Kontrolle	Dopexamin	Kontrolle
BL1	11 ± 3	11 ± 2	62 ± 8	61 ± 11
BL2	14 ± 4 <sup>§</sup>	14 ± 3 <sup>§</sup>	57 ± 11	52 ± 16
1h	14 ± 4	14 ± 3	57 ± 14	57 ± 17
2h	14 ± 3	15 ± 3	56 ± 13	55 ± 15
3h	14 ± 3	16 ± 4	55 ± 10	55 ± 16
4h	14 ± 4	15 ± 3	55 ± 14	53 ± 15
5h	14 ± 3	16 ± 4	56 ± 14	55 ± 12
6h	14 ± 3	16 ± 3	55 ± 14	55 ± 13

Tabelle 6: zeitlicher Verlauf des rechts- und linksventrikulären Schlagvolumenindex

Die Tabelle zeigt den zeitlichen Verlauf des RVSWI und des LVSWI in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. <sup>§</sup>  $p < 0,05$  vs. BL1- Messung

LVSWI: Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex; RVSWI. Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex



Zeitpunkt	SvO <sub>2</sub> (%)		SaO <sub>2</sub> (%)	
	Dopexamin	Kontrolle	Dopexamin	Kontrolle
BL1	64 ± 12	70 ± 9	98 ± 2	100 ± 0
BL2	68 ± 9	73 ± 8	98 ± 2	99 ± 2
1h	65 ± 4	66 ± 4	98 ± 2	98 ± 4
2h	64 ± 4	69 ± 5	98 ± 2	98 ± 3
3h	65 ± 6	69 ± 9	98 ± 2	98 ± 4
4h	68 ± 4	66 ± 9	98 ± 3	97 ± 6
5h	68 ± 6	64 ± 10	97 ± 4	96 ± 9
6h	66 ± 5	63 ± 13	97 ± 2	95 ± 12

Tabelle 7: zeitlicher Verlauf der gemischtvenösen und arteriellen Sauerstoffsättigung

Die Tabelle zeigt den zeitlichen Verlauf der SvO<sub>2</sub> und der SaO<sub>2</sub> in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/min zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt.

SaO<sub>2</sub>: Arterielle Sauerstoffsättigung; SvO<sub>2</sub>: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Zeitpunkt	O <sub>2</sub> ER (%)		Körpertemperatur (°C)	
	Dopexamin	Kontrolle	Dopexamin	Kontrolle
BL1	34 ± 11	30 ± 9	39, 2 ± 0, 2	39, 3 ± 0, 2
BL2	30 ± 8	26 ± 8	41, 0 ± 0, 4 §	40, 9 ± 0, 3 §
1h	34 ± 4	33 ± 2	40, 9 ± 0, 4	40, 8 ± 0, 4
2h	35 ± 3	30 ± 4	40, 7 ± 0, 4	40, 5 ± 0, 2 *
3h	34 ± 5	30 ± 7	40, 7 ± 0, 4 *	40, 5 ± 0, 3 *
4h	31 ± 3	33 ± 7	40, 7 ± 0, 4 *	40, 6 ± 0, 4
5h	30 ± 5	33 ± 6	40, 8 ± 0, 4	40, 7 ± 0, 4
6h	32 ± 4	34 ± 6	40, 8 ± 0, 4	40, 8 ± 0, 5

Tabelle 8: zeitlicher Verlauf der Sauerstoffextraktionsrate und der Körpertemperatur

Die Tabelle zeigt den zeitlichen Verlauf des O<sub>2</sub>ER und der Körpertemperatur in der Dopexamingruppe (n=6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/min zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb. Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. § p< 0,05 vs. BL1-Messung, \* p< 0,05 vs. BL2-Messung, O<sub>2</sub>ER: Sauerstoffextraktionsrate

Zeitpunkt	BE (mmol/l)		pH	
	Dopexamin	Kontrolle	Dopexamin	Kontrolle
BL1	5,5 ± 3,8	3,7 ± 2,9	7,47 ± 0,04	7,47 ± 0,04
BL2	5,3 ± 5	0,9 ± 3,8	7,48 ± 0,04	7,43 ± 0,05
1h	4,3 ± 4,9	-0,5 ± 2,7	7,46 ± 0,05	7,42 ± 0,05
2h	4,3 ± 4,9	0,0 ± 3,4	7,48 ± 0,05	7,41 ± 0,06
3h	4,1 ± 3,9	0,9 ± 3,1	7,46 ± 0,07	7,41 ± 0,06
4h	3,7 ± 4,1	0,9 ± 2,9	7,47 ± 0,03	7,42 ± 0,06
5h	3,2 ± 4,4	1,6 ± 3,1	7,41 ± 0,04	7,43 ± 0,05
6h	1,4 ± 4,6	1,3 ± 3,1	7,42 ± 0,05	7,41 ± 0,08

Tabelle 9: zeitlicher Verlauf des Base- Excess und des pH- Wertes

Die Tabelle zeigt den zeitlichen Verlauf des Base- Excess und des pH- Wertes in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/min zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb.

BE: Base- Excess; pH: pH- Wert

Zeitpunkt	Diurese (ml)	
	Dopexamin	Kontrolle
BL1	65 ± 16	57 ± 18
BL2	120 ± 63	133 ± 41
1h	110 ± 72	165 ± 59
2h	82 ± 34	183 ± 55
3h	121 ± 83	152 ± 87
4h	81 ± 42	159 ± 54
5h	73 ± 29	138 ± 84
6h	57 ± 18	105 ± 30

Tabelle 10: zeitlicher Verlauf der Diurese

Die Tabelle zeigt den zeitlichen Verlauf der Diurese in der Dopexamingruppe (n= 6) und in der Kontrollgruppe (n= 6). Die BL1- Messung (Baselinemessung I) erfolgte im gesunden Zustand, die BL2- Messung (Baselinemessung II) nach 16- stündiger Infusion des Endotoxins. Zu den Messzeitpunkten 1 h, 2 h und 3 h erfolgte in der Dopexamin- und in der Kontrollgruppe jeweils zusätzlich zur Endotoxingabe die Terlipressingabe. Bei den Messzeitpunkten 4 h, 5 h und 6 h wurde Dopexamin in stündlich steigenden Dosierungen von 1, 5 und 10 µg/kg/min zusätzlich verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe ausblieb.

## **4 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen einer simultanen Applikation von Terlipressin und Dopexamin im Vergleich zur alleinigen Terlipressininfusion an endotoxämischen Schafen. Im Fokus stand die Fragestellung, ob Dopexamin sowohl den terlipressininduzierten pulmonalen Hypertonus als auch die Reduktion des CI und der Sauerstoffversorgung wieder verbesserte. Die Hauptergebnisse der Studie waren, dass die Kombination mit Dopexamin in einer Dosierung von 1-10 µg/kg/min im Vergleich zur alleinigen Terlipressingabe zu einer hyperdynamen Kreislaufsituation führte, den pulmonalen Hypertonus senkte und den Sauerstoffangebotsindex steigerte. Allerdings war die Kombination von Terlipressin mit Dopexamin auch mit einer erhöhten Laktatkonzentration assoziiert.

### **4.1 Das Schafmodell**

Das in der vorliegenden Studie verwendete Schafmodell ist ein international etabliertes Modell, welches in zahlreichen Studien bereits verwendet wurde [150; 147; 165; 25]. Die hämodynamischen und metabolischen Veränderungen der Schafe in der Endotoxämie ähneln denen des Menschen [7]. Außerdem erlaubte dieses Großtiermodell die kontinuierliche Überwachung der hämodynamischen, pulmonalen und metabolischen Parameter mittels Katheter, die auch beim Menschen verwendet werden.

Pathophysiologische Veränderungen der Sepsis können sowohl bei Versuchstieren als auch bei gesunden Probanden durch Injektion von Endotoxinen herbeigeführt werden [145; 146; 119]. Allerdings führen einzelne Boligaben des Endotoxins nur zur einer vorübergehenden hypotonen, hyperdynamen Kreislaufsituation [151; 145; 122]. Zur

Etablierung einer langanhaltenden endotoxämischen Kreislaufsituation erfolgte in der vorliegenden Studie eine kontinuierliche Endotoxininfusion wie es auch in anderen Studien am endotoxämischen Schafmodell bereits erfolgt war [165; 25]. Höhere Dosierungen als die verwendeten 10 ng/kg/min führten in anderen Studien zu gesteigerten Letalitätsraten [118].

#### **4.2 Reaktion auf die Endotoxininfusion**

Die Versuchstiere zeigten nach der 16-stündigen Salmonella Typhii-Endotoxin Infusion das Bild eines septischen Krankheitsverlaufes mit einer hyperdynamen, hypotonen Kreislaufsituation wie sie auch in anderen Studien nach äquivalenter Endotoxininfusion auftrat [151; 167; 41; 25]. Die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen wurden in Kapitel 1.1.3.2 (Hämodynamik in der Sepsis) ausführlich beschrieben. Kurz zusammengefasst entwickelte sich eine Vasodilatation durch vermehrte NO- Produktion, Aktivierung Adenosin 3',5'- trisphosphat gesteuerter Kaliumkanäle, Desensibilisierung von Katecholaminrezeptoren, den endogenen Vasopressinmangel, ein Kapillarleck mit Verlust von intravasalem Volumen sowie durch eine kardiale Dysfunktion. Trotz eines Anstiegs des Sauerstoffangebotsindex kam es zu dem für eine Sepsis charakteristischen Sauerstoffmangel in den peripheren Geweben, der sich in dem Laktatanstieg widerspiegelte.

Zusätzlich entwickelten die Versuchstiere einen pulmonalarteriellen Hypertonus, der durch einen signifikanten Anstieg des MPAP gekennzeichnet war. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien nach Endotoxininfusion [165; 42; 25] und wird durch die in der Sepsis ansteigenden Konzentrationen von Thromboxan und TNF- $\alpha$  [143], die zur pulmonalvaskulären Vasokonstriktion führen, erklärt. Eine weitere

Ursache für den pulmonalen Hypertonus ist der Anstieg des CI, in dessen Folge es zum erhöhten pulmonalen Blutfluss und somit einer Steigerung des MPAP kommt. Letzteres würde auch den Anstieg des MPAP ohne Nachweis einer pulmonalvaskulären Konstriktion in dieser Arbeit erklären [107].

Als Zeichen der systemischen Inflammation war bei allen Tieren eine erhöhte Körperkerntemperatur nachweisbar.

### **4.3 Auswirkungen der Terlipressininfusion**

#### **4.3.1 Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik**

Die Steigerung des MAD und des SVRI durch die kontinuierliche Terlipressin-Applikation in der Endotoxämie wird durch die Ergebnisse anderer tierexperimenteller Arbeiten, in denen Terlipressin sowohl kontinuierlich [81] als auch als Bolusapplikation [134; 25] verabreicht wurde, bestätigt. Die vasokonstriktorische Wirkung von Terlipressin beruht dabei auf der Stimulation von  $V_1$ -Rezeptoren (siehe Kapitel 1.2.1: Terlipressin) [63] und stellt somit einen von Katecholaminrezeptoren unabhängigen Wirkungsmechanismus dar. Hierdurch führt Terlipressin auch im katecholaminrefraktären septischen Schock noch zu einer Steigerung des arteriellen Mitteldruckes [171]. Eine überschießende Blutdrucksteigerung mit anschließender Reboundhypotension, wie sie bei Terlipressin- Bolusgaben beobachtet wird [102; 87], zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht. Stattdessen zeigte sich entsprechend der Untersuchung von Lange et al. [83] eine gleichbleibende Anhebung des MAD. Falls dennoch eine Bolusgabe erfolgen sollte, wird empfohlen, kurze Intervalle zu verwenden, um die beschriebenen Rebound- Hypotensionen zu vermeiden. [43; 111].

In Analogie zu den bisherigen experimentellen und klinischen Studien [110; 167; 165; 168; 83; 25] kam es auch in der vorliegenden Untersuchung zu einem Abfall der HF und dem CI unter der Terlipressininfusion. Die Ursachen des Terlipressin-induzierten HF- Abfalls sind vielfältig. So kann es durch Terlipressin zu einer inhibitorischen Wirkung durch den Baroreflexbogen auf das Herz kommen [152]. Dabei führt die vasopressinerge Vasokonstriktion und konsekutive Steigerung des arteriellen Blutdruckes zum Abfall der HF und bei gleichbleibenden Schlagvolumen damit auch zum Abfall des CI [77; 116]. Einen anderen potenziellen Wirkmechanismus stellt die über zentrale  $V_1$ - Rezeptoren vermittelte direkte Steigerung des Vagotonus und Reduktion des Sympathikotonus dar [84]. Eine dritte Ursache besteht in einem ischämisch bedingten Abfall von HF und CI. Vasopressinanaloga führen demnach dosisabhängig zur Vasokonstriktion koronarer Blutgefäße [112] und damit zur Minderung des koronaren Blutflusses, in dessen Folge es zur Abnahme der Herzleistung kommen kann. Die diesbezügliche Studienlage ist jedoch uneinheitlich: Lange et al. beobachteten in ihrer Versuchsreihe einen Troponin I- Anstieg im Blutplasma von 188% nach kontinuierlicher Terlipressin- Applikation [81]. Da Troponin I als Marker bei ischämischen Kardiomyopathien freigesetzt wird, unterstützt dies die These der koronaren Minderperfusion nach Terlipressingabe. Allerdings konnten Evora et al. eine Relaxation der Koronargefäße von Hunden nach AVP-Gabe beobachten [44]. Sie vermuteten, dass es  $V_1$ - Rezeptor- abhängig zur NO- Freisetzung mit koronarer Relaxation kommt.



### 4.3.2 Auswirkungen auf die pulmonale Hämodynamik

In der vorliegenden Studie kam es unter Terlipressin- Applikation zum Anstieg des PVRI und des MPAP im Vergleich zur BL 1- Messung. Dagegen konnten Bröking et al. [25] sowie Scharte et al [134] in vergleichbaren Tiermodellen lediglich einen signifikanten Anstieg des PVRI, aber nicht des MPAP im Vergleich zu einer Messung an gesunden Schafen feststellen. Allerdings wurde in beiden Arbeiten Terlipressin als Bolus, einmal gewichtsunabhängig mit 1 mg [25] und in der zweiten Arbeit gewichtsadaptiert mit 15 µg/kg in Kombination mit einer kontinuierlichen Noradrenalingabe [134], verabreicht. Auch Untersuchungen zu kontinuierlich appliziertem AVP im endotoxämischen Schafmodell beschrieben lediglich einen Anstieg des PVRI, aber nicht des MPAP [166; 165]. Die Autoren deuteten den solitären PVRI- Anstieg als Folge einer mathematischen Kopplung des PVRI an den CI (siehe Tabelle 4: Berechnungsformeln). Die Literatur stellt sich bezüglich der Wirkung des Terlipressin auf die pulmonale Hämodynamik sehr heterogen dar. Zum Teil wird wie in den zuvor beschriebenen Arbeiten oder in der Arbeit von Morelli et al. [106] ein Anstieg des PVRI beschrieben. Allerdings berichten andere Autoren über einen  $V_1$ -Rezeptor vermittelten Abfall des PVRI [45]. Terlipressin wirkt im pulmonalen Blutkreislauf wie im systemischen Blutkreislauf über  $V_1$ - Rezeptoren [166], die die Endothelin- Produktion steigern [89]. Endothelin seinerseits führt eine pulmonalarterielle Hypertension herbei [30]. Dabei ist der vasokonstriktorische Effekt von Terlipressin in der Sepsis durch hypersensible  $V_1$ - Rezeptoren noch verstärkt [166]. Andererseits erklären sich Evora et al. [45] die Tatsache, dass AVP zur einer pulmonalen Vasodilatation führt, durch eine AVP vermittelte Freisetzung von NO, das eine Vasodilatation in den entsprechenden Gefäßen herbeiführt. NO wird dabei

vornehmlich über eine  $V_2$ - Rezeptorstimulation freigesetzt. Da Terlipressin jedoch im Vergleich zu AVP eine stärkere  $V_1$ - als  $V_2$ - Rezeptorselektivität besitzt, könnte dies die pulmonale Vasokonstriktion erklären. In der vorliegenden Untersuchung kam es zusätzlich zum PVRI- Anstieg auch zur Erhöhung des MPAP, der nicht berechnet, sondern direkt gemessen worden war. Daher können die Anstiege des MPAP und des PVRI im Sinne eines sich entwickelnden pulmonalarteriellen Hypertonus den therapeutischen Nutzen einer alleinigen Terlipressin- Applikation in der Praxis limitieren. Eine verstärkte rechtskardiale Belastung ließ sich jedoch nicht feststellen, da sowohl der RVSWI als auch der ZVD durch die Terlipressininfusion unbeeinflusst blieben. Leather et al. untersuchten die Wirkung von AVP auf die pulmonale Hämodynamik und die rechtsventrikuläre Funktion. Zwar verwendeten sie Hunde und keine Schafe und benutzen AVP und nicht Terlipressin, doch konnten sie die Hypothese bestätigen, dass es nach Gabe eines  $V_1$ - Rezeptoragonisten sowohl zur vermehrten pulmonalen Vasokonstriktion als auch zur Erhöhung der pulmonalen Nachlast kam. Zusätzlich beschrieben sie eine in dessen Folge negativ inotrope Auswirkung auf den rechten Ventrikel [85].

#### **4.3.3 Auswirkungen auf den globalen Sauerstofftransport**

In der Sepsis besteht ein erhöhter Sauerstoffbedarf [167; 121], der durch einen gesteigerten Zellmetabolismus zu erklären ist [21]. Die Sauerstoffversorgung und damit die Gewebepfusion muss an den erhöhten Sauerstoffbedarf angepasst werden, da es ansonsten zu einer Gewebhypoxie mit konsekutivem MOV kommen kann [126; 92]. Der Organismus besitzt jedoch Kompensationsmechanismen, die die Sauerstoffversorgung der Organsysteme sicherstellen, ohne dass die Organperfusion

und damit das  $DO_2$  in den betroffenen Organen gesteigert werden muss. Durch eine Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate, die unter physiologischen Bedingungen bei 20-30% liegt, kann ein steigender Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) bei gleichbleibendem Sauerstoffangebot ausgeglichen werden. Dieser Kompensationsmechanismus greift auch, um den  $VO_2$  stabil zu halten, wenn das Sauerstoffangebot sinkt [27]. Allerdings kann die  $O_2ER$  nicht unbegrenzt gesteigert werden. Ist das Maximum der  $O_2ER$  erreicht, sinkt der  $VO_2$  in Abhängigkeit vom  $DO_2$  [139; 155]. Diese Schwelle wird als kritischer Wert des Sauerstoffangebots mit „oxygen supply dependency“ ( $DO_{2crit}$ ) bezeichnet und ist bei dessen Überschreiten mit einer gesteigerten Letalität verbunden [129]. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass der  $DO_{2crit}$  bei Erkrankungen wie dem Acute Respiratory Distress Syndrome [36; 101] und der Sepsis [51] ansteigt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, dass die Organsysteme des Splanchnikusgebietes hypoxieempfindlicher als andere Organsysteme sind und daher höhere  $DO_{2crit}$ -Werte haben [109]. Um eine ausreichende Organperfusion zu sichern, ist speziell in Organsystemen mit gestörter Autoregulation ein höherer MAD erforderlich als unter physiologischen Bedingungen [16]. Allerdings lassen die Parameter der systemischen Hämodynamik keine validen Rückschlüsse auf die individuelle Organperfusion zu. Diesbezügliche Alternativen stellen die Messung des Blutflusses in der Pfortader oder den Lebersinusoiden [137] sowie die dopplersonographische Überwachung der Mikrozirkulation dar [61]. Prinzipiell bestehen zwei Mechanismen um die Gewebepfusion zu steigern: Eine Erhöhung des HZV oder des Perfusionsdruckes. Terlipressin erhöht den SVR und senkt reflektorisch den CI. Demzufolge beruht die Steigerung des MAD auf einem Anstieg des SVR durch periphere Gefäßkonstriktion [63]. Nach dem Gesetz von Hagen und Poiseuille ist der

Fluss in den Gefäßen jedoch umgekehrt proportional zum Gefäßradius, welcher in der vierten Potenz im Divisor steht. Deshalb kann schon eine geringe Abnahme des Gefäßinnenradius zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Gewebepfusion führen. In der vorliegenden Untersuchung war die Terlipressininfusion mit einem signifikanten Abfall des  $DO_2I$  assoziiert. Dies war auch in anderen Studien der Fall, unabhängig davon, ob Terlipressin kontinuierlich [167] oder intermittierend als Bolus verabreicht wurde [87; 106; 25]. Da sowohl die arterielle als auch die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung keine Gruppenunterschiede zeigten, ist es am wahrscheinlichsten, dass der reduzierte CI, welcher ebenfalls in die Berechnung des  $DO_2I$  eingeht (siehe Tabelle 4: Berechnungsformeln), für diesen Abfall verantwortlich ist. Es gibt allerdings auch Studien wie die TERLIVAP-Studie [105], in der es unter kontinuierlicher Terlipressininfusion von 1,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  zu keinem Abfall des  $DO_2I$  kam. Allerdings bestehen zwischen den beiden Arbeiten erhebliche Unterschiede, die die konträren Ergebnisse erklären könnten. Im Gegensatz zum vorliegenden Experiment wurde die Untersuchung von Morelli et al. nicht an Schafen, sondern an einem septischen, intensivmedizinischen Patientenkollektiv durchgeführt. Außerdem war in der klinischen Untersuchung neben der Terlipressininfusion auch Noradrenalin zur Aufrechterhaltung eines MAD von 65- 75 mmHg zugelassen und die verwendeten Terlipressindosen waren um fast 50% geringer als in dieser Arbeit. Es ist möglich, dass es unter einer Terlipressintherapie trotz verbesserter Makrohämodynamik (Anhebung des MAD) durch den erhöhten SVR und die Reduktion des HZV zur Beeinträchtigung der Mikrozirkulation und der Sauerstoffversorgung kommt. Dies tritt insbesondere im Rahmen einer Hypovolämie auf [6], weshalb vor Terlipressintherapie stets eine Isovolumie sicher gestellt werden sollte. Trotz des verminderten  $DO_2I$  kam es in der

vorliegenden Studie zu keinem signifikanten Abfall der  $S_vO_2$ , obwohl die  $O_2ER$  allenfalls tendenziell anstieg. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Arbeit von Westphal et al., in der es zum kompensatorischen Anstieg der  $O_2ER$  kam [167]. Die Arbeitsgruppe applizierte Terlipressin endotoxämischen Schafen als Bolus in 15-minütig steigenden Dosierungen von 10- 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  oder beendete die Terlipressingabe, wenn es zum Anstieg des MAD von 15 mmHg gegenüber einer Messung ohne Terlipressingabe kam. Ein möglicher Grund des fehlenden Anstiegs der  $O_2ER$  wäre bereits ein  $DO_{2crit}$  zum Messzeitpunkt 1 h, also der ersten Messung nach Terlipressingabe. In diesem Fall könnte die  $O_2ER$  gar nicht weiter gesteigert werden. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre ein Ausbleiben eines Anstiegs des  $VO_2$  nach Terlipressininfusion ohne Notwendigkeit einer kompensatorischen Steigerung der  $O_2ER$ . In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass es unter adäquater Volumensubstitution zu einer Verbesserung der ilealen Mikrozirkulation unter Terlipressin kommen kann [6; 87; 5]. In diesem Fall würde auch ein geringeres Sauerstoffangebot ausreichen, um den Sauerstoffbedarf zu decken, ohne dass die  $O_2ER$  gesteigert werden müsste. Zum Zeitpunkt der Terlipressinapplikation entsprachen sowohl der ZVD als auch der PCWD den Werten vor der Endotoxämie (BL1-Messung). Beide Parameter werden trotz aller bekannten Einschränkungen in den aktuellen Leitlinien noch immer als Indikatoren der kardialen Vorlast und des Volumenstatus aufgeführt. Ein Abfall wird als Anhalt für eine Hypovolämie interpretiert. Die  $S_vO_2$  als Indikator der Sauerstoffminderversorgung kann auch durch einen Volumenmangel reduziert werden, verhielt sich jedoch während der Terlipressingabe konstant. Zusammenfassend suggerieren die Ergebnisse, dass die Versuchstiere weder an einem Volumenmangel noch an einer

Sauerstoffunterversorgung litten. Allerdings ist die  $S_vO_2$  nur ein unspezifischer Parameter für die Sauerstoffversorgung von Organsystemen oder Geweben [163]. Im Falle einer Sepsis kann sie trotz eines peripheren Sauerstoffmangels durch Öffnung arteriovenöser Shunts [68] hohe Werte annehmen, weil die Öffnung von Shuntverbindungen zum Einstrom sauerstoffreichen Blutes in metabolisch wenig aktive Gewebe führt [49] und die Extraktion von Sauerstoff in metabolisch aktiven Geweben reduziert wird [49]. Ähnliches gilt auch für die Laktatkonzentration, die als Endprodukt der anaeroben Glykolyse im Falle einer Sauerstoffunterversorgung ansteigt. Allerdings kann Laktat auch durch eine  $\beta_2$ - Adrenorezeptoraktivierung steigen [141] oder aber eine mikroregionale Azidose kann durch eine postkapilläre, Terlipressin bedingte Vasokonstriktion verborgen bleiben, die eine Laktatfreisetzung in den Blutkreislauf verhindert. Demnach kann trotz konstantem Laktatspiegel unter Terlipressin eine Gewebhypoxie nicht sicher ausgeschlossen werden. In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigte sich zwar, dass Terlipressin den  $DO_2I$  signifikant senkte, basierend auf der konstanten  $S_vO_2$  und dem gleichbleibenden Laktat bestand jedoch kein Anhalt für eine Sauerstoffunterversorgung der Gewebe.

Da der CI im Rahmen der Endotoxinämie kompensatorisch zur Vasodilatation anstieg, um den erhöhten Sauerstoffbedarf der Organe zu decken [167; 121], kann es durch den Terlipressin- induzierten Abfall des CI trotzdem zu einer Sauerstoffminderversorgung von Organen und in dessen Folge zu einem MOV kommen. Deshalb kann die Kombination von Terlipressin mit einem Inodilatator, wie z. B. Dopexamin, vorteilhaft sein, wie es für die Kombination von Terlipressin und Dobutamin sowohl experimentell [25] als auch klinisch bereits untersucht worden ist [104].

## **4.4 Kombination von Terlipressin mit Dopexamin**

### **4.4.1 Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik**

Dopexamin führte mit steigender Dosierung zu einem progredienten Abfall des MAD, welcher zuvor durch Terlipressin erhöht worden war und steigerte die HF, die durch Terlipressin gesenkt worden war. Während der MAD schon durch eine niedrige Dopexamindosierung signifikant reduziert wurde, steigerte Dopexamin die HF erst in der höchsten Dosierung von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Zwar kann eine gesteigerte HF zum vermehrten myokardialen  $\text{VO}_2$  führen, allerdings führt sie auch zur Anhebung des CI, wodurch die Organperfusion verbessert werden kann. Ein niedriger MAD führt jedoch auch zur Abnahme des Perfusionsdruckes. Der Abnahme des MAD kommt durch eine Stimulation von  $\beta_2$ - Rezeptoren zustande [141], die zur Vasodilation, ausgedrückt im Abfall des SVRI, und somit zur Reduktion der kardialen Nachlast führt. Die Tachykardie unter steigender Dopexamingabe ist zum einen die Folge einer  $\beta_1$ -Stimulation durch Dopexamin und zum anderen ein reflektorischer Anstieg auf die Verminderung des MAD und des SVRI. In einem ähnlich konstruierten Schafmodell, dass die Kombination von Dopexamin und AVP untersuchte, sowie an weiteren tierexperimentellen Studien mit induzierter Endotoxämie bei Schafen bestätigten sich die Ergebnisse dieses Experimentes [159; 165]. Parallel zur Abnahme des MAD und dem Anstieg der HF führte Dopexamin auch zur Steigerung des CI. Bereits ab einer Dopexamindosierung von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  entsprach der CI dem Wert vor der Terlipressingabe. Eine Studie mit experimentell induzierter Sepsis bei Ratten konnte ebenfalls einen signifikanten Anstieg des CI, einen Abfall des MAD und einen Anstieg der HF feststellen [137]. Die Veränderungen traten bei einer kontinuierlichen Dopexamingabe von 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  auf. Diese Ergebnisse werden durch klinische Studien

bestätigt. Kiefer et al. untersuchten an 12 Patienten, die sich in einem hyperdynamen septischen Schock befanden unter anderem die Effekte von Dopexamin auf den CI und den  $DO_2$  [71]. Sie zeigten, dass Dopexamin sowohl zur Steigerung des CI als auch des  $DO_2$  führte. Blunt et al. untersuchten die Dopexaminwirkung bei 40 Patienten, die die Kriterien des SIRS erfüllten, hinsichtlich der Veränderungen der kardiovaskulären Funktion und des  $DO_2I$  im Vergleich mit einer Prostazyklingabe [18]. Dopexamin verabreichten sie in einer Dosierung von 1,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . So verbesserte sich der  $DO_2I$  signifikant und es kam zum signifikanten Anstieg der HF, während der MAD allerdings unverändert blieb. Die Wirkung von Dopexamin auf die  $DO_2I$  wird in Kapitel 4.4.3 (Auswirkungen auf den globalen Sauerstofftransport) ausführlich diskutiert. An dieser Stelle sei zumindest gesagt, dass in dem vorliegenden Experiment die Dopexamingabe zu einer Steigerung des  $DO_2I$  auf die Werte vor der Terlipressingabe führte, allerdings wurde das statistische Signifikanzniveau nicht erreicht.

Der SVRI war mit steigender Dopexamingabe signifikant niedriger als unter alleiniger Terlipressingabe und lässt sich auf die Stimulation dopaminerger und  $\beta_2$ - Rezeptoren zurückführen. In anderen tierexperimentellen und klinischen Arbeiten wurde dieser Effekt ebenfalls beobachtet [142; 159; 71; 165].

Insgesamt muss die Dopexaminwirkung auf die systemische Hämodynamik kritisch betrachtet werden, da Dopexamin einerseits den CI anhob und damit die Organperfusion verbesserte, allerdings die Abnahme des MAD und des SVRI bereits in niedriger Dopexamindosierung zum Abfall des Perfusionsdruckes führt und die gesteigerte HF einen vermehren myokardialen  $VO_2$  verursacht.



#### **4.4.2 Auswirkungen auf die pulmonale Hämodynamik**

Vor dem Hintergrund der Terlipressin- induzierten Wirkungen auf die pulmonale Hämodynamik, sollten die Auswirkungen von Dopexamin nicht nur auf die systemische, sondern auch auf die pulmonale Hämodynamik betrachtet werden, da es durch die pulmonalvasodilatorischen Eigenschaften von Dopexamin potenziell zur Reduktion der pulmonalen Hypertonie kommen könnte [140; 159]. Die Dopexamingruppe zeigte ab einer Dopexamindosierung von 5 µg/kg/min einen signifikant niedrigeren MPAP als in der Kontrollgruppe und der MPAP fiel bei steigender Dopexamindosierung weiter ab, während in der Kontrollgruppe der MPAP sukzessive anstieg. Eine vergleichbare Entwicklung lag auch beim PVRI vor, nur dass der Unterschied zwischen Dopexamin- und Kontrollgruppe erst bei einer Dosierung des Dopexamin von 10 µg/kg/min eine statistische Signifikanz aufwies. Diese Wirkungen sind deshalb wichtig, weil es im septischen Krankheitsbild durch LPS- und Thromboxanausschüttung [143] zur pulmonalen Hypertonie mit vermehrter rechtsventrikulärer Belastung kommt [79]. Zu ähnlichen Schlüssen kamen auch Waurick et al. [159]. Sie verglichen an einem endotoxämischen Schafmodell eine kombinierte Gabe von Dopexamin und L-Nitro-Arginin-Methylester gegenüber einer jeweils alleinigen Gabe der beiden Studienmedikamente und stellten fest, dass Dopexamin in der Endotoxämie eine L-Nitro-Arginin-Methylester bedingte Steigerung des PVRI antagonisierte. Weitere tierexperimentelle Arbeiten belegen ebenfalls, dass Dopexamin den MPAP senkt [165]. McCormack et al. schlossen aus ihren Untersuchungen, dass Dopexamin über  $\beta_2$ - Rezeptoren zur pulmonalen Vasodilatation führt [96]. Zu ihren Ergebnissen kamen sie durch Untersuchungen an Ratten, die nach Induktion einer hypoxischen Vasokonstriktion Dopexamin verabreicht bekamen. Trotz

der Tatsache, dass es Unterschiede in der Physiologie von Ratten und Schafen gibt, kann man die pharmakokinetische Wirkung von Dopexamin als Erklärung für den gesenkten pulmonalen Hypertonus ansehen. In einer klinischen Studie an 40 Patienten, die die Kriterien des SIRS erfüllten, bestätigten sich die Ergebnisse. Die Autoren zeigten, dass der PVRI durch die Dopexamingabe signifikant sank im Vergleich zu einer Prostazyklingabe [18].

Man kann zusammenfassend sagen, dass Dopexamin bereits in niedriger Dosierung die pulmonale Hämodynamik verbessert und den Terlipressin- bedingten pulmonalen Hypertonus senkt.

#### **4.4.3 Auswirkungen auf den globalen Sauerstofftransport**

Wie schon zuvor in Kapitel 4.3.3 beschrieben ist es in der Therapie der Sepsis neben dem Aufrechterhalten eines adäquaten Perfusionsdruck von essenzieller Bedeutung die Sauerstoffversorgung der Organe zu gewährleisten und Störungen auf Ebene der Mikrozirkulation zu vermeiden bzw. diese zu therapieren. Ein ungenügender Blutfluss zu den Organen des Gastrointestinaltraktes, insbesondere des Darms, kann zu Dysfunktionen der Mukosa führen. Dadurch kann es zu einer Translokation von Bakterien ins Blutssystem kommen. Hierdurch wird die Entzündungsreaktion weiter gefördert und es kann zum MOV kommen [108; 128; 169; 148]. Deshalb müssen Therapien entwickelt werden, die den mikrozirkulatorischen Blutfluss verbessern. Zeitgleich bedarf es aber auch eines Monitoringverfahrens, das den Erfolg der Therapie kontrolliert. In der vorliegenden Studie wurde die Mikrozirkulation nicht direkt untersucht, sondern es wurden nur indirekte Parameter der Mikrozirkulation und Organoxygenierung, wie z.B. der Plasmalaktatspiegel erhoben. Laktat ist das

Endprodukt der anaeroben Glykolyse und fällt im Rahmen einer unzureichenden Gewebeoxygenierung vermehrt an, da es nicht mehr zur weiteren Verstoffwechslung in den Zitratzyklus eingebaut werden kann. Anhand der Abbildung 20 (Plasmalaktatkonzentration) erkennt man, dass es nach Dopexamingabe zur vermehrten Laktatfreisetzung kam. Ein solches Ergebnis ist in anderen tierexperimentellen Studien ebenfalls festgestellt worden [165]. An dieser Stelle muss allerdings die Frage beantwortet werden, ob der angestiegene Plasmalaktatspiegel wirklich nur ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot widerspiegelte [65; 72]. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre z. B. ein Laktatanstieg aufgrund einer  $\beta_2$ -Rezeptoraktivierung durch Dopexamin [141]. So steigt Laktat beispielsweise auch bei gesunden Probanden infolge Adrenalininjektionen an, ohne dass es Zeichen einer Sauerstoffminderversorgung gibt [140; 141; 59]. Als weitere Ursache kommt eine Terlipressin- induzierte mikroregionale Azidose in Frage. Da Terlipressin zur postkapillären Vasokonstriktion führt, kann der Plasmalaktatanstieg maskiert werden, welcher erst wieder durch die dopexaminbedingte Vasodilatation und die dann verbesserte Perfusion demaskiert wird. In diesem Fall wäre der Laktatanstieg eher ein positives Zeichen. Außerdem kann es während einer Sepsis zu einem verminderten Abbau des anfallenden Laktats in Leber, Nieren und Skelettmuskulatur kommen, was ebenfalls zu einem Laktatanstieg beitragen kann [88]. Zusätzlich kann die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase, die die Oxidation des Pyruvats zu Acetyl-CoA fördert und damit für die Einschleusung in den Zitratzyklus mitverantwortlich ist, gehemmt sein [48] und so zu einem vermehrten Pyruvatanstieg mit konsekutiv vermehrten Umbau zu Laktat führen. Da das Verhältnis von Pyruvat zu Laktat 10:1 beträgt, kann ein vermehrter Pyruvatanfall, der durch eine gesteigerte Pyruvatproduktion als Folge einer

gesteigerten Glykolyse in der Sepsis [55] auftritt, zur erhöhten Plasmalaktatkonzentration führen [162]. Welcher Mechanismus in der vorliegenden Untersuchung zum Anstieg der Laktatkonzentration geführt hat, bleibt unklar. Es darf in diesem Zusammenhang allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass ein erhöhter Plasmalaktatspiegel einen hohen prädiktiven Wert bezüglich der Mortalität besitzt [67]. Rivers et al. konnten nachweisen, dass sich eine  $SvO_2$ , die sich innerhalb physiologischer Werte befindet, positiv auf das Überleben von Patienten auswirkt [126]. In der vorliegenden Untersuchung kam es zu keiner Verschlechterung der  $SvO_2$  unter Dopexamingabe im Vergleich zur alleinigen Terlipressingabe. Allerdings ist tierexperimentell für die Kombination von AVP mit Dopexamin nachgewiesen worden, dass Dopexamin eine reduzierte  $SvO_2$  nach AVP-Gabe wieder steigerte [165]. In der vorliegenden Studie wurden der CI und der  $DO_2I$  durch die Dopexamingabe verbessert. Eine Verschlechterung der Gewebeoxygenierung als alleinige Ursache für den Laktatanstieg ist somit eher unwahrscheinlich. Da allerdings die Mikrozirkulation nicht direkt untersucht wurde, können anhand der vorliegenden Daten keine definitiven Aussagen über die Wirkung der Dopexamingabe auf die Mikrozirkulation getroffen werden. In der Literatur gibt es allerdings Hinweise auf einen positiven Einfluss von Dopexamin. Bei gesunden Hasen, denen ein kardio-pulmonaler Bypass angelegt wurde, zeigte sich, dass Dopexamin die jejunale und ileale Mikrozirkulation verbesserte, die durch den Bypass zuvor verschlechtert worden war [11]. An endotoxämischen Ratten kam es nach Dopexamingabe zu einem gesteigerten portalvenösen Blutfluss, der größtenteils aus dem mesenterialen Blutfluss gespeist wird. Die Autoren folgerten, dass Dopexamin auch den mesenterialen Blutfluss steigern muss [137]. Die Hypothese wird von der Arbeitsgruppe um Birnbaum et al. bestätigt [17]. Sie zeigten an

endotoxämischen Ratten, dass eine Dopexamininfusion von 0,5 µg/kg/min im Vergleich zu einer unbehandelten endotoxämischen und einer gesunden Kontrollgruppe zum gesteigerten intestinalen Blutfluss führte, welchen sie dopplersonographisch nachwies. Eine Bestätigung der tierexperimentell erzielten Ergebnisse erfolgte auch in einer klinischen Studie, in der eine verbesserte Oxygenierung des Splanchnikusgebietes bei septischen Patienten nach Dopexamingabe festgestellt wurde [142]. In einer weiteren klinischen Untersuchung an 12 septischen Patienten versuchten Kiefer et al. die Ursache des gesteigerten Blutflusses in der Mikrozirkulation sowie die Rolle von Dopexamin zu klären. Sie konnten einen gesteigerten CI nach Dopexamingabe sowie einen erhöhten Blutfluss im Splanchnikusgebiet feststellen. Allerdings war der prozentuale Anteil der Blutflusssteigerung im Splanchnikusgebiet deutlich geringer als der prozentuale Anstieg des CI. Sie schlossen daraus, dass Dopexamin keinen direkten Einfluss auf die Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes hat, sondern eine Blutflusssteigerung in diesem Organsystem nur die Folge der globalen Blutflusssteigerung ist [71]. Sie sahen sich in ihren Ergebnissen bestätigt, da Cain et al. einige Jahre zuvor zu identischen Ergebnissen in ihrer tierexperimentellen Arbeit an endotoxämischen Hunden gekommen waren [28].

Diesen Arbeiten widerspricht jedoch die Studie von Hildebrand et al., die an einem endotoxämischen Schweinmodell durchgeführt wurde, und den CI sowie den Blutfluss in den Mesenterialgefäßen und der Mikrozirkulation vor und nach Dopexamingabe in der Endotoxämie untersuchte. Die Autoren beobachteten unter Dopexamingabe zwar einen gesteigerten CI, allerdings kam es zu keiner Steigerung des mikrozirkulatorischen Blutflusses, sondern lediglich zu einer Steigerung der Perfusion der Mesenterialgefäße

[61]. Eine Erklärung, warum Dopexamin den mikrozirkulatorischen Blutfluss im Splanchnikusgebiet unbeeinflusst ließ, blieben die Autoren jedoch schuldig.

Der Großteil der zitierten Studien beschrieb an unterschiedlichen Tiermodellen mit verschiedenen Dopexamindosierungen einen positiven Einfluss von Dopexamin auf die Mikrozirkulation und damit auch auf den Sauerstofftransport. Aufgrund der uneinheitlichen Daten in der vorliegenden Arbeit bezüglich des Sauerstofftransports (Anstieg des  $DO_2I$ ), der Makrohämodynamik (Abfall des MAD, Anstieg des CI und der HF) und des Laktatanstiegs kann keine definitive Aussage über die Auswirkungen von Dopexamin auf den Sauerstofftransport getroffen werden.

## **5 Limitierungen der Studie**

Die Studie wurde an einem tierexperimentellen Modell durchgeführt, das international etabliert ist [150; 147; 165; 95]. Die aufgetretene hypotone, hyperdynamische Kreislaufsituation und die Beeinträchtigung des Sauerstofftransports entsprechen denen bei septischen Patienten [126; 158]. Allerdings ist die direkte Übertragung der Ergebnisse tierexperimenteller Studien auf den Menschen naturgemäß nur eingeschränkt möglich.

Das Studienkollektiv war selektioniert, da es sich um gesunde, weibliche Schafe einer Rasse mit vergleichbarem Gewicht und Alter handelte. Im klinischen Alltag unterscheiden sich die Patienten dagegen nicht nur hinsichtlich Alter und Gewicht, sondern es bestehen zumeist auch diverse, teilweise schwere Begleiterkrankungen. Das Outcome der Sepsistherapie oder aber pathophysiologische Veränderungen in der Sepsistherapie unterscheiden sich somit von diesem Schafmodell.

In der vorliegenden Studie wurde aus ethischen Gründen auf die Untersuchung einer unbehandelten Kontrollgruppe verzichtet. Stattdessen wurden die Veränderungen im Vergleich zur Ausgangsmessung im gesunden Tier beurteilt.

Bei der Auswertung der Studie wurden verschiedene Parameter mit Hilfe anderer Variablen berechnet. Diese Methodik ist aufgrund der Abhängigkeit einzelner Parameter der direkten Messung unterlegen [4]. Die angewendeten Berechnungsformeln stellen jedoch ein Standardverfahren dar.

## **6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Als alternativer Vasopressor zu Katecholaminen führte die kontinuierliche Infusion von Terlipressin zwar zur Anhebung des mittleren arteriellen Blutdruckes und des systemvaskulären Widerstandsindex, allerdings wurden sowohl der Herzindex als auch der Sauerstoffangebotsindex erniedrigt und es entwickelte sich ein pulmonalerarterieller Hypertonus. Die Kombination mit Dopexamin als Inodilatator führte zur Senkung des pulmonalerarteriellen Druckes, zur Anhebung des Herzindex sowie zu einem Trend für einen Anstieg des Sauerstoffangebotsindex. Der mittlere arterielle Blutdruck fiel bereits ab einer Dosierung von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ab. Unter steigender Dopexamindosierung von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  kam es zum signifikanten Abfall des systemvaskulären Widerstandsindex und in einer Dosierung von 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zum Anstieg der Herzfrequenz. Zudem ließ sich bei steigender Dopexamindosierung ein Anstieg der Plasmalaktatkonzentration beobachten. Somit hob Dopexamin zwar die Terlipressin induzierten Nebenwirkungen teilweise auf, allerdings traten mit steigender Dopexamindosierung weitere unerwünschte Nebenwirkungen auf, die seinen routinemäßigen Einsatz als Inodilatator in Kombination mit einem Vasopressor in der Therapie des septischen Schocks

limitieren. Die aktuellen Leitlinien zur Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks empfehlen Dobutamin als Inodilatator der ersten Wahl [125]. Die Kombination von Dobutamin und Terlipressin zeigte in experimentellen [25] und klinischen [104] Untersuchungen bereits vielversprechende Effekte. Basierend auf den vorliegenden Daten scheint Dopexamin zur Sepsistherapie in Kombination mit Terlipressin nicht geeignet zu sein.



## 7 **Literaturverzeichnis**

- 1 Ahmed AJ, Kruse JA, et al. (1991) Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med* 19: 1520-5.
- 2 Amenta F, Ricci A, et al. (1991) Anatomical localization of the binding and functional characterization of responses to dopexamine hydrochloride in the rat mesenteric vasculature. *Pharmacology* 42: 211-22.
- 3 Angus DC, Linde-Zwirble WT, et al. (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29: 1303-10.
- 4 Archie JP, Jr. (1981) Mathematic coupling of data: a common source of error. *Ann Surg* 193: 296-303.
- 5 Asfar P, Hauser B, et al. (2005) Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med* 33: 373-80.
- 6 Asfar P, Pierrot M, et al. (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31: 215-20.
- 7 Astiz ME and Rackow EC (1998) Septic shock. *Lancet* 351: 1501-5.
- 8 Bangash MN, Patel NS, et al. Dopexamine can attenuate the inflammatory response and protect against organ injury in the absence of significant effects on hemodynamics or regional microvascular flow. *Crit Care* 17: R57.
- 9 Barrett LK, Singer M, et al. (2007) Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 35: 33-40.

- 10 Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW, et al. (1991) Polymorphonuclear neutrophil contribution to induced tolerance to bacterial lipopolysaccharide. *Circ Res* 69: 1196-206.
- 11 Bastien O, Piriou V, et al. (1999) Effects of dopexamine on blood flow in multiple splanchnic sites measured by laser Doppler velocimetry in rabbits undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 82: 104-9.
- 12 Bauer M, Brunkhorst F, et al. (2006) Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. *Anaesthesist* 55: 835-45.
- 13 Beck G, Hanusch C, et al. (2005) Effects of dopamine on cellular and humoral immune responses in septic patients. *Anaesthesist* 54: 1012-20.
- 14 Bellomo R, Chapman M, et al. (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356: 2139-43.
- 15 Bernadich C, Bandi JC, et al. (1998) Effects of F-180, a new selective vasoconstrictor peptide, compared with terlipressin and vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics in a rat model of portal hypertension. *Hepatology* 27: 351-6.
- 16 Bersten AD and Holt AW (1995) Vasoactive drugs and the importance of renal perfusion pressure. *New Horiz* 3: 650-61.
- 17 Birnbaum J, Klotz E, et al. (2006) Effects of dopexamine on the intestinal microvascular blood flow and leukocyte activation in a sepsis model in rats. *Crit Care* 10: R117.

- 18 Blunt M, Young P, et al. (1999) A comparison of the effects of dopexamine and prostacyclin in systemic inflammatory response syndrome. *Anaesthesia* 54: 313-9.
- 19 Bochud PY and Calandra T (2003) Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Bmj* 326: 262-6.
- 20 Boillot A, Massol J, et al. (1997) Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxin shock: reversal by an anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med* 25: 504-11.
- 21 Bone HG, Sielenkamper A, et al. (1999) [Oxygen delivery in sepsis. After 10 years more questions than answers]. *Anaesthesist* 48: 63-79.
- 22 Bone RC (1991) A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. *Jama* 266: 1686-91.
- 23 Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24: 1125-8.
- 24 Bone RC, Balk RA, et al. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-55.
- 25 Broking K, Lange M, et al. (2008) Employing dobutamine as a useful agent to reverse the terlipressin-linked impairments in cardiopulmonary hemodynamics and global oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Shock* 29: 71-7.
- 26 Buwalda M and Ince C (2002) Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 28: 1208-17.

- 27 Cain SM (1983) Peripheral oxygen uptake and delivery in health and disease. *Clin Chest Med* 4: 139-48.
- 28 Cain SM and Curtis SE (1992) Systemic and regional oxygen uptake and lactate flux in endotoxic dogs resuscitated with dextran and dopexamine or dextran alone. *Circ Shock* 38: 173-81.
- 29 Carrico CJ, Meakins JL, et al. (1986) Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 121: 196-208.
- 30 Channick RN, Sitbon O, et al. (2004) Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 62S-67S.
- 31 Chappell D, Westphal M, et al. (2009) The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 155-62.
- 32 Chernow B and Roth BL (1986) Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ Shock* 18: 141-55.
- 33 Costa EL, Schettino IA, et al. (2006) The lung in sepsis: guilty or innocent? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6: 213-6.
- 34 Cunnion RE and Parrillo JE (1989) Myocardial dysfunction in sepsis. Recent insights. *Chest* 95: 941-5.
- 35 Cunnion RE, Schaer GL, et al. (1986) The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 73: 637-44.
- 36 Danek SJ, Lynch JP, et al. (1980) The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 122: 387-95.

- 37 Dellinger RP, Carlet JM, et al. (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858-73.
- 38 Dunser MW, Mayr AJ, et al. (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107: 2313-9.
- 39 Ellrodt AG, Riedinger MS, et al. (1985) Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 110: 402-9.
- 40 Engel C, Brunkhorst FM, et al. (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine* 33: 606-618.
- 41 Ertmer C, Morelli A, et al. (2006) Dobutamine reverses the vasopressin-associated impairment in cardiac index and systemic oxygen supply in ovine endotoxemia. *Crit Care* 10: R144.
- 42 Ertmer C, Morelli A, et al. (2007) Exogenous adrenomedullin prevents and reverses hypodynamic circulation and pulmonary hypertension in ovine endotoxaemia. *Br J Anaesth* 99: 830-6.
- 43 Escorsell A, Bandi JC, et al. (1997) Time profile of the haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension. *J Hepatol* 26: 621-7.
- 44 Evora PR, Pearson PJ, et al. (2003) Effect of arginine vasopressin on the canine epicardial coronary artery: experiments on V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Arq Bras Cardiol* 80: 483-94.
- 45 Evora PR, Pearson PJ, et al. (1993) Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 103: 1241-5.

- 46 Ferrer R, Artigas A, et al. (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 861-6.
- 47 Finfer S, Chittock DR, et al. (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-97.
- 48 Fink M (1997) Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 110: 87-95.
- 49 Fink MP, Fiallo V, et al. (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.
- 50 Forsling ML, Aziz LA, et al. (1980) Conversion of triglycylvasopressin to lysine-vasopressin in man. *J Endocrinol* 85: 237-44.
- 51 Forst H (1997) [Maximizing O<sub>2</sub>-transport in critical illness. A rational therapeutic concept?]. *Anaesthesist* 46: 46-52.
- 52 Giusti-Paiva A, De Castro M, et al. (2002) Inducible nitric oxide synthase pathway in the central nervous system and vasopressin release during experimental septic shock. *Crit Care Med* 30: 1306-10.
- 53 Goldberg LI and Bass AS (1988) Relative significance of dopamine receptors, beta adrenoceptors and norepinephrine uptake inhibition in the cardiovascular actions of dopexamine hydrochloride. *Am J Cardiol* 62: 37C-40C.
- 54 Goldfarb RD, Nightingale LM, et al. (1986) Left ventricular function during lethal and sublethal endotoxemia in swine. *Am J Physiol* 251: H364-73.

- 55 Gore DC, Jahoor F, et al. (1996) Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224: 97-102.
- 56 Grocott-Mason RM and Shah AM (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24: 286-95.
- 57 Groeneveld AB, Bronsveld W, et al. (1986) Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 99: 140-53.
- 58 Gunnett CA, Chu Y, et al. (1998) Vascular effects of LPS in mice deficient in expression of the gene for inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 275: H416-21.
- 59 Gutierrez G and Wulf ME (1996) Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 22: 6-16.
- 60 Hauber HP and Zabel P (2009) [Pathophysiology and pathogens of sepsis]. *Internist (Berl)* 50: 779-80, 782-4, 786-7.
- 61 Hildebrand LB, Krejci V, et al. (2004) Effects of dopamine, dobutamine, and dexmedetomidine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. *Anesthesiology* 100: 1188-97.
- 62 Hobbs AJ, Higgs A, et al. (1999) Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39: 191-220.
- 63 Holmes CL, Landry DW, et al. (2003) Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care* 7: 427-34.
- 64 Holmes CL, Walley KR, et al. (2001) The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 27: 1416-21.

- 65 Hunt TK (1997) Excess pyruvate and lactate production occurs in sepsis and is not caused by anaerobic glycolysis. *Ann Surg* 226: 108-9.
- 66 Ince C and Sinaasappel M (1999) Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 27: 1369-77.
- 67 Joynt GM, Lipman J, et al. (1997) Gastric intramucosal pH and blood lactate in severe sepsis. *Anaesthesia* 52: 726-32.
- 68 Kandel G and Aberman A (1983) Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med* 143: 1400-2.
- 69 Kanoore Edul VS, Dubin A, et al. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock. *Semin Respir Crit Care Med* 32: 558-68.
- 70 Kaufmann JE, Iezzi M, et al. (2003) Desmopressin (DDAVP) induces NO production in human endothelial cells via V2 receptor- and cAMP-mediated signaling. *J Thromb Haemost* 1: 821-8.
- 71 Kiefer P, Tugtekin I, et al. (2000) Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 775-9.
- 72 Kirschenbaum LA, Astiz ME, et al. (1998) Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. *Lancet* 352: 921-2.
- 73 Knepper MA and Inoue T (1997) Regulation of aquaporin-2 water channel trafficking by vasopressin. *Curr Opin Cell Biol* 9: 560-4.
- 74 Koperna T and Schulz F (2000) Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 24: 32-7.



- 75 Kumar A, Roberts D, et al. (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34: 1589-96.
- 76 Lam C, Tyml K, et al. (1994) Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 94: 2077-83.
- 77 Landry DW, Levin HR, et al. (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95: 1122-5.
- 78 Landry DW and Oliver JA (1992) The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89: 2071-4.
- 79 Landry DW and Oliver JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345: 588-95.
- 80 Lang CH, Bagby GJ, et al. (1984) Cardiac output and redistribution of organ blood flow in hypermetabolic sepsis. *Am J Physiol* 246: R331-7.
- 81 Lange M, Ertmer C, et al. Effects of two different dosing regimens of terlipressin on organ functions in ovine endotoxemia. *Inflamm Res* 60: 429-37.
- 82 Lange M, Ertmer C, et al. (2008) Vasopressin vs. terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. *Intensive Care Medicine* 34: 821-832.
- 83 Lange M, Morelli A, et al. (2007) Continuous versus bolus infusion of terlipressin in ovine endotoxemia. *Shock* 28: 623-9.
- 84 Laszlo FA, Laszlo F, Jr., et al. (1991) Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev* 43: 73-108.

- 85 Leather HA, Segers P, et al. (2002) Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. Crit Care Med 30: 2548-52.
- 86 Lenhartz HDsEH, Wien. (1903). Die septischen Erkrankungen.
- 87 Leone M, Albanese J, et al. (2004) Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. Shock 22: 314-9.
- 88 Levraut J, Ciebiera JP, et al. (1998) Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Care Med 157: 1021-6.
- 89 Li L, Galligan JJ, et al. (2003) Vasopressin induces vascular superoxide via endothelin-1 in mineralocorticoid hypertension. Hypertension 41: 663-8.
- 90 Liu S, Adcock IM, et al. (1993) Lipopolysaccharide treatment in vivo induces widespread tissue expression of inducible nitric oxide synthase mRNA. Biochem Biophys Res Commun 196: 1208-13.
- 91 Marshall JC, Christou NV, et al. (1993) The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. Ann Surg 218: 111-9.
- 92 Martikainen TJ, Tenhunen JJ, et al. (2003) The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. Anesth Analg 97: 1756-63.
- 93 Martin CM, Yaghi A, et al. (1993) Differential impairment of vascular reactivity of small pulmonary and systemic arteries in hyperdynamic sepsis. Am Rev Respir Dis 148: 164-72.
- 94 Martin GS, Mannino DM, et al. (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 348: 1546-54.

- 95 Maybauer DM, Maybauer MO, et al. (2006) Effects of severe smoke inhalation injury and septic shock on global hemodynamics and microvascular blood flow in sheep. *Shock* 26: 489-95.
- 96 McCormack DG, Barnes PJ, et al. (1990) Effects of dopexamine hydrochloride on hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rat lung. *Crit Care Med* 18: 520-3.
- 97 Medel J, Boccard G, et al. (2001) Terlipressin for treating intraoperative hypotension: can it unmask myocardial ischemia? *Anesth Analg* 93: 53-5, TOC.
- 98 Mitchell PD, Smith GW, et al. (1987) Inhibition of Uptake1 by dopexamine hydrochloride in vitro. *Br J Pharmacol* 92: 265-70.
- 99 Moerer O, Plock E, et al. (2007) A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 11: R69.
- 100 Moerer O and Quintel M (2009) Sepsis in adult patients - definitions, epidemiology and economic aspects. *Internist* 50: 788-+.
- 101 Mohsenifar Z, Goldbach P, et al. (1983) Relationship between O<sub>2</sub> delivery and O<sub>2</sub> consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 84: 267-71.
- 102 Moller S, Hansen EF, et al. (2000) Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients. *Liver* 20: 51-9.
- 103 Moncada S and Higgs EA (2006) The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 147 Suppl 1: S193-201.
- 104 Morelli A, Ertmer C, et al. (2008) Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 100: 494-503.

- 105 Morelli A, Ertmer C, et al. (2009) Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 13: R130.
- 106 Morelli A, Rocco M, et al. (2004) Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30: 597-604.
- 107 Nakazawa H, Noda H, et al. (1993) Pulmonary transvascular fluid flux and cardiovascular function in sheep with chronic sepsis. *J Appl Physiol* 75: 2521-8.
- 108 Navaratnam RL, Morris SE, et al. (1990) Endotoxin (LPS) increases mesenteric vascular resistance (MVR) and bacterial translocation (BT). *J Trauma* 30: 1104-13; discussion 1113-5.
- 109 Nelson DP, Beyer C, et al. (1987) Pathological supply dependence of O<sub>2</sub> uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 63: 1487-92.
- 110 O'Brien A, Clapp L, et al. (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359: 1209-10.
- 111 Oberti F, Veal N, et al. (1998) Hemodynamic effects of terlipressin and octreotide administration alone or in combination in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 29: 103-11.
- 112 Ouattara A, Landi M, et al. (2005) Comparative cardiac effects of terlipressin, vasopressin, and norepinephrine on an isolated perfused rabbit heart. *Anesthesiology* 102: 85-92.
- 113 Parker MM, Shelhamer JH, et al. (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100: 483-90.

- 114 Parrillo JE (1993) Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock. *New England Journal of Medicine* 328: 1471-1477.
- 115 Parrillo JE, Burch C, et al. (1985) A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 76: 1539-53.
- 116 Patel BM, Chittock DR, et al. (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96: 576-82.
- 117 Pesaturo AB, Jennings HR, et al. (2006) Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 40: 2170-7.
- 118 Pittet JF, Pastor CM, et al. (2000) Spontaneous high systemic oxygen delivery increases survival rate in awake sheep during sustained endotoxemia. *Crit Care Med* 28: 496-503.
- 119 Pollard V, Prough DS, et al. (1997) Cerebral blood flow during experimental endotoxemia in volunteers. *Crit Care Med* 25: 1700-6.
- 120 Pulletz S, Lehmann C, et al. (2000) Influence of heparin and hirudin on endothelial binding of antithrombin in experimental thrombinemia. *Crit Care Med* 28: 2881-6.
- 121 Ragaller M, Theilen H, et al. (2007) [Therapeutic options to improve the microcirculation in sepsis and septic shock]. *Hamostaseologie* 27: 59-63.
- 122 Redl H, Bahrami S, et al. (1993) Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Immunobiology* 187: 330-45.

- 123 Rehberg S, Ertmer C, et al. (2009) Role of arginine vasopressin and terlipressin as first-line vasopressor agents in fulminant ovine septic shock. *Intensive Care Med* 35: 1286-96.
- 124 Reinhart K, Brunkhorst F, et al. (2006) [Diagnosis and therapy of sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Internist (Berl)* 47: 356, 358-60, 362-8, passim.
- 125 Reinhart K, Brunkhorst FM, et al. (2010) Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 8: Doc14.
- 126 Rivers E, Nguyen B, et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-77.
- 127 Rubulotta FM, Ramsay G, et al. (2009) An international survey: Public awareness and perception of sepsis. *Critical Care Medicine* 37: 167-170.
- 128 Ruokonen E, Takala J, et al. (1993) Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 21: 1296-303.
- 129 Russell JA, Ronco JJ, et al. (1990) Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in nonsurvivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 141: 659-65.
- 130 Russell JA, Walley KR, et al. (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 877-87.

- 131 Ryckwaert F, Virsolvy A, et al. (2009) Terlipressin, a provasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: consequences on heart perfusion and performance. *Crit Care Med* 37: 876-81.
- 132 Sack FU, Reidenbach B, et al. (2002) Dopexamine attenuates microvascular perfusion injury of the small bowel in pigs induced by extracorporeal circulation. *Br J Anaesth* 88: 841-7.
- 133 Salvemini D, Korb R, et al. (1990) Immediate release of a nitric oxide-like factor from bovine aortic endothelial cells by *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 2593-7.
- 134 Scharte M, Meyer J, et al. (2001) Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 29: 1756-60.
- 135 Schmid A, Burchardi H, et al. (2002) Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econ* 3: 77-82.
- 136 Schottmüller H (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandl. dt. Kongress Inn. Med.* 31:257-280.
- 137 Secchi A, Ortanderl JM, et al. (2001) Effects of dobutamine and dopexamine on hepatic micro- and macrocirculation during experimental endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *Crit Care Med* 29: 597-600.
- 138 Sharshar T, Carlier R, et al. (2002) Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 30: 497-500.
- 139 Silance PG, Simon C, et al. (1994) The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 105: 1190-7.

- 140 Smith GW, Hall JC, et al. (1987) The cardiovascular actions of dopexamine hydrochloride, an agonist at dopamine receptors and beta 2-adrenoceptors in the dog. *J Pharm Pharmacol* 39: 636-41.
- 141 Smith GW and O'Connor SE (1988) An introduction to the pharmacologic properties of Dopacard (dopexamine hydrochloride). *Am J Cardiol* 62: 9C-17C.
- 142 Smithies M, Yee TH, et al. (1994) Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dopexamine. *Crit Care Med* 22: 789-95.
- 143 Snapper JR, Thabes JS, et al. (1998) Role of endothelin in endotoxin-induced sustained pulmonary hypertension in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 81-8.
- 144 Sprung CL, Annane D, et al. (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 111-24.
- 145 Suffredini AF, Fromm RE, et al. (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321: 280-7.
- 146 Suffredini AF, Shelhamer JH, et al. (1992) Pulmonary and oxygen transport effects of intravenously administered endotoxin in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 145: 1398-403.
- 147 Sun Q, Dimopoulos G, et al. (2003) Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 481-6.
- 148 Takala J (1995) Splanchnic blood flow and multiple organ failure. *Br J Hosp Med* 54: 485-7.
- 149 Tighe D, Moss R, et al. (1995) Goal-directed therapy with dopexamine, dobutamine, and volume expansion: effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med* 23: 1997-2007.



- 150 Traber DL (2000) Animal models: the sheep. *Crit Care Med* 28: 591-2.
- 151 Traber DL, Redl H, et al. (1988) Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 254: H833-9.
- 152 Undesser KP, Hasser EM, et al. (1985) Interactions of vasopressin with the area postrema in arterial baroreflex function in conscious rabbits. *Circ Res* 56: 410-7.
- 153 van den Berghe G, Wouters P, et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-67.
- 154 Villanueva C, Planella M, et al. (2005) Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol* 100: 624-30.
- 155 Vincent JL (2003) The International Sepsis Forum's frontiers in sepsis: High cardiac output should be maintained in severe sepsis. *Crit Care* 7: 276-8.
- 156 Vincent JL, Zhang H, et al. (2000) Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1781-5.
- 157 Volk T and Kox WJ (2000) Endothelium function in sepsis. *Inflamm Res* 49: 185-98.
- 158 Warren BL, Eid A, et al. (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Jama* 286: 1869-78.
- 159 Waurick R, Bone HG, et al. (1997) Haemodynamic effects of dopexamine and nitric oxide synthase inhibition in healthy and endotoxaemic sheep. *Eur J Pharmacol* 333: 181-6.
- 160 Wei XQ, Charles IG, et al. (1995) Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature* 375: 408-11.

- 161 Weigand MA, Bardenheuer HJ, et al. (2003) [Clinical management of patients with sepsis]. *Anaesthesist* 52: 3-22.
- 162 Weil MH and Afifi AA (1970) Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 41: 989-1001.
- 163 Westphal M, Freise H, et al. (2004) Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 32: 194-200.
- 164 Westphal M, Rehberg S, et al. (2009) Terlipressin--more than just a prodrug of lysine vasopressin? *Crit Care Med* 37: 1135-6.
- 165 Westphal M, Sielenkamper AW, et al. (2004) Dopexamine reverses the vasopressin-associated impairment in tissue oxygen supply but decreases systemic blood pressure in ovine endotoxemia. *Anesth Analg* 99: 878-85, table of contents.
- 166 Westphal M, Stubbe H, et al. (2003) Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 31: 1502-8.
- 167 Westphal M, Stubbe H, et al. (2003) Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 29: 301-8.
- 168 Westphal M and Traber DL (2005) Low-dose terlipressin for hemodynamic support in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: art for (he)art's sake or state of the art? *Crit Care Med* 33: 455-7.
- 169 Xu D, Qi L, et al. (1993) Mechanisms of endotoxin-induced intestinal injury in a hyperdynamic model of sepsis. *J Trauma* 34: 676-82; discussion 682-3.

- 170 Zanotti-Cavazzoni SL and Hollenberg SM (2009) Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 15: 392-7.
- 171 Zerbe RL, Henry DP, et al. (1983) Vasopressin response to orthostatic hypotension. Etiologic and clinical implications. *Am J Med* 74: 265-71.

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, ohne deren Hilfe die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.- Prof. Dr.med. Dr. h.c. H. Van Aken für die Überlassung dieser Arbeit und Herrn Prof. Dr. med M. Westphal für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Ein besonderes Dankeschön spreche ich meinem Doktorvater, Herrn Priv.- Doz. Dr. med. S. Rehberg, aus, da er mir, obwohl intensiv in klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten eingebunden, jederzeit mit wertvollen Ratschlägen, Kritiken, Lösungsansätzen und außerordentlichem Engagement beistand.

Meinen beiden Arbeitskollegen, Frau Dr. med. K. Waurick und Herrn Dr. med. T. Kampmeier, möchte ich dafür danken, dass sie mir das sichere Instrumentieren der Versuchstiere beibrachten und bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse behilflich waren.

Meinem Mitdoktoranden und guten Freund, Norman Böwering, bin ich zu Dank verpflichtet, weil er mir während der Versuchsdurchführung behilflich war und ich mich beim Schreiben der Dissertation auf seinen Rat und seine Aufmunterungen verlassen konnte.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Valerie, die mich während der Promotionphase oft ermunterte, mich wieder an den Schreibtisch zu setzen, aber nicht weniger häufig auch geduldig und verständnisvoll auf gemeinsame Zeit mit mir verzichtete, damit ich weiter an der Dissertation arbeiten konnte.

Meine letzten Gedanken gehören von vollem Herzen meiner Familie und insbesondere meinen Eltern, ohne deren volle Unterstützung weder die Schulausbildung, das Studium noch diese Dissertation möglich gewesen wären.

## 9 Lebenslauf



Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

**Gegen Empfangsbekanntnis**

Frau  
 Dr. med. Katrin Bröking  
 Klinik und Poliklinik für  
 Anästhesiologie und operative  
 Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Str. 33  
 48149 Münster

Dienstgebäude:  
 Domplatz 6-7  
 48143 Münster  
 Telefon: 0251 411-0  
 Durchwahl: 411-2104  
 Telefax: 411-2115  
 Raum: C 211  
 Auskunft erteilt:  
 Herr Skoff  
 E-Mail:  
 Dez50@brms.nrw.de  
 Aktenzeichen:  
 50.0835.1.0 ( G 10/2006 )

21. Februar 2006



**Tierschutz;  
 Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren**

Ihr Antrag vom 17.01.2006

**Genehmigungsbescheid**

Sehr geehrte Frau Dr. Bröking,

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:

**„Untersuchung der Effekte einer kombinierten Gabe von Terlipressin und Dopexamin bzw. Dobutamin auf die Hämodynamik (insbesondere Herz-Zeit-Volumen, Herzfrequenz und Herzindex) und den globalen Sauerstofftransport beim endotoxämischen Schaf“**

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr  
 Dr. med. Marin Westphal  
 Klinik und Poliklinik für  
 Anästhesiologie u. op. Intensivmedizin  
 Albert-Schweitzer-Str. 33  
 48149 Münster

Herr  
 Prof. Dr. med. Hans-Georg Bone  
 Klinik und Poliklinik für  
 Anästhesiologie u. op. Intensivmedizin  
 Albert-Schweitzer-Str. 33  
 48149 Münster

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

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

Diese Genehmigung gilt bis zum **31.08.2007**.

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

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

### **Maximal 30 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 kann zurückgenommen werden, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie kann widerrufen werden, 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 Empfangsbekennnisses.**

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag  
gez. Dr. Piontkowski