

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

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Van Aken-

**Auswirkungen verschiedener
Dosierungsschemata des Vasopressin-
Analogons Terlipressin auf Organfunktionen des
chronisch instrumentierten, endotoxämischen
Schafes**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Sporkmann, Markus
aus Bottrop

2011

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

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

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Edwin Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

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

Zusammenfassung

Auswirkungen verschiedener Dosierungsschemata des Vasopressin-Analogons Terlipressin auf Organfunktionen des chronisch instrumentierten, endotoxämischen Schafes

Sporkmann, Markus

Das synthetische Vasopressin-Analogon Terlipressin (TP) gewinnt zunehmend an Beachtung in der Therapie des Katecholamin-resistenten, vasodilatatorischen septischen Schocks. Auf Grund seiner starken vasokonstriktiven Eigenschaften und langen Halbwertszeit, können Bolus-Applikationen von TP eine überschießende Zunahme des systemischen und regionalen Gefäßwiderstandes hervorrufen. Die klinische Einsetzbarkeit von TP ist daher durch seine mitunter ausgeprägte Reduzierung des Herzzeitvolumens, und damit verbunden des globalen Sauerstofftransports, limitiert. Vereinzelt deuten Berichte an, dass diese unerwünschten Effekte durch eine kontinuierliche und niedrig dosierte Infusion von TP reduziert werden können. Die Einflüsse verschiedener Applikationsformen von TP auf die Organfunktion in der Sepsis wurden bislang nicht ausreichend untersucht. In der vorgelegten Studie wird die Hypothese getestet, dass eine kontinuierliche Infusion von TP mit weniger Organdysfunktionen einhergeht, als eine intermittierende Bolus-Infusion im Sepsismodell des chronisch instrumentierten endotoxämischen Schafs.

Methoden: Insgesamt wurden 27 weibliche Schafe, nach Genehmigung des Versuchsvorhabens (G52/2005) durch die Bezirksregierung Münster (Aktenzeichen 50.0835.1.0) gemäß Tierschutzgesetz, für die hämodynamische Überwachung chronisch instrumentiert. Alle Tiere erhielten eine kontinuierliche Endotoxin-Infusion (*Salmonella typhosa*, $10 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Nach 16 Stunden der Endotoxin-Infusion wurden die überlebenden Tiere ($n=24$) in drei Gruppen randomisiert. 1) eine mit Placebo behandelte Kontrollgruppe, 2) eine kontinuierliche TP-Gruppe (2mg über 24h) oder 3) eine TP-Bolus-Gruppe (1mg alle 6 Stunden; alle Gruppen $n=8$).

Ergebnisse: Die kontinuierliche TP-Infusion führte zu einer konstanten Aufrechterhaltung des systemischen Perfusionsdruckes und war im Vergleich zur TP-Bolus-Gruppe mit verbesserten Surrogatparametern der kardialen Funktion sowie der Nieren- und Leberfunktion assoziiert. Eine reduzierte Gefäßhyperpermeabilität konnte durch einen verminderten Abfall der Plasmaproteinkonzentration in der kontinuierlichen TP-Gruppe im Vergleich zur TP-Bolus-Gruppe als auch zur mit Placebo behandelten Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Die niedrig dosierte und kontinuierliche Infusion von TP mitigierte die Beeinträchtigung wichtiger Surrogatparameter der Organfunktionen effektiver als die intermittierende Bolus-Infusion von TP. Damit könnte diese innovative Therapiestrategie eine nützliche Behandlungsoption für Patienten mit septischem Schock darstellen.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2011

Für Mareike

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Sepsis	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	3
1.1.3 Pathophysiologie	4
1.1.3.1 Phasen der Sepsis	4
1.1.3.2 Dysregulation der Immunantwort	7
1.1.3.3 Rolle des Endotoxins	8
1.1.4 Klinisches Bild	9
1.1.4.1 Kardiovaskuläres System	9
1.1.4.1.1 Störung der Mikrozirkulation	9
1.1.4.1.2 Generalisierte Vasodilatation	11
1.1.4.1.3 Störungen der Makrozirkulation	12
1.1.4.1.4 Das Herz	12
1.1.4.2 Die Niere	13
1.1.4.3 Die Leber	15
1.1.5 Therapie der Sepsis	16
1.1.5.1 Kausale Therapie	16
1.1.5.2 Supportive Therapie	17
1.1.5.3 Adjunktive Therapie	18
1.2 Rolle von Vasopressin-Analoga in der Sepsis	18
1.2.1 Arginin-Vasopressin	19
1.2.1.1 Struktur, Sekretion und Metabolismus	19
1.2.1.2 Regulation der Arginin-Vasopressin-Freisetzung	19
1.2.1.3 Rezeptorwirkung von Vasopressin	21
1.2.1.4 Klinische Wirkung von Arginin-Vasopressin	23

1.2.2	Terlipressin	24
1.2.3	Bedeutung von Vasopressin-Analoga in der Sepsistherapie	24
1.2.4	Unerwünschte Effekte von Vasopressin-Analoga in der Sepsis	25
1.3	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	27
2.	Material und Methoden	28
2.1	Allgemeine Methodik	28
2.2	Medikamente	28
2.3	Medizinische Geräte	29
2.4	Instrumentierung des Schafe	31
2.4.1	Anästhesie	31
2.4.2	Der Pulmonalarterienkatheter	31
2.4.3	Der Femoralarterienkatheter	34
2.4.4	Der transurethrale Katheter	34
2.4.5	Abschluss der Instrumentierung	35
2.5	Messverfahren	36
2.6	Versuchsprotokoll	39
2.6.1	Versuchsdurchführung	40
2.6.2	Gruppeneinteilung	41
2.7	Statistische Auswertungen	41
3.	Ergebnisse	42
3.1	Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System	42
3.1.1	Das Herz	42
3.1.2	Flüssigkeitsbilanz und Gefäßpermeabilität	43
3.2	Die Niere	43
3.3	Die Leber	44
3.4	Unspezifische Parameter der Gewebeschädigung/-hypoxie	44
3.5	Vasopressin-Plasmaspiegel	45
3.6	Histologische Analyse	45
4.	Diskussion	58
4.1	Das Modell der chronischen Endotoxinämie beim Schaf	60
4.2	Auswirkungen der Endotoxinämie auf die Organsysteme	62

4.2.1	Das Herz	62
4.2.2	Flüssigkeitsbilanz und Gefäßpermeabilität	63
4.2.3	Die Niere und die Leber	63
4.2.4	Unspezifische Parameter der Gewebeschädigung/-hypoxie	64
4.2.5	Vasopressin-Plasmaspiegel	65
4.3	Auswirkungen von den verschiedenen Dosierungsschemata von Terlipressin auf die Organsysteme	66
4.3.1	Das Herz	66
4.3.2	Flüssigkeitsbilanz und Gefäßpermeabilität	67
4.3.3	Die Niere und die Leber	68
4.3.4	Unspezifische Parameter der Gewebeschädigung/-hypoxie	69
4.3.5	Vasopressin-Plasmaspiegel	69
4.3.6	Histologische Untersuchungen	70
4.4	Limitierungen der vorliegenden Untersuchung	71
4.4.1	Verwendung eines Tiermodells	71
5.	Schlussfolgerungen	73
6.	Literaturverzeichnis	75
7.	Danksagung	85
8.	Lebenslauf	86
9.	Versuchsgenehmigung	87

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute respiratory distress syndrom
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
BE	Base-Excess
BL	Baseline
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CD	Cluster of differentiation
CDC	Center of Disease Control
cGlu	Glukose-Konzentration
cGMP	Cyklisches Guanosinmonophosphat
CHAOS	Cardiovascular shock, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction and suppression of the immune system
$\text{cHCO}_3^-_{\text{a/v}}$	Hydrogencarbonat-Konzentration
CI	Herzindex
cLac	Laktat-Konzentration
ctHb	Hämoglobin-Konzentration
CVP	Central venous pressure
DAG	1,2-Diacylglycerin
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
DO ₂	Sauerstoffangebot
EDHF	Endothelium-dependent hyperpolarization factor
ET-1	Endothelin 1
GABA	γ -Aminobuttersäure
GDP	Guanosindiphosphat

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTP	Guanosintriphosphat
Hkt	Hämatokrit
HR	Heart rate
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	Intravenös
IL	Interleukin
Indices	a=arteriell, v=venös
iNOS	Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
IP3	Inositoltriphosphat
K ⁺	Kalium
KCl	Kaliumchlorid
KOF	Körperoberfläche
Krea	Kreatinin
LBP	Lipopolysaccharid binding protein
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid
LVSWI	Left ventricular stroke work index
MAP	Mean arterial pressure
MARS	Mixed antagonistic response syndrome
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
MOFS	Multiple organ failure syndrome
MPAP	Mean pulmonary arterial pressure
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthetase
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika
O ₂	Sauerstoff
OTR	Oxytocin-Rezeptor
P2R	Purinerge P ₂ -Rezeptor
p _{a/v} CO ₂	Kohlendioxidpartialdruck

$p_{a/v}O_2$	Sauerstoffpartialdruck
PAF	Plättchen-aggregierender Faktor
PAK	Pulmonalarterienkatheter
p_aO_2	arterieller O_2 -Partialdruck
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
$pH_{a/v}$	Potentia hydrogenii
PIP2	Phosphatidylinositolbiphosphat
PIRO	Predisposing condition, infection, host response, organ dysfunction
PVRI	Pulmonary vascular resistance index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rhAPC	Rekombinates aktiviertes Protein C
RVSWI	Right ventricular stroke work index
$s_{a/v}O_2$	Sauerstoffsättigung
SCCM	Society of Critical Care Medicine
$S_{cv}O_2$	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SH-Lösung	Substitutionslösung zur Hämofiltration
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SVI	Stroke volume index
SVR	Systemic vascular resistance
SVRI	Systemic vascular resistance index
T	Körperkerntemperatur
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TP	Terlipressin
Trop I	Troponin I
Urea	Harnstoff
$V_{1/2\beta}$ -Rezeptor	Vasopressin-Rezeptor 1/2/3
VASST	vasopressin and septic shock trial
z.B.	Zum Beispiel
ZTE	Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1.1 Sepsisstadien nach Bone	7
Abb. 1.2 Pathogenese des akuten Nierenversagens in der Sepsis	14
Abb. 1.3 Strukturformel von Arginin-Vasopressin	19
Abb. 1.4 Wirkung von AVP/TP auf die Gefäßmuskelzelle	21
Abb. 2.1 Schleuse	32
Abb. 2.2 Perkutanes Einbringen der Schleuse in die Vena jugularis externa	33
Abb. 2.3 Arterienset und Punktion der Arteria femoralis	34
Abb. 2.4 Das Schaf nach Abschluss der Instrumentierung mit freiem Zugang zu Wasser und Futter	35
Abb.3.1 Systemischer Perfusionsdruck	46
Abb.3.2 RVSWI und LVSWI	47
Abb.3.3 Troponin I-Konzentration	48
Abb.3.4 Gesamtfüssigkeitsbilanz	49
Abb.3.5 Plasma-Protein-Werte	50
Abb.3.6 Urinausscheidung	51
Abb.3.7 Kreatinin- und Harnstoff- Konzentration	52
Abb.3.8 Billirubin- und Lipase-Konzentration	53
Abb.3.9 Laktat- und LDH-Konzentration	54
Abb.3.10 Vasopressin-Plasma-Konzentration	55
Abb.3.11 Bronchiale Obstruktions-Ratio	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1.1 Die fünf Grundpfeiler des septischen Prozesses	5
Tab. 1.2 Infektionsquellen der Sepsis	5
Tab. 1.3 Mechanismen des relativen AVP-Mangels in der Sepsis	24
Tab. 1.4 Ursachen für die AVP-Hypersensibilität in der Sepsis	25
Tab. 2.1 Medikamente	28
Tab. 2.2 Medizinische Geräte	29
Tab. 2.3 Parameter der Hämodynamik	37
Tab. 2.4 Blutgasanalyse	38
Tab. 2.5 Labormedizinische Analysen	39
Tab. 2.6 Organproben	40
Tab. 3.1 Werte der GPT, der GOT, des Hgb und des Hkt	57

1. Einleitung

1.1 Sepsis

1.1.1 Definition

Die Sepsis ist aus historischer Sicht betrachtet ein schon lange bekanntes Krankheitsbild, welches bereits 400 v. Chr. von Hippokrates beschrieben wurde. Hippokrates beschrieb eine oft letal endende Krankheit, die 7-14 Tage nach einer Verwundung mit Fieber beginnt, „-das verursacht wird durch eine Materie, die fault“ [90]. Diese Hypothese, dass die Ursache der Sepsis eine Fäulnis der Gewebe und die damit verbundene Freisetzung von Giftstoffen sei, hielt sich als Erklärung für die Pathophysiologie bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts. Erst durch die Begründung der modernen Mikrobiologie durch Pasteur und Koch um 1860 mit dem Nachweis von Bakterien wurde die wirkliche Ursache der Sepsis entdeckt und damit die Hypothese von Hippokrates widerlegt [56]. Schottmüller kam 1914 zu folgender Definition: „-Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb eines Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ [140]

Aktuelle Definitionen wurden von Vertretern des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) im Rahmen einer Konsensuskonferenz 1991 festgelegt um eine Vergleichbarkeit und Standardisierung von Diagnostik, Therapie und Forschung auf dem Gebiet der Sepsis zu schaffen [2].

Hiernach stellt die Sepsis eine systemische Entzündungsreaktion auf einen infektiösen Stimulus dar. Dasselbe klinische Erscheinungsbild findet man jedoch auch ohne infektiöse Reize. Zur Beschreibung dieses klinischen Syndroms hat man sich auf den Begriff „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) geeinigt. Zur Diagnosestellung müssen mindestens zwei der vier folgenden sogenannten „SIRS-Kriterien“ erfüllt sein:

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

Als nichtinfektiöse Ursachen kommen unter anderem nekrotisierende Pankreatitiden, schwere Traumen, ausgedehnte Verbrennungen oder Ischämien in Frage.

Bei der Sepsis muss zusätzlich eine Infektion als Auslöser nachgewiesen werden. Weiterhin wurden Begriffe für verschiedene Verlaufsformen der Sepsis definiert welche jedoch häufig kontinuierlich in einander übergehen. Von einer schweren Sepsis spricht man, wenn eine Sepsis in Kombination mit einer Organdysfunktion, Hypoperfusionszeichen (Laktatazidose, Oligurie oder akute Änderung der Bewusstseinslage), oder sepsisinduzierter Hypotension (systolischer Blutdruckabfall von mehr als 40 mmHg vom Ausgangswert unter Ausschluss anderer Ursache) auftritt. Geht die schwere Sepsis trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution mit einer arteriellen Hypotonie einher, oder sind positiv inotrope Substanzen oder vasopressive Substanzen notwendig, spricht man vom septischen Schock [2].

Diese Definitionen erlauben zwar eine klinische Einteilung und eine orientierende Abschätzung der Prognose, jedoch keine differenzierten Schweregradeinteilungen. Aus diesem Grund kam es im Jahr 2001 zu einer erneuten Konferenz, bei der das sogenannte „PIRO-Konzept“ eingeführt wurde. Dies ermöglicht eine differenziertere Schweregradeinteilung, welche sich aus den Kriterien Prädisposition, Infektion, Immunantwort und Organdysfunktion zusammensetzt. Allerdings ist das PIRO-Konzept noch nicht soweit ausgereift, dass ein routinemäßiger klinischer Einsatz in Frage kommt [100].

1.1.2 Epidemiologie

Die Sepsis zählt zu den häufigsten Todesursachen auf nichtkardiologischen Intensivstationen [126]. Einem Bericht des „Center of Disease Control“ (CDC) im Jahr 1990 zufolge stieg die Inzidenz der Sepsis in den USA von 1979 bis 1989 von 73,6 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 1979 auf 175,9 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 1989, was eine Zunahme von 139% in 10 Jahren ausmacht [1].

Eine große prospektive, multizentrische Studie in Deutschland mit 3.877 Patienten zeigte eine Inzidenz von 1,1 pro 1000 Einwohner und Jahr. Ca. 40.000 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock versterben in Deutschland pro Jahr [34].

Weitere aktuelle Ergebnisse zur Epidemiologie der Sepsis in Deutschland zeigen, dass 10,9% aller Intensivpatienten an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock leiden. Die Behandlungskosten belaufen sich auf durchschnittlich 23.000 Euro pro Patient [34].

Die Angaben zur Mortalität der Sepsis sind jedoch sehr variabel, so findet man Angaben zwischen 30% und 80% [33].

Die Gründe für die steigende Inzidenz, trotz neuerer Erkenntnisse und differenzierter Behandlungsmaßnahmen, sind vielfältig. Zum einen steigt der Einsatz invasiver Maßnahmen in Diagnostik, Therapie und Überwachung, wie z.B. intravaskuläre Verweilkatheter und Blasenkateter. Der steigende Einsatz zytotoxischer Substanzen und immunsuppressiver Medikamente, sowie die zunehmende Resistenz der Erreger gegen Antibiotika, begünstigen ebenso die Zunahme an Infektionen. Außerdem steigt der Anteil der multimorbiden älteren Patienten, welche z.B. durch Diabetes mellitus, Malignome und auch durch das hohe Lebensalter ein erhöhtes Risiko für Infektionen aufweisen [18].

Diese epidemiologischen Daten verdeutlichen die medizinische und sozioökonomische Bedeutung einer effektiven Therapie der Sepsis.

1.1.3 Pathophysiologie

Die pathogenetischen Mechanismen, die zur Entwicklung des klinischen Bildes der Sepsis führen, sind trotz langjähriger Forschungsarbeit noch immer nicht vollständig verstanden. Ein weitgehendes Verständnis der Vorgänge ist jedoch zwingend erforderlich um neue Therapieansätze entwickeln zu können.

1.1.3.1 Phasen der Sepsis

Es ist bekannt, dass sämtliche Klassen von Mikroorganismen und auch isolierte bakterielle Toxine wie Endotoxin eine mediatorbedingte Systemerkrankung mit dem klinischen Bild einer Sepsis auslösen können. Um sich vor dieser Situation zu schützen, besitzt der Organismus verschiedene Schutzmechanismen. Eine äußere Barriere zum Schutz vor Gewebsschädigung und Invasion, sowie die inneren Mechanismen der unspezifischen Immunabwehr und die antigenspezifische Immunantwort gegen pathogene Keime. Erst wenn diese körpereigenen Strategien versagen, kommt es zum Eindringen von pathogenen Keimen aus einer Infektionsquelle in die Blutstrombahn mit der Möglichkeit der hämatogenen Aussaat in verschiedene Organe und Gewebe. Hierbei ist die Entzündung initial ein lokales Geschehen, welches durch eine Reaktion des Immunsystems mit stark erhöhter Zellaktivierung und unkontrollierter Freisetzung von Mediatorsubstanzen zu einer übersteigerten Immunreaktion führen kann. Die Folgen sind unter anderem exzessive Vasodilatation, erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität, Zelladhäsion-/aktivierung und gestörte Koagulation. Diese pathologischen Prozesse führen zu Schädigung der Zellen und ganzer Organsysteme, was letztendlich zum Multiorganversagen führen kann.

Die Sequenz des septischen Geschehens kann als Abfolge fünf sich einander bedingender Komponenten betrachtet werden, welche in der Tabelle 1.1 veranschaulicht sind.

Die häufigsten lokalen Ursachen für eine spätere Keimaussaat sind in Tabelle 1.2 aufgeführt.

Die fünf Grundpfeiler des septischen Prozesses	
Septischer Fokus	Infektionsherd / Infektionsquelle
Invasion	Invasion pathogener Keime und toxischer Keimprodukte
Mediatorexlosion	Bildung und Aktivierung von Mediatoren
Zellschädigung	Zellfunktionsstörung und morphologische Destruktion von Zellmembranen und Zellstrukturen und /oder Auslösung von Apoptose als Grundlage der Organschädigungen
Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen	Multiorgandysfunktion/-insuffizienz als Ausdruck der Zellschädigung Multiorganversagen als Endpunkt des septischen Prozesses

Tab. 1.1: Die fünf Grundpfeiler des septischen Prozesses, modifiziert nach [146]

Infektionsquelle	Häufigkeit in %
pulmonal	50,3
abdominal	19,3
hämatologisch	10,1
dermatologisch	7,6
urologisch	5,9
i.v.-Katheter	3,2
zentralvenös	2,8
ossär	1,9
pleural	1,3
kardial	1,2
enteral	1,2
andere	1,1
gynäkologisch	0,5

Tab. 1.2: Infektionsquellen der Sepsis (752 Episoden bei 691 Patienten) [60]

Der Krankheitsverlauf der Sepsis wird in erster Linie durch die Reaktion des Organismus auf die auslösenden Noxe bestimmt und nicht durch die Pathogenität, Virulenz oder Anzahl der Erreger [146].

Nachdem lange Zeit das Hauptaugenmerk der Sepsisforschung auf die proinflammatorische Phase des septischen Geschehens gerichtet war, darauf basierende Therapien aber nicht den gewünschten Erfolg erbracht haben wurde das bis dahin bestehende Modell überdacht und festgestellt, dass ein wesentlicher Aspekt bisher nicht berücksichtigt wurde, nämlich die Gegenreaktion des Körpers, die nach Roger Bone als „compensatory antiinflammatory response syndrome“ (CARS) bezeichnet wird [28]. Wechseln sich im Krankheitsverlauf pro- und antiinflammatorische Reaktionen ab, wird der Begriff „mixed antagonistic response syndrome“ (MARS) verwendet. Darüber hinaus wird das gesamte Spektrum der negativen Auswirkungen auf den Organismus als „Cardiovascular shock, Homeostasis, Apoptosis, Organ dysfunction and Immunsuppression“ (CHAOS) bezeichnet [28]. Die Abbildung 1.1 illustriert das Konzept von Bone.

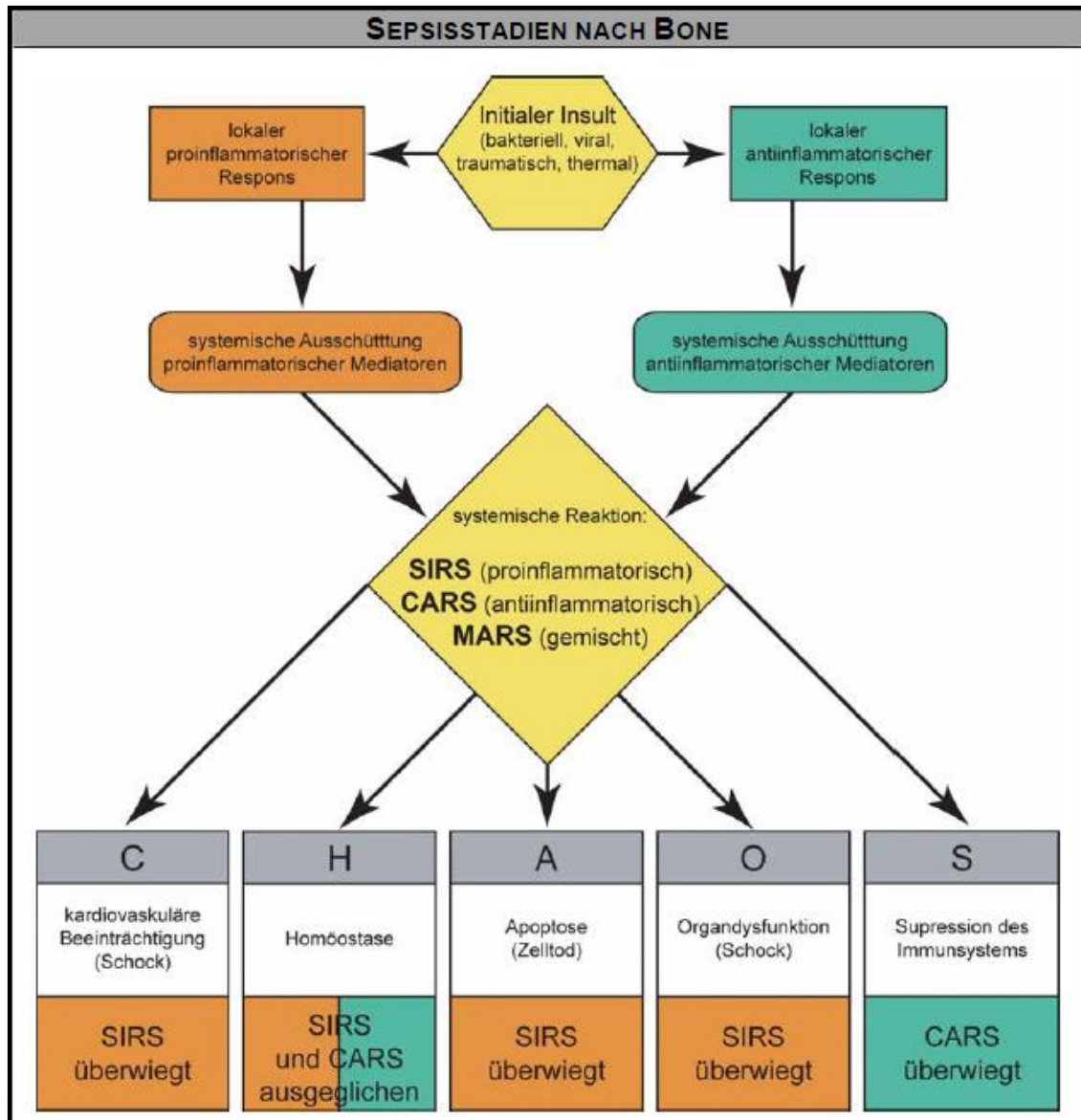


Abb. 1.1: Sepsisstadien nach Bone, modifiziert nach [28]

1.1.3.2 Dysregulation der Immunantwort

In der Sepsis wird das Immunsystem durch bakterielle Bestandteile und Toxine aktiviert. Die Immunantwort wird vorwiegend durch neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen vermittelt. Es werden proinflammatorische Mediatoren durch die stimulierten Zellen wie z.B. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) oder die Interleukine (IL) -1,-6 und -8 freigesetzt [145].

Im weiteren Verlauf kommt es durch die inflammatorische Kaskade zur Aktivierung der Blutgerinnung und zur weiteren Aktivierung sekundärer

inflammatorischer Mediatoren wie weiterer Zytokine, Prostaglandine, Proteasen und zur Bildung von Sauerstoffradikalen.

Die freigesetzten Mediatoren verursachen eine Permeabilitätssteigerung in den Kapillaren und eine ausgeprägte Vasodilatation mit konsekutiver arterieller Hypotension [167].

Durch das Ungleichgewicht zwischen Gerinnungs- und Fibrinolyse-System kommt es zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) mit Ausbildung von Mikrothromben [166]. Das Resultat dieser Mechanismen kann eine schwere Beeinträchtigung der kardio-pulmonalen Funktion des Patienten sein, was häufig in ein Multiorganversagen übergeht und damit eine vitale Bedrohung des Patienten darstellen kann.

1.1.3.3 Rolle des Endotoxins

Endotoxin, eine Lipopolysaccharid (LPS)-Komponente auf der äußeren Zellmembran von gram-negativen Bakterien, ist einer der Hauptmediatoren in der Pathogenese der Sepsis [153]. Er wird durch den Zerfall von Bakterien in die Blutbahn freigesetzt und ist verantwortlich für den Beginn der Kaskade bei Infektionen mit gram-negativen Erregern [19].

Das LPS geht eine Verbindung mit dem „LPS-binding protein“ (LBP) ein, einem Glykoprotein, welches von Hepatozyten synthetisiert wird [144].

Dieser LPS-LBP-Komplex hat eine hohe Affinität zum „cluster of differentiation“ (CD) 14-Rezeptor, einem Oberflächenrezeptor von Makrophagen und Monozyten. Nach Bindung an diesem Rezeptor wird die Zelle aktiviert und inflammatorische Mediatoren freigesetzt [5]. Außerdem wurden lösliche CD 14-Rezeptoren nachgewiesen, an dem sich der LPS-LBP-Komplex bindet und darüber Endothelzellen aktiviert, welche an ihrer Oberfläche selbst kein CD 14-Rezeptor ausbilden [76].

Das Endotoxin von gram-negativen Bakterien scheint somit ein Hauptmediator in der Sepsis zu sein. Für gram-positive Bakterien konnte bislang keine dem LPS ähnliche Struktur nachgewiesen werden, obwohl der klinische Verlauf sowie die inflammatorische Immunantwort auf Infektionen mit gram-positiven Bakterien sich nicht deutlich unterscheiden. Bei Infektionen mit gram-positiven

Erregern stehen Membranbestandteile, wie Peptidoglykan oder die Lipoteichonsäure, im Verdacht die inflammatorische Mediatorkaskade zu triggern [54, 177].

1.1.4 Klinisches Bild

Das klinische Bild der Sepsis wird durch einen ausgeprägten Abfall des systemvaskulären Widerstandes (SVR) gekennzeichnet mit konsekutiver systemarterieller Hypotension [94], erhöhter Gefäßpermeabilität [44], Ausbildung einer relativen Hypovolämie und Permeabilitätsödem [147], Hyporeagibilität auf endogene und exogene Katecholamine [14], Störung des Gerinnungssystems [70] und der Mikrozirkulation [12] sowie, Fehlverteilung des peripheren Blutflusses auf metabolisch inaktives Gewebe [35]. Im weiteren Verlauf kommt es zur Dysfunktion einzelner Organe (z.B. kardiale Dysfunktion, akutes Lungenversagen) bis hin zum „multi organ dysfunction syndrome“ (MODS) oder zum Versagen von Organsystemen, dem sogenannten „multi organ failure syndrome“ (MOFS). Im Folgenden wird auf die speziellen Auswirkungen der Sepsis auf vitale Organsysteme, wie das kardiovaskuläre System, die Niere und die Leber eingegangen.

1.1.4.1 Kardiovaskuläres System

1.1.4.1.1 Störung der Mikrozirkulation

Der Begriff Mikrozirkulation umfasst die Gesamtheit der Arteriolen, Venolen, Kapillaren und terminalen Lymphgefäße. In diesem Bereich findet der Hauptanteil der Regulation des Blutflusses sowie der Sauerstoff- und Nährstoffaustausch statt. Dies ist entscheidend für das Aufrechterhalten des intrazellulären Milieus und somit für das Überleben jeder einzelnen Zelle. Diesen Bereich bezeichnet man als terminale Strombahn [138].

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass in der Sepsis trotz eines erhöhten Herzindex (CI) und gesteigerten Blutflusses zu den Organen der Blutfluss auf Ebene der nutritiven Kapillaren stark verringert ist [12, 42, 77, 97, 171]. Der mikrovaskuläre Blutfluss zum Splanchnikusgebiet kann sogar

überproportional zum Herzzeitvolumen (HZV) erhöht sein, dennoch zeigt sich eine Sauerstoff-Minderversorgung des betroffenen Gebietes [35, 171]. Die Ursache hierfür liegt in der gesteigerten Durchblutung von sogenannten arteriovenösen Shunts [79].

Lehr bezeichnet die negative Beeinflussung der Mikrozirkulation in der Sepsis als „Motor der Organdysfunktion“ [97]. Die endotheliale Barriere-Funktion bricht durch die Aktivierung des Endothels durch die Mediatoren zusammen. Daraus folgt ein Austritt von Exsudat aus dem intravasalen in den extravasalen Raum mit nachfolgender Ödembildung und Reduktion der Kapillardichte. Dies hat eine intrakapilläre Hämokonzentration mit gesteigerter Blutviskosität und Thromboseneigung zur Folge [77].

Im weiteren Verlauf schwellen die Endothelzellen an und die Sauerstoff-Diffusionsstrecke wird durch zusätzliche Leukozytenadhäsion verlängert. Die Erythrozyten können somit die verengten Kapillaren auf Grund der erhöhten Viskosität nicht mehr ungehindert passieren und die Kapillaren werden weiterhin durch Bildung von Mikrothromben (teil-)verschlossen [77]. Tatsächlich findet man in der Sepsis eine erhöhte Anzahl an nicht durchbluteten Kapillaren [42]. Im Rahmen der generalisierten Vasodilatation werden auch anatomische arteriovenöse Shunts geöffnet, welche normalerweise durch einen physiologischen Basaltonus verschlossen sind. Diese tragen jedoch kaum zur Gewebeoxygenierung bei und vermindern somit den Gesamt-Sauerstoff-Verbrauch des Organismus [79, 97]. Die beschriebene arterioläre Dysfunktion führt nicht in allen Organen gleichermaßen zu einer Gefäßdilataion. Vom Endothel freigesetzte Vasopressoren, wie Endothelin-1, Thromboxan A₂ oder verschiedene Leukotriene können auch eine Vasokonstriktion bewirken. Der kapilläre Blutfluss wird also zusätzlich durch die Kontraktion einiger großer Arteriolen reduziert und somit die nutritive Gewebeversorgung verringert [42]. In der Folge dieser unausgeglichene Durchblutung kommt es häufig zur Minderperfusion metabolisch aktiver und Hyperperfusion metabolisch inaktiver Gewebe. Die Konstellation von erhöhtem HZV und reduzierter Kapillardurchblutung infolge einer Fehlverteilung des Blutes wird als heterogene Perfusion bezeichnet [35]. Das klinische Korrelat mit gesteigertem globalen und

regionalem Blutfluss bei gleichzeitiger Minderperfusion auf Organebene wird als distributiver Schock bezeichnet [35].

Die Folge der mangelhaften nutritiven Versorgung sind Ischämien und daraus resultierende Zelluntergänge, welche insbesondere in hypoxieempfindlichen Organen zu Dysfunktionen führen können [97].

1.1.4.1.2 Generalisierte Vasodilatation

Bei einem Abfall des Blutdrucks versucht der Organismus für gewöhnlich durch eine Vasokonstriktion diesem entgegenzuwirken, um einen adäquaten Perfusionsdruck und einen ausreichenden venösen Rückstrom aufrechtzuerhalten. Unter bestimmten Bedingungen ist der Organismus jedoch nicht in der Lage die glatte Gefäßmuskulatur adäquat zu kontrahieren [94]. Die Sepsis ist die häufigste Ursache für diesen Zustand, den sogenannten vasodilatatorischen Schock und ist durch eine massive Vasodilatation auf der Ebene der Widerstands- und Kapazitätsgefäße gekennzeichnet [94]. Das Ausmaß dieser Reaktion ist sowohl vom zeitlichen Verlauf der Sepsis als auch vom Gefäßtyp abhängig [163].

Zur Kompensation dieses Zustands erhöht der Organismus den Plasma-Katecholaminspiegel und aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Trotzdem kommt es nicht zu einem ausreichenden Anstieg des Gefäßwiderstandes [20, 94]. Es liegt also nahe, dass bei der Sepsis eine Funktionsstörung der Gefäßmuskellzellen vorliegt [94].

Als Ursache für die in der Sepsis gestörte Gefäßmuskelkontraktion und daraus folgender Vasodilatation sind mehrere Mechanismen beschrieben worden. Ein wichtiger Mediator scheint das Stickstoffmonoxid (NO) zu sein [122]. In der Sepsis überschreitet die NO-Produktion einen kritischen Wert, so dass sich die eigentlichen physiologischen sinnvollen Effekte dieses Mediators (z.B. Vasodilatation zur bedarfsadaptierten Regulation des Blutflusses) gegen den Organismus wenden [57].

Weitere hier nicht näher besprochene Mediatoren für die generalisierte Vasodilatation in der Sepsis sind die Aktivierung Adenosintriphosphat (ATP)-gesteuerter K⁺-Kanäle, Bradykinin, Kohlenstoffmonoxid und der „endothelium-

dependent hyperpolarization factor“ (EDHF) [61, 78, 91, 176]. Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Studie ist der bei septischen Patienten nachgewiesene relative Vasopressin-Mangel, auf den in Kapitel 1.2.3 ausführlich eingegangen wird.

1.1.4.1.3 Störungen der Makrozirkulation

Die weiteren Veränderungen der Makrozirkulation sind letztendlich Folgeerscheinungen der bereits beschriebenen Mikrozirkulationsstörungen und der generalisierten Vasodilatation, welche gemeinsam zu einem massiven Abfall des SVR und daraufhin zu einer arteriellen Hypotonie beitragen können. Aufgrund der Aktivierung von zentralen und kardialen Reflexmechanismen sind die Herzfrequenz (HR) und das HZV in der frühen Phase der Sepsis meist kompensatorisch gesteigert. Dieser Kreislaufstatus wird als hypotensiv-hyperdynamie Zirkulation bezeichnet. Der aus dem Zusammenbruch der Endothelzell-Barriere und der fortschreitenden Vasodilatation resultierende relative und absolute Volumenmangel führt in der Spätphase der Sepsis jedoch auf Grund erniedrigter Vorlast oft zu einer Reduktion des HZV (hypodynamie Zirkulation) [129].

1.1.4.1.4 Das Herz

Die septische Herzschädigung ist ein wesentlicher Bestandteil des Multiorganversagens und wird möglicherweise durch die Ausschüttung von Bakterientoxinen, kardiodepressiven Mediatoren und Faktoren [115] sowie durch Ischämie, metabolische Störungen und Einschränkungen der kardialen Mikrozirkulation verursacht, in deren Gefolge eine Myokarddepression auftreten kann [173]. Trotz intensiver Forschungsbemühungen konnte bisher kein einzelner Faktor als Auslöser der septischen Herzschädigung eindeutig identifiziert werden.

Trotz normalem oder erhöhtem HZV während der hyperdynamen Sepsis kann die kardiale Pumpfunktion des septischen Patienten bereits eingeschränkt sein. Eine charakteristische kardiovaskuläre Veränderung ist die Hypotonie auf Grund der bereits beschriebenen generalisierten Vasodilatation. Um einem

weiteren Blutdruckabfall entgegenzuwirken wird das HZV bis zu einem gewissen Grad gesteigert werden [69]. Da sich die Vasodilatation nicht nur auf das arterielle, sondern auch auf das venöse Gefäßsystem auswirkt, kommt es zu einem venösen Pooling und einem insuffizienten venösen Rückstroms zum Herzen [13]. Im Verlauf stellt sich eine Verschiebung der Frank-Starling-Kurve mit eingeschränkter rechts- und linksventrikulärer Ejektionsfraktion ein. In dieser Phase ist die Compliance des Ventrikels erhöht, wobei auch eine massive Dilatation des Ventrikels vorliegen kann; dies ist messbar an den vergrößerten endsystolischen wie auch enddiastolischen Volumina [131]. Mögliche Ursachen dieser Störungen können zirkulierende myokardial depressiv wirkende Substanzen sein oder eine Fehlregulation und Dichteabnahme kardialer β -Adrenorezeptoren. Häufig finden sich sowohl Relaxations- als auch Kontraktionsstörungen, bedingt durch regionale myokardiale Ischämie. Diese können durch eine subendokardiale/subepikardiale Blutflussumverteilung in der Sepsis mit verursacht sein [110]. Die Gesamtheit der beschriebenen funktionellen Schädigungen des Herzmuskels werden auch als septische Kardiomyopathie bezeichnet [51, 131].

In den meisten Fällen sind diese kardialen Veränderungen bei überlebenden Patienten reversibel und heilen in der Regel folgenlos aus [26, 125]. Nichtüberlebende behalten interessanterweise normale Herzvolumina und linksventrikuläre Auswurfleistungen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die septische Kardiomyopathie eine Art prognostisch günstige Anpassungsreaktion darstellt.

Zusätzlich zur Kontraktilitätsminderung des Myokards kann eine (rechts)ventrikuläre Funktionseinschränkung auch durch einen erhöhten pulmonalarteriellen Widerstand im Rahmen des akuten Lungenversagen (ARDS) in der Sepsis entstehen bzw. aggraviert werden.

1.1.4.2 Die Niere

Ein akutes Nierenversagen (ANV) tritt bei etwa 23% der Patienten mit schwerer Sepsis und bei 51% mit septischem Schock auf, wenn die Blutkulturen positiv

sind. Die Kombination ist mit einer Sterblichkeitsrate von bis zu 70% verbunden und stellt damit ein ernstes medizinisches Problem dar [142].

Für den pathophysiologischen Ablauf des ANV sind eine Reihe von Mediatoren und Zellsystemen verantwortlich. Außerdem spielt die verminderte Nierendurchblutung durch die kardiovaskuläre Dysfunktion in der Sepsis eine entscheidende Rolle [84]. Abbildung 1.2 illustriert diese Ursachen.

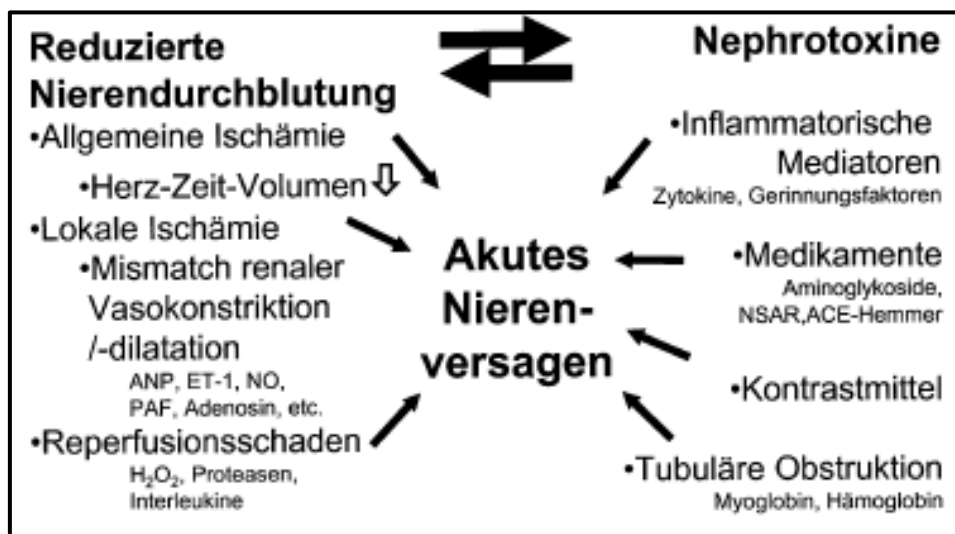


Abb. 1.2: Pathogenese des akuten Nierenversagens in der Sepsis [84]

Legende: ANP = atriales natriuretisches Peptid, ET-1 = Endothelin 1, NO = Stickstoffmonoxid, PAF = plättchen-aggregierender Faktor, NSAR = nichtsteroidale Antiphlogistika

In der experimentellen Endotoxinämie an Schweinen konnte 90 Minuten nach Beginn der kontinuierlichen Endotoxin-Zufuhr eine Umverteilung der Durchblutung in der Niere nachgewiesen werden. Es folgte eine Abnahme des Durchblutungsquotienten von Nierenkortex und Nierenmark [64, 89]. Weiterhin wurde ein Abfall der Kreatininclearance beobachtet [64]. Außerdem können durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade Mikrothromben entstehen. Diese können Mikroinfarkte in der Niere auslösen, wodurch sich ein akutes Nierenversagen entwickeln kann [24].

Primäres Ziel in der Prävention des septischen ANV ist die systemische Hämodynamik zu optimieren. Daneben existieren einige experimentelle Ansätze um die einzelnen Mediatorsysteme gezielt zu beeinflussen, ohne dass eine Substanz bisher klinisch überzeugen konnte [84].

1.1.4.3 Die Leber

Die Häufigkeit einer Leberfunktionsstörung wird in einer Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis mit 19–22% angegeben [15].

Als Ursache kommen einerseits Veränderungen in der Mikro- und der Makrozirkulation als auch direkte Einwirkung verschiedenster Substanzen in Frage [83].

Die zuvor beschriebenen hämodynamischen Veränderungen lösen in der Leber eine Abnahme des intrahepatischen Blutflusses aus. Hieraus ergibt sich eine Hypoxie welche unter anderem eine unzureichende β -Oxidation der Fettsäuren zur Folge hat. Daraus kann sich eine Leberparenchymverfettung mit möglichen nachfolgenden Leberparenchymnekrosen entwickeln. Die Parameter der Leberschädigung sind nicht spezifisch für die Sepsis. Es zeigen sich ein Anstieg der Transaminasen und Charakteristika einer intrahepatische Cholestase [146]. Als diagnostischer Marker steht unter anderem die Bilirubin-Konzentration im Serum zur Verfügung.

In der Therapie gibt es ähnlich wie beim ANV als einzige zielorientierte Therapie die Optimierung der Hämodynamik. Daneben gibt es auch hier nur experimentelle Ansätze die noch keinen Einsatz in der Klinik finden [83].

1.1.5 Therapie der Sepsis

Trotz umfangreicher Fortschritte in der modernen Medizin gehört die Sepsis weiterhin zu den häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen. Aufgrund der Heterogenität der zugrunde liegenden Erkrankungen haben sich multimodale Therapiestrategien etabliert.

Das allgemein gültige Konzept der modernen Sepsistherapie baut auf drei Säulen auf. Die kausale, die supportive und die adjunktive Therapie.

1.1.5.1 Kausale Therapie

Ziel der kausalen Therapie ist die Beseitigung der Ursache der Sepsis. Hierbei ist die Sanierung des septischen Fokus der entscheidende Ansatz [3], da eine unzureichende Fokussanierung mit einer erhöhten Letalität vergesellschaftet ist [17, 169]. Es wurde außerdem gezeigt, dass die Zeitdauer zwischen dem Auftreten der septischen Symptomatik und der Einleitung suffizienter Maßnahmen zur Sanierung des Fokus maßgeblich das Outcome des Patienten bestimmt [82, 87]. Eine Fokussanierung kann durch verschiedene Maßnahmen erfolgen:

1. Entfernung von Implantaten (Katheter [36], Gefäßprothesen [180], Osteosynthesematerial [9], etc.)
2. Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen [108]
3. Wunderöffnung und Nekroektomie, Amputation und Fasziotomie [139]
4. Behandlung von Peritonitis durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie [87, 165]

Neben dieser Sanierung des Fokus steht die gezielte antimikrobielle Therapie im Mittelpunkt der Therapie. Zur Verbesserung des Outcome sollten generell bakterizide, schnell wirkende, parenteral applizierbare Antibiotika in ausreichend hoher Dosierung angewendet werden [39]. Eine kalkulierte antiinfektiöse Chemotherapie sollte auch durchgeführt werden, wenn die Blutkulturen negativ sind, da bei weniger als der Hälfte der Sepsispatienten positive Blutkulturen vorliegen [136]. Nach der initialen Sofortbehandlung mit einem Breitbandantibiotikum muss das gewählte Antibiotikaregime regelmäßig

anhand klinischer und mikrobiologischer Kriterien neu evaluiert werden, um das antimikrobielle Spektrum zu verengen und damit das Risiko von Resistenzen, Toxizität und Kosten zu verringern.

1.1.5.2 Supportive Therapie

Ziel der supportiven Therapie ist die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Homöostase einzelner Organfunktionen, wie z.B. Hämodynamik und Sauerstoffversorgung, bzw. deren Anpassung an den jeweiligen Bedarf [3, 72]. Als primäre therapeutische Maßnahme gilt die frühe, aggressive Volumensubstitution zur hämodynamischen Stabilisierung. Ob hierbei kristalloide oder kolloidale Präparate bevorzugt werden sollten, ist bis heute umstritten [3, 72]. Marker der hämodynamischen Stabilisierung sind hierbei ein Bündel von Zielkriterien [134]:

- Zentraler Venendruck (ZVD) ≥ 8 bzw. ≥ 12 mmHg unter mechanischer Beatmung
- arterieller Mitteldruck (MAP) ≥ 65 mmHg
- Diurese $\geq 0,5$ ml/kg/Std
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$) $\geq 70\%$
- Laktat $\leq 1,5$ mmol/l bzw. Abfall des Laktats

Eine Reihe von aktuellen Studien haben zeigen können, dass ein konsequentes Umsetzen dieses Bündels mit einer geringeren Sepsissterblichkeit einhergeht [58, 88, 102, 116].

Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes HZV ist Dobutamin das Mittel der Wahl [109, 134].

Besteht trotz ausreichender Volumentherapie und der Gabe von Dobutamin weiterhin ein zu niedriger MAP sollte die Therapie um einen Vasopressor ergänzt werden. Hier wird hauptsächlich Noradrenalin empfohlen [106, 109, 134]. Über seine α -adrenergen Effekte erhöht Noradrenalin den peripheren vaskulären Widerstand und ist dadurch in der Lage den MAP zu steigern. Aufgrund der zuvor beschriebenen herabgesetzten Gefäßreaktivität gegenüber exogenen Katecholaminen, zeigt Noradrenalin in der Sepsis jedoch häufig nur

geringe Effekte, weshalb teils exzessive Dosissteigerungen erforderlich sind [38], die ihrerseits mit bedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sind.

Die Mortalität dieses sogenannten Katecholamin-refraktären septischen Schocks wird mit bis zu 90% angegeben [93]. Daraus ergibt sich die große klinische Bedeutung neuartiger, innovativer supportiver Behandlungsstrategien. Weitere Therapieansätze, die zur supportiven Therapie gezählt werden und eine nachweisliche Senkung der Mortalität in der schweren Sepsis bewirken sind Nierenersatzverfahren und optimiertes Airway-Management mit Beatmung mit niedrigem Atemzugvolumen (von 6ml/kg Standardkörpergewicht) und einem Plateaudruck von <30 cmH₂O. Weiterhin werden allgemeine Maßnahmen wie Thromboseprophylaxe und Ernährung dazu gezählt [134].

1.1.5.3 Adjunktive Therapie

Als adjunktive Therapie wird die Behandlung gemeinsam mit und zusätzlich zur kausalen und supportiven Therapie der Sepsis bezeichnet [134].

Hierzu gehören unter anderem eine Therapie mit Glukokortikosteroiden, eine intensivierete Insulintherapie, Therapie mit rekombinatem aktivierten Protein C (rhAPC), Antithrombin, Immunglobuline oder Selen [134].

1.2 Rolle von Vasopressin-Analoga in der Sepsis

Aufgrund des aus der reduzierten Gefäßkontraktilität und Hyporeaktivität gegenüber endogenen und exogenen Katecholaminen resultierenden therapeutischen Dilemmas wird die Bedeutung non-adrenerger Vasopressoren in der Therapie bei Patienten mit sepsisinduzierter arterieller Hypotonie zunehmend untersucht. Für den klinischen Einsatz erhältlich ist zum einen Arginin-Vasopressin (AVP) und zum anderen Terlipressin (TP), ein synthetisches Vasopressin-Analogon (N^α-Triglycyl-8-Lysin-Vasopressin), das sich sowohl in seinen pharmakodynamischen als auch in seinen pharmakologischen Eigenschaften von AVP unterscheidet [52].

1.2.1 Arginin-Vasopressin

1.2.1.1 Struktur, Sekretion und Metabolismus

AVP ist das native antidiuretische Nonapeptidhormon des Hypophysenhinterlappens. Durch eine Disulfidbrücke zwischen den Cystein-Gruppen in Position 1 und 6 ergibt sich eine zyklische Struktur (Abb.1.3) [16].

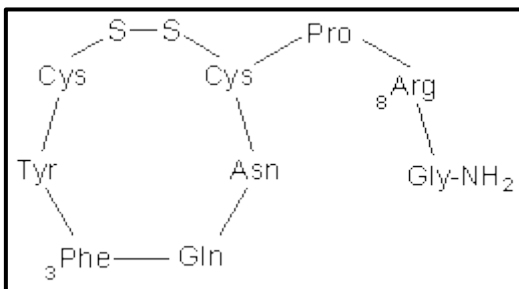


Abb. 1.3: Strukturformel von Arginin-Vasopressin

AVP wird als Prohormon in den magnozellulären Kerngebieten des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert. An Neurophysine als Trägerproteine gebunden wird es über den Tractus hypothalamohypophysialis, in den Hypophysenhinterlappen transportiert und dort in Form von Granula gespeichert. Enzyme der Granula spalten aus dem Prohormon die aktive Form ab [156].

Unter physiologischen Bedingungen liegt die AVP-Plasmakonzentration bei 1-4 pg·ml⁻¹, kann aber bis in den dreistelligen Pikogramm-Bereich ansteigen [73].

Die Halbwertszeit von AVP beträgt etwa 10 Minuten, da das Hormon rasch enzymatisch gespalten wird [40].

1.2.1.2 Regulation der Arginin-Vasopressin-Freisetzung

Die Regulation der AVP-Freisetzung erfolgt durch osmotische und nicht-osmotische Stimuli.

Die Plasmaosmolalität wird vom Organismus durch periphere und zentrale Osmorezeptoren gemessen. Periphere Osmorezeptoren befinden sich in der Pfortader und registrieren die Osmolalität des nährstoffreichen Blutes vor Eintritt in die Leber. Die Afferenzen projizieren sich über den Nervus vagus auf den

Nucleus tractus solitarius, die Area postrema oder die ventrolaterale Medulla oblongata. Diese projizieren auf die magnozellulären Neurone des Hypothalamus und regeln damit bei einem Anstieg der Osmolalität eine vermehrte Ausschüttung von AVP. Die zentralen Osmorezeptoren befinden sich in der anteroventralen Region des dritten Hirnventrikels außerhalb der Blut-Hirn-Schranke und können somit auch systemische Veränderungen der Osmolalität wahrnehmen. Diese Veränderungen werden vorwiegend über noradrenerge Projektionen zu den Nuclei supraopticus und paraventricularis weitergeleitet [73, 141].

Nicht-osmotische Stimuli sind zum einen Hypovolämie und arterielle Hypotonie, zum anderen auch hormonelle und metabolische Stimuli.

Schwankungen des arteriellen Blutdruckes werden durch Barorezeptoren des Sinus caroticus und des Aortenbogens wahrgenommen. Dehnungsrezeptoren registrieren in der Ventrikel- und Vorhofwand Veränderungen des Blutvolumens. Bei einem Anstieg des Blutdruckes oder einem erhöhten Blutvolumen inhibieren diese Rezeptoren über den Nervus vagus die AVP-Freisetzung. Umgekehrt steigern sie die AVP-Freisetzung bei einem Blutdruckabfall oder einem Volumenmangel [23].

Eine respiratorische Insuffizienz als metabolischer Stimulus, welche durch einen niedrigen arteriellen Sauerstoff-Partialdruck (p_aO_2) und/oder erhöhten arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck (p_aCO_2) gekennzeichnet ist, wird von den Chemorezeptoren des Glomus caroticus registriert und resultiert in einer verstärkten Stimulation der magnozellulären Neurone.

Eine Vielzahl an Hormonen nimmt zusätzlich Einfluss auf die AVP-Liberation. Zum Beispiel führen Acetylcholin, Angiotensin II, Histamin, Nikotin und Prostaglandine zu einer gesteigerten AVP-Freisetzung [151].

Katecholamine können über verschiedene Rezeptoren die Sekretionsrate steigern als auch senken [41].

Glukokortikoide führen in hoher Dosis zu einer verminderten AVP-Freisetzung [123], genauso wie Opioide, γ -Aminobuttersäure (GABA) und das atriale natriuretische Peptid (ANP) [73].

1.2.1.3 Rezeptorwirkung von Vasopressin

AVP zeigt an mindestens fünf unterschiedlichen Rezeptoren intrinsische Aktivität. Dies sind die drei Vasopressin-Rezeptor-Subtypen V_1 - V_3 , der Oxytocin-Rezeptor (OTR) und der purinerge P_2 -Rezeptor (P2R) [74]. Die größte Affinität besitzt AVP zum V_2 -Rezeptor [37].

Der V_1 -Rezeptor befindet sich vorwiegend auf glatten Gefäßmuskelzellen, darüber hinaus in der Niere, dem Myometrium, der Harnblase, in Fett- und Lebergewebe, sowie in Milz und dem Hoden [73]. Die Stimulation des V_1 -Rezeptors führt zu einer G-Protein vermittelten Freisetzung der „second messenger“ 1,2-Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP3). IP3 bewirkt die Freisetzung von Calcium-Ionen aus intrazellulären Speichern. Diese binden an das Protein Calmodulin, welches so die Myosin-Kinase der glatten Muskelzelle aktiviert und die Muskelkontraktion einleitet. Somit kommt es zu einer Vasokonstriktion [74]. Dieser Mechanismus ist in Abbildung 1.4 illustriert.

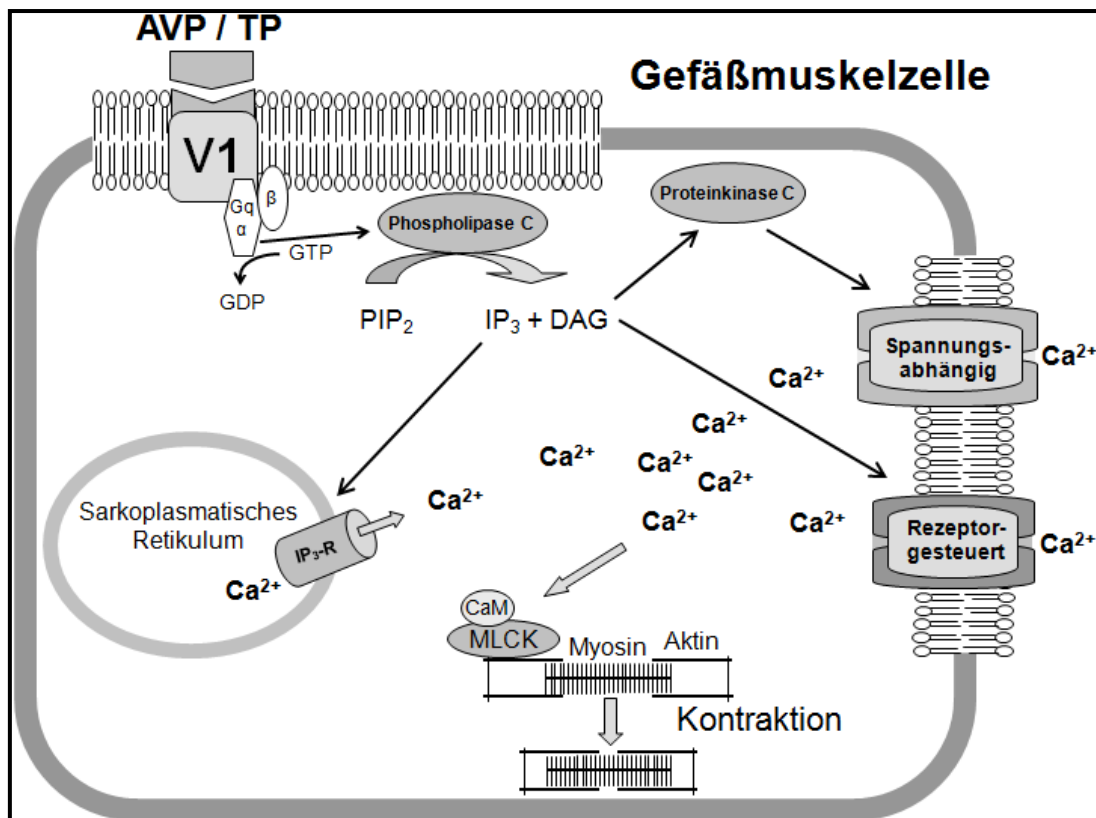


Abb. 1.4: Wirkung von AVP/TP auf die Gefäßmuskelzelle

Legende: GTP = Guanosintriphosphat, GDP = Guanosindiphosphat, DAG = 1,2-Diacylglycerin, IP3 = Inositol-1,4,5-triphosphat, PIP2 = Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat

Der V_2 -Rezeptor befindet sich auf den basolateralen Membranen der Nierentubuluszellen. Die Stimulation des V_2 -Rezeptors bewirkt über G-Proteine vermittelt eine Steigerung des intrazellulären Gehaltes an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Das vermehrt gebildete cAMP sorgt im Weiteren für eine Phosphorylierung von vorgefertigten Wasserkanälen (Aquaporin-2-Kanäle), die daraufhin in die luminale Sammelrohrmembran migrieren [37, 138]. Durch diese Aquaporine gelangen Wassermoleküle aus dem Urin in die Tubuluszellen und von dort aus ins Interstitium. Dies beschreibt den antidiuretischen Effekt von AVP, das auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet wird.

Der V_3 -Rezeptor befindet sich auf Zellen der Adenohypophyse. Durch Stimulation dieses Rezeptors wird wiederum G-Protein vermittelt die Produktion von cAMP gesteigert. Hier resultiert daraus eine vermehrte Freisetzung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) [158].

Der OTR befindet sich neben Brustdrüse und Uterus in großer Zahl auf Endothelzellen. Hier bewirkt er bei Stimulation, G-Protein-vermittelt, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Diese führt im Folgenden zu einer Aktivierung der NO-Synthetase (NOS), welche eine endothelabhängige Vasodilatation vermittelt [74].

Der P2R befindet sich am kardialen Endothel. Eine Stimulation dieses Rezeptors durch ATP bewirkt über G-Proteine eine Steigerung der Inotropie, sowie eine koronare Dilatation. Die bisherigen Erkenntnisse aus Studien über die Wirkung von AVP auf diesen Rezeptor sind jedoch widersprüchlich [74].

Zusammenfassend vermittelt AVP über V_1 -Rezeptoren eine Vasokonstriktion, kann jedoch über den OTR sowie möglicherweise über V_1 -, V_2 - und P2R eine dosisabhängige Vasodilatation bewirken [52].

1.2.1.4 Klinische Wirkung von Arginin-Vasopressin

Unter physiologischen Bedingungen hat AVP nur geringe hämodynamische Auswirkungen. Erst ein Anstieg des Plasmaspiegels auf über $50 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ führt zu einem signifikanten Anstieg des Blutdruckes [73]. Bei systemischer Hypotension hingegen setzt die Neurohypophyse schnell große Mengen AVP frei, so dass in der Initialphase Werte im dreistelligen Pikogrammbereich erreicht werden können [150]. Der darauf folgende Blutdruckanstieg wird durch die systemische Vasokonstriktion erreicht, welcher durch die V_1 -Rezeptoren der Gefäßmuskulatur vermittelt wird [120].

AVP verursacht jedoch nicht nur eine Vasokonstriktion, sondern ist konzentrationsabhängig auch als Vasodilatator wirksam. So ist AVP in der Lage, pulmonale, zerebrale und koronare Gefäße zu dilatieren und so die lokale Perfusion zu verbessern [120, 128].

In der Lungenstrombahn bewirkt AVP dosisabhängig über den V_1 -Rezeptor eine NO-vermittelte Dilatation der Gefäße und kann somit den pulmonalarteriellen Druck senken. Demgegenüber stehen Publikationen, die von pulmonalvaskulärer und koronarer Vaskokonstriktion nach exogener Applikation von AVP berichten. Z.B. war bei sehr hohen AVP-Plasmaspiegeln Konstriktion der Pulmonalgefäße nachweisbar [118].

In der Niere bewirkt AVP eine physiologische Wasserrückresorption und wirkt somit antidiuretisch [138]. Die größte antidiuretische Potenz konnte für AVP bei einem Plasmaspiegel von $5\text{-}10 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ gezeigt werden. Demgegenüber vermag AVP dosisabhängig (v.a. nach exogener Applikation) die glomeruläre Filtrationsrate und die Urinausscheidung zu steigern [162]. Dieser auf den ersten Blick paradox erscheinende Effekt wird durch selektive V_1 -Rezeptor-vermittelte Konstriktion efferenter glomerulärer Arteriolen [50] und/oder V_2 -Rezeptor-vermittelte Dilatation afferenter glomerulärer Arteriolen [157] erklärt. Darüber hinaus spielen vermutlich eine V_2 -Rezeptor-Downregulation in der Sepsis sowie eine verbesserte Nierenperfusion durch die oben beschriebene V_1 -Rezeptor-vermittelte MAP-Erhöhung eine Rolle [73].

1.2.2 Terlipressin

Das synthetische Vasopressin-Analogon TP wird im Organismus durch Endopeptidasen zu dem eigentlich wirksamen Metaboliten 8-Lysin-Vasopressin abgebaut. Da die Halbwertszeit von TP ca. sechs Stunden beträgt, wird es in der Regel intermittierend als Bolus appliziert. TP zeichnet sich durch eine höhere V_1 -Rezeptor-Selektivität als AVP aus (V_1/V_2 -Bindungsverhältnis 2,2 für TP versus, 1 für AVP). Aufgrund der Tatsache, dass die erwünschten Haupteffekte der Vasopressin-Analoga in der Sepsis, wie die Erhöhung von systemischem Gefäßwiderstand und arteriellem Blutdruck, V_1 -Rezeptor-vermittelt sind, wird angenommen, dass die höhere V_1 -Rezeptorselektivität von TP einen therapeutischen Vorteil gegenüber AVP bietet.

1.2.3 Bedeutung von Vasopressin-Analoga in der Sepsistherapie

Bereits im Jahre 2001 konnten Landry et al. zeigen, dass bei nicht septischen Patienten mit arterieller Hypotonie, z.B. im kardiogenen Schock, die AVP-Plasmakonzentration bei 20-30 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ liegt (Normwert 1-4 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) und damit deutlich erhöht ist [92]. Diese Regulation scheint in der Sepsis jedoch gestört zu sein. Bei prothrierter Sepsis sinken die AVP-Spiegel, nach einer initial stark erhöhten Phase, auf Werte von 2-4 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ab. Landry et al. beschrieben erstmalig diesen Zustand von inadäquat niedrigen AVP-Plasmakonzentrationen in der Sepsis und etablierten hierfür den Begriff des relativen AVP-Mangels [92]. Die möglichen Ursachen des relativen AVP-Mangels sind in Tabelle 1.3 aufgeführt.

- Entleerung der neurohypophysären AVP-Speicher [149]
- Autonome Dysregulation [179]
- Massive Freisetzung von NO [66]
- Hohe Konzentrationen endo- und exogener Katecholamine [41]
- Gesteigerte Kortisolspiegel [123]

Tab. 1.3: Mechanismen des relativen AVP-Mangels in der Sepsis [52]

Legende: AVP = Arginin-Vasopressin, NO = Stickstoffmonoxid

AVP-Dosierungen, die bei gesunden Menschen keine klinisch fassbare hämodynamische Wirkung haben ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$), sind in der Lage bei septischen Patienten den Blutdruck signifikant zu steigern und den AVP-Spiegel auf vermeintlich adäquate Werte ($\approx 30 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) anzuheben [52, 92, 94]. Während konventionelle Vasopressoren im fortgeschrittenen Stadium der Sepsis selbst in hohen Dosierungen nur wenig Effekt zeigen [38, 49], weist AVP eine exzellente Dosis-Wirkungs-Beziehung auf [93]. Somit können der arterielle Blutdruck bei septischen Patienten durch AVP-Applikation gesteigert und die Dosierung konventioneller Vasopressoren oft deutlich reduziert werden [92]. Dieses Phänomen wird auch als AVP-Hypersensitivität in der Sepsis beschrieben. Die hierfür diskutierten Ursachen sind in Tabelle 1.4 aufgeführt.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • V_1-Rezeptor-Sensibilisierung durch niedrige AVP-Plasmaspiegel [92] • Blockade von K_{ATP}-Kanälen [170] • Hemmung der iNOS-Induktion und der cGMP-Synthese [164] • Interaktion mit Adrenozeptoren auf G-Protein-Ebene [74] • Verminderung der α_1-Adrenozeptor-„Downregulation“ [74] |
|---|

Tab. 1.4: Ursachen für die AVP-Hypersensibilität in der Sepsis [52]

Legende: AVP = Arginin-Vasopressin, K_{ATP} -Kanälen = Adenosintriphosphat abhängige Kalium-Kanäle, iNOS = induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase, cGMP = cyclisches Guanosinmonophosphat

Septische Patienten leiden häufig an pulmonaler Hypertonie und akutem Nierenversagen. Da AVP in niedriger Dosierung in der Lage ist das pulmonale Gefäßbett zu dilatieren und die Kreatinin-Clearance, sowie die Urinausscheidung zu erhöhen, sind möglicherweise auch diese Effekte von therapeutischem Interesse in der Sepsis [73]. Aussagekräftige Untersuchungen hierzu liegen derzeit jedoch nicht vor.

1.2.4 Unerwünschte Effekte von Vasopressin-Analoga in der Sepsis

Neben den therapeutisch nützlichen Effekten von AVP und TP auf die Hämodynamik, sind auch einige unerwünschte Wirkungen zu nennen. Analog zu den konventionellen Vasopressoren können Vasopressin-Analoga eine Konstriktion im Bereich der Endstrombahn bewirken, welche zu einer

Sauerstoffminderversorgung und Ischämie lebenswichtiger Organsysteme führen kann. Dies ist in der Sepsis, einem Zustand mit üblicherweise erhöhtem metabolischen Umsatz [130], als besonders kritisch zu bewerten. In diesem Zusammenhang ist weiterhin wichtig, dass dosisabhängige Reduktionen von HR und HZV sowie daran gekoppeltem Sauerstoffangebot (DO_2) berichtet wurden [6, 46]. Weiterhin kann die exogene Applikation von Vasopressin-Analoga, wahrscheinlich durch überschießende Vasokonstriktion, die Perfusion im Splanchnikusgebiet [86] sowie der Haut [48] und Koronargefäße [107] dosisabhängig kompromittieren.

Außerdem fördern Vasopressin-Analoga durch V_1 -Rezeptor-vermittelte Calcium-Freisetzung die Thrombozytenaggregation und somit das Risiko für eine DIG und Thrombembolien. Des weiteren beeinflusst AVP die gastrointestinale Motilität, den Uterustonius, den Glykogenstoffwechsel der Leber und die Sekretion von Aldosteron [37].

Weiterhin wurden Fälle von kardialen, neurologischen und dermatologischen Nebenwirkungen berichtet [37]. Nicht alle der zuvor genannten Wirkungen und deren zugrunde liegenden Mechanismen sind bis heute vollständig verstanden, so dass ein unkritischer Gebrauch von Vasopressin-Analoga in der Therapie der Sepsis möglicherweise bisher unerkannte Gefahren bergen kann. Es ist jedoch wichtig festzuhalten, dass die meisten Nebenwirkungen für Dosierungen über $0,04 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ beschrieben wurden. Weiterhin existieren erste experimentelle Hinweise [10, 11, 175] und vereinzelte klinische Fallberichte [113, 178], die darauf hindeuten, dass die kontinuierliche Infusion von niedrig dosiertem TP die Markohämodynamik in der Sepsis effektiv stabilisieren kann und gleichzeitig mit geringeren Nebenwirkungen als die üblicherweise praktizierte intermittierende Bolus-Injektion assoziiert ist. Ein direkter Vergleich verschiedener Dosierungsschemata von TP ist bis dato allerdings weder im Rahmen experimenteller noch klinischer Studien durchgeführt worden.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

TP wird zunehmend als alternativer non-adrenerger Vasopressor in der Kreislauftherapie bei septischen Patienten mit arterieller Hypotonie eingesetzt. Neben seinen positiven hämodynamischen Eigenschaften vermag TP jedoch unter anderem die Makrohämodynamik, das DO_2 und den mikrovaskulären Blutfluss negativ zu beeinflussen und damit die Funktion verschiedener Organsysteme zu gefährden [52]. Es existieren Hinweise darauf, dass das Dosierungsregime von TP einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten organgefährdender Nebenwirkungen nimmt.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb erstmalig ein direkter Vergleich zwischen den Effekten der kontinuierlichen, niedrig dosierten Infusion und der Bolus-Gabe von TP auf die Funktion verschiedener vitaler Organsysteme in dem etablierten Sepsismodell der chronischen Endotoxinämie im Schaf angestellt. Die Hypothese lautet, dass eine kontinuierliche, niedrig dosierte Gabe von TP mit weniger Organdysfunktionen assoziiert ist als die Bolus-Injektion. Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte und verblindete Untersuchung der Auswirkungen beider Applikationsformen von TP auf Surrogatparameter der kardiovaskulären, renalen und hepatischen Funktion.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeine Methodik

Nach Genehmigung des Versuchsvorhabens durch die Bezirksregierung Münster wurde das Experiment an 27 weiblichen, chronisch instrumentierten Schafen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 40 ± 2 kg in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Dr. med. vet. M. Lücke) durchgeführt. Die Schafe wurden für die Zeit der Versuchsreihe in Spezialkäfigen gehalten und hatten nach Beendigung der Instrumentierung freien Zugang zu Futter und Wasser.

2.2 Medikamente

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 2.1) sind die im Verlauf des Experimentes verwendeten Medikamente alphabetisch geordnet, mit Angabe des jeweiligen Herstellers, aufgelistet.

Handelsname	Hersteller	Im Text bezeichnet
Baxter Natriumchlorid-Lösung Viaflex® Plastikbeutel	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland	Baxter-Beutel
Disoprivan®, Propofol	AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland	Propofol
Haemopressin® 2mg, Terlipressin	Curatis Pharma GmbH, Hannover, Deutschland	Terlipressin
Isotone Natriumchlorid-Lösung 0,9%	B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	NaCl-Lösung
Kaliumchlorid 7,45%	B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	KCl-Lösung
Ketanest® 50, Ketamin	Parke-Davis, Berlin, Freiburg, Deutschland	S-Ketamin
Liquemin® N 5000, 5000 I.E. Heparin Natrium	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland	Heparin
Rocephin® 2g, Ceftriaxon	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland	Rocephin
Salmonella typhosa Endotoxin	Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland	Lipopolysaccharid (LPS)

SH 27, Dialoc®, 4500ml, Substitutionslösung zur Hämofiltration	B.Braun Schiwa GmbH&Co. KG, Glandorf, Deutschland	SH-Lösung
--	---	-----------

Tab. 2.1: Medikamente

2.3 Medizinische Geräte

Die im Versuch verwendeten Geräte sind in der folgenden Tabelle (Tab. 2.2) aufgeführt.

Gerät	Hersteller	Im Text bezeichnet
3DT-XX BD (Becton Dickinson)	Ohmeda Ltd & Co KG, Erlangen, Deutschland	Druckwandler-Set
3-Wege Hahn	pvb Medizintechnik GmbH & Co KG, Kirchseeon, Deutschland	3-Wege-Hahn
9520 A CO-Computer	Edward Lifescience®, Irvine, CA, USA	Cardiac-Output-Computer
ABL™ 725 Radiometer mit SAT100 Kalibrierung	Radiometer Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark	Blutgasanalysegerät
Arterien-Katheter-Set, 18-gauge Leader Cath	Vygon, Aachen, Deutschland	Arterielle Kanüle
Ballonkatheter	Porgès S.A., Le Plessis Robinson-Cedex, Frankreich	Harnblasenkatheter
Druckleitung	ANGIOKARD Medizintechnik GmbH & Co KG, Friedeburg, Deutschland	Druckleitung
Durchflussgehäuse	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland	Thermistor-Adapter
Edwards-Swan-Ganz®, 7,5 F Katheter	Edwards Critical Care Division, Irvine, CA, USA	Pulmonalarterienkatheter (PAK)
Ethicon® Vicryl®, 0 metric	Johnson & Johnson, Brüssel, Belgien	Nahtmaterial
Klinidrape® Lochtuch selbstklebend, 120 cm x 150 cm	Mölnlycke Heath Care AB, Göteborg, Schweden	Großes Lochtuch
Monitor Hellige Servomed	Hellige Ltd, Freiburg, Deutschland	Monitoranlage

mono-flo®	Kendall Healthcare, Neustadt/Donau, Deutschland	Urinauffangbeutel
Original Infusomat®-Leitung	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Infusionsleitung
Original-Perfusor®-Leitung	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Perfusorleitung
Original-Perfusor®-Spritze, OPS 50 ml	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Perfusorspritze
Perfusor®-secura	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Perfusor
Perkutanes Super-ARROW® - Flex Schleuseneinführungsbesteck, 8,5 F	ARROW® Deutschland GmbH, Erding, Deutschland	Schleuse
Pico® 50 Arterial Blood Sampler	Radiometer Medicals A/S, Brønshøj, Dänemark	Heparinisierte Spritze
regulo-flo II	Smiths Medical Deutschland GmbH, Kirchseeon, Deutschland	Dial-Flow-Infusionsregler
Sigma Stat 2.03	SPSS, Chicago, IL, USA	Statistik-Programm
7,5-ml-EDTA-S-Monovette	Monovette SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland	Plasma-Monovette
7,5-ml-Serum-S-Monovette	Monovette SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland	Serum-Monovette
Eppendorf-Pipette	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	Eppendorf-Pipette
2 ml Nunc-Einmalröhrchen mit Stopfen	Nunc GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland	NUNC-Röhrchen

Tab. 2.2: Medizinische Geräte

2.4 Instrumentierung des Schafe

2.4.1 Anästhesie

Nach einer mindestens 8 stündigen Nahrungskarenz erhielten die Schafe vor dem Wiegen und der anschließenden Instrumentierung eine intramuskuläre Injektion von 20-25 mg·kg⁻¹ S-Ketamin. Mit der Instrumentierung wurde begonnen nachdem das Tier adäquat analgesiert und anästhesiert war.

2.4.2 Der Pulmonalarterienkatheter

Nach Lagerung in Rückenlage und Fixierung der Extremitäten mit Bandagen wurde zunächst die Haut über der rechten Vena jugularis rasiert, gereinigt und desinfiziert. Nun wurde das Punktionsgebiet mit einem Lochtuch steril abgedeckt. Unter manueller Stauung wurde das Gefäß unter ständiger Aspiration punktiert. Nach Positionierung der Kanüle im Gefäßlumen wurde ein Seldingerdraht über die Kanüle ins Gefäß eingebracht und anschließend die Kanüle entfernt. Über diesen Draht konnte nach Erweiterung des Kanals mit einem Stichskalpell die Schleuse mit einem Dilatator eingebracht werden. Diese Technik der Katheteranlage wird als Seldinger-Technik bezeichnet [148]. Anschließend werden der Draht und der Dilatator entfernt und die Schleuse mit einer Annaht und einer Tabaksbeutelnaht fixiert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde über den Schleusenseitenarm eine kontinuierliche Propofol-Infusion von 4-7 mg·kg⁻¹·h⁻¹ verabreicht.

Nun konnte der PAK, nach Spülen sämtlicher Gefäßlumina mit NaCl-Lösung, mit dem Druckwandler-Set verbunden werden und über die liegende Schleuse eingebracht werden. Der Druck an der Katheterspitze wurde sowohl digital als auch im zeitlichen Verlauf als Kurve kontinuierlich auf der Monitoranlage angezeigt. Der nicht im Gefäß befindliche Anteil des PAK befand sich jederzeit in einer sterilen Schutzhülle, so dass eine Lagekorrektur unter sterilen Bedingungen auch zu einem späteren Zeitpunkt möglich war.

Die richtige Lage des PAK wurde erreicht, indem sobald der Katheter den Druck der oberen Hohlvene anzeigte der Ballon mit 1,5 ml Luft aufgefüllt wurde, so

dass der Katheter beim weiteren Vorschieben dem Blutstrom folgen konnte. Im weiteren Verlauf ab ca. 30 cm Einfuhrtiefe zeigte sich ein systolischer Druck um 25 mmHg und ein diastolischer 0 mmHg. Beim weiteren Vorschieben erhöhte sich der diastolische Druck beim Überschreiten der Pulmonalklappe. Bei einer Eindringtiefe von ca. 60 cm kam es zur vollständigen Okklusion eines mittelgroßen Pulmonalarterienastes. Der diastolische Druckwert blieb nun konstant, der systolische lag um 15 mmHg. Dies wird „Wedge-Position“ genannt. Nach Entlüften des Ballons zeigte sich nun wieder die normale pulmonalarterielle Druckkurve. In dieser Position wird der Katheter nun arretiert. Im weiteren Verlauf des Experimentes wurde mit Hilfe des PAK die Körpertemperatur, der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP), der zentrale Venendruck (CVP) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedge-Druck, PCWP) gemessen. Des Weiteren wurde aus dem Katheter gemischtvenöses Blut zur Bestimmung des gemischtvenösen Sauerstoff- (pO_2) und Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO_2) entnommen.



Abb. 2.1: Schleuse

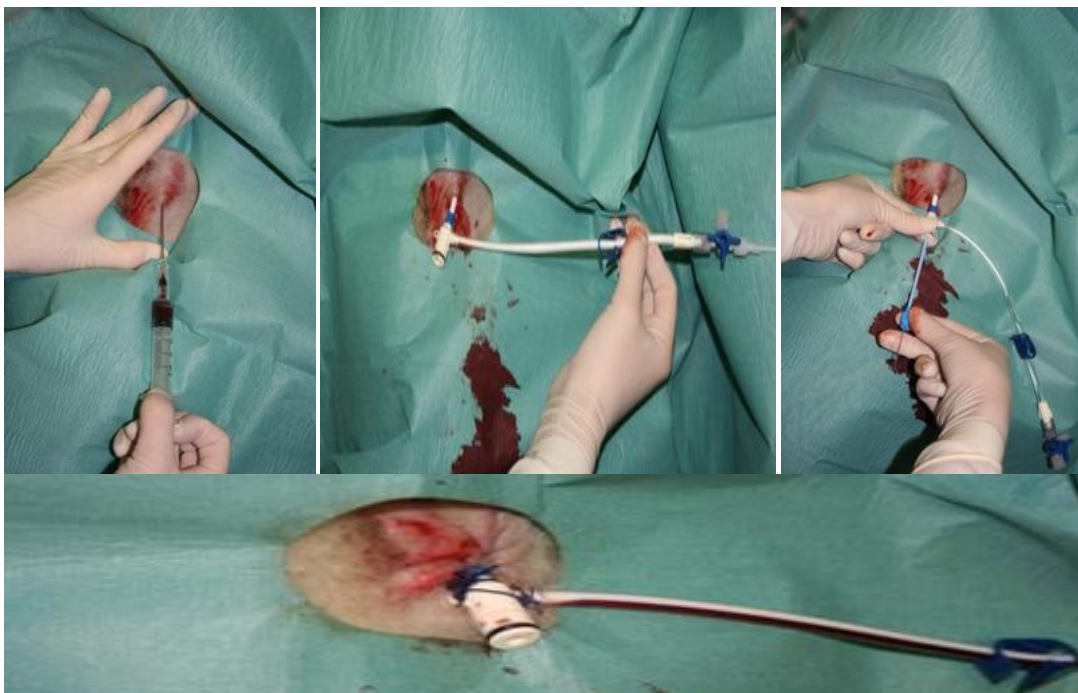


Abb. 2.2: Perkutaner Einbringen der Schleuse in die Vena jugularis externa

2.4.3 Der Femoralarterienkatheter

Das Schaf wurde in der linken Leiste rasiert, gereinigt und desinfiziert. Nun wurde das Punktionsgebiet mit einem Lochtuch steril abgedeckt. Anschließend wurde die Arteria femoralis perkutan mit einer Kanüle punktiert und nach Seldinger-Technik der arterielle Katheter eingebracht und in der Leiste mittels Annaht und Tabaksbeutelnaht fixiert. Die arterielle Kanüle wurde daraufhin an ein Spülsystem mit 10000 I.E. Heparin in 1000 ml NaCl-Lösung angeschlossen und gespült. Anschließend wurde er mit einem Druckaufnehmer verbunden und an einen Verstärker angeschlossen, abgeglichen und kalibriert. Das Signal wurde sowohl digital als auch im zeitlichen Verlauf auf dem Monitor angezeigt. Im weiteren Verlauf des Experimentes wurden über den Katheter der systolische, der diastolische Blutdruck und der Mitteldruck abgelesen. Der arterielle Zugang diente ebenfalls zur Entnahme von Blutproben zur Bestimmung des arteriellen Sauerstoff- (pO_2) und Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) und der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2).



Abb. 2.3: Arterienset und Punction der Arteria femoralis

2.4.4 Der transurethrale Katheter

Nach Desinfektion der Harnröhrenöffnung wurde mit Hilfe eines Spekulum die Harnröhrenöffnung dargestellt und ein transurethraler Blasenkatheeter plziert und mit 10 ml Flüssigkeit geblockt. Im weiteren Verlauf diente der Harnblasenkatheter zur Bestimmung der Urinmege.

2.4.5 Abschluss der Instrumentierung

Um einer iatrogenen Infektion während der Instrumentierung vorzubeugen, erhielten die Schafe nach dem Legen aller Katheter einmalig 2 g Ceftriaxon i.v.. Nach Sicherung sämtlicher Konnektoren und Ventile wurden der Pulmonal- und der Femoralarterienkatheter an ein Druckspülsystem mit heparinisierter Baxter-NaCl-Lösung angeschlossen (10 I.E. Heparin auf 1 ml NaCl 0,9%, Fluss $3 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$) zur Prophylaxe einer intraluminalen Thrombusbildung.

Die Propofol-Infusion wurde nach Abschluss der Instrumentierung beendet und das noch anästhesierte Schaf in eine hockende Position gebracht. Daraufhin wurden sämtliche Katheterleitungen mit Bändern im Fell des Tieres befestigt. Zur Prävention einer Dehydratation erhielten die Schafe eine kontinuierliche Infusion SH-Lösung von $2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Zusätzlich hatten die Schafe im weiteren Verlauf jederzeit freien Zugang zu Wasser und Futter (Abb. 2.4).



Abb. 2.4: Das Schaf nach Abschluss der Instrumentierung mit freiem Zugang zu Wasser und Futter

2.5 Messverfahren

Nach einer mindestens 24-stündigen Erholungsphase erfolgte die Erhebung des kardiopulmonalen Status und des globalen Sauerstofftransports des gesunden Schafes. Hierzu wurden die Katheter über Druckaufnehmersysteme an Monitore angeschlossen und so der MAP, der MPAP und der CVP gemessen. Zum Ablesen des PCWP war es notwendig den Ballon des PAK zu füllen, um eine Okklusion zu erreichen, damit die Wedge-Kurve angezeigt wurde. Zur Bestimmung der HR wurden die Systolen in der arteriellen Druckkurve ausgezählt.

Das HZV wurde mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt, hierzu wurden die Lumina des PAK über einen Thermistor an einen „Cardiac-Output-Computer“ angeschlossen und schnell 10 ml einer 2-5 °C kalten NaCl-Lösung injiziert. Hierdurch kann der Computer einen Wert berechnen, der dem HZV entspricht, indem die Bluttemperaturwerte an verschiedenen Stellen des PAK gemessen werden. Dies wurde dreimal in Folge durchgeführt und die Werte gemittelt [65]. Außerdem wurde über den Thermistor permanent die Körperkerntemperatur (T) ermittelt.

Der Herzindex (CI), der Schlagvolumenindex (SVI), der systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI), der pulmonalvaskuläre Widerstandsindex (PVRI), der rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI), sowie der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex (LVSWI) und der systemische Perfusionsdruck (SPP) wurden mit Hilfe von Standardformeln berechnet. Diese sind in der folgenden Tabelle (Tab.2.3) aufgeführt. Die Körperoberfläche (KOF) des Schafes wird für alle Versuchstiere individuell bestimmt um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Nach der Meeh'schen Formel wird die KOF wie folgt berechnet: $KOF [m^2] = 0,084 \cdot (\text{Körpergewicht [kg]})^{2/3}$, wobei 0,084 eine Konstante für das Schaf darstellt.

Parameter	Abkürzung [Einheit]	Berechnung
Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)	MAP [mmHg]	Direkte Messung
Herzfrequenz (heart rate)	HR [min^{-1}]	Auszählung
Zentraler Venendruck (central venous pressure)	CVP [mmHg]	Direkte Messung
Systemischer Perfusionsdruck (systemic perfusion pressure)	SPP [mmHg]	MAP – CVP
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure)	MPAP [mmHg]	Direkte Messung
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)	PCWP [mmHg]	Direkte Messung („Wedgen“)
Herzindex (cardiac index)	CI [$\text{l} * \text{min}^{-1} * \text{m}^{-2}$]	HZV / KOF
Schlagvolumenindex (stroke volume index)	SVI [$\text{ml} * \text{m}^{-2}$]	(HZV*1000) / (HR*KOF)
Systemvaskulärer Widerstandsindex (systemic vascular resistance index)	SVRI [$\text{dyne} * \text{cm}^{-5} * \text{m}^2$]	(MAP – CVP) / (CI*80)
Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (pulmonary vascular resistance index)	PVRI [$\text{dyne} * \text{cm}^{-5} * \text{m}^2$]	(MPAP – PCWP) / (CI*80)
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (left ventricular stroke work index)	LVSWI [$\text{g} * \text{m} * \text{m}^{-2}$]	(CI*(MAP – PCWP)*13,6) / HR
Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (right ventricular stroke work index)	RVSWI [$\text{g} * \text{m} * \text{m}^{-2}$]	(CI*(MPAP – CVP)*13,6) / HR

Tabelle 2.3: Parameter der Hämodynamik [152]

Über den PAK und die arterielle Kanüle konnten jederzeit pulmonalarterielle (gemischtvenöse) und arterielle Blutproben zur Blutgasanalyse als auch zu labormedizinischen Analysen abgenommen werden.

Die Proben zur Blutgasanalyse wurden in heparinisierten Spezialspritzen abgenommen und vom Blutgasanalysegerät photometrisch analysiert. Die dabei gemessenen und errechneten Parameter sind in der folgenden Tabelle (Tab. 2.4) dargestellt.

Parameter	Abkürzung [Einheit]
Gesamthämoglobin-Konzentration	ctHb [g·dl ⁻¹]
Hämatokrit	Hkt [%]
Sauerstoffsättigung	s _{a/v} O ₂ [%]
Sauerstoffpartialdruck	p _{a/v} O ₂ [mmHg]
Kohlendioxidpartialdruck	p _{a/v} CO ₂ [mmHg]
pH-Wert	pH _{a/v} [-log ₁₀ cH ⁺]
Standardhydrogencarbonat-Konzentration	cHCO ₃ ⁻ _{a/v} [mmol·l ⁻¹]
Standard-Basenüberschuss	BE [mmol·l ⁻¹]
Laktat-Konzentration	cLac [mmol·l ⁻¹]
Glukose-Konzentration	cGlu [mg·dl ⁻¹]

Tab. 2.4: Blutgasanalyse

Legende: a = arteriell, v = venös

Die Blutproben zur labormedizinischen Analyse wurden in 10ml Serum- und EDTA-Plasma-Monovetten aus der arteriellen Kanüle entnommen. Nach der Probenentnahme wurden die Monovetten sofort für 20 Minuten zentrifugiert. Dadurch setzten sich die korpuskulären Bestandteile am Monovettengrund ab. Vom Überstand wurde jeweils dreimal 1 ml Serum bzw. Plasma in ein NUNC-Röhrchen abpipettiert und bei -80 °C gelagert. Die labormedizinischen Analysen sind in der folgenden Tabelle (Tab.2.5) zusammengefasst.

Parameter (Abk.)	Einheit	Probenmaterial
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	$U * l^{-1}$	Serum
Glutamat-Oxalacetat- Transaminase (GOT)	$U * l^{-1}$	Serum
Bilirubin	$mg * dl^{-1}$	Serum
Hämatokrit	%	Blutgasanalyse
Hämoglobin	$g * dl^{-1}$	Blutgasanalyse
Harnstoff (Urea)	$mg * dl^{-1}$	Serum
Kreatinin (Krea)	$mg * dl^{-1}$	Serum
Laktat-Konzentration	$mmol * l^{-1}$	Blutgasanalyse
Laktatdehydrogenase (LDH)		Serum
Lipase	$U * l^{-1}$	Serum
Protein		Plasma
Troponin I (Trop I)	$ng * ml^{-1}$	Serum
Vasopressin	$pg * ml^{-1}$	EDTA-Plasma

Tab. 2.5: Labormedizinische Analysen

2.6 Versuchsprotokoll

Jeder Versuch erstreckte sich über eine Zeit von 40 Stunden. Nach Beendigung der Versuchsreihe wurden die Schafe mit Propofol ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) tief narkotisiert. Anschließend erhielten die Schafe eine Injektion von 50 ml Kaliumchlorid 7,45%, welche unmittelbar zur Asystolie führte und den Tod der Tiere verursachte. Bei jeder Messung wurden oben genannte hämodynamischen Parameter, die Körperkerntemperatur, sowie die produzierte Urinmenge gemessen. Alle sechs Stunden wurden Blutgasanalysen durchgeführt und Proben für die labormedizinischen Untersuchungen abgenommen. Nach Abschluss der Reihe wurden die Organproben entnommen.

2.6.1 Versuchsdurchführung

Die erste Messung wird im Folgenden als Baseline (BL) bezeichnet. Im Anschluss an diese Messung erhielten die Schafe eine kontinuierliche intravenöse Infusion von *Salmonella typhosa*-LPS (Endotoxin) in einer Dosierung von $10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ für die folgenden 40 Stunden. Um eine Normovolämie während der Versuchszeit zu garantieren erhielten die Schafe zusätzlich eine intravenöse Infusion von SH-Lösung ($2\text{-}6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), so dass der CVP und PCWP im Vergleich zum Ausgangswert nicht mehr als 3 mmHg abwich.

Nach 16 Stunden Endotoxinämie fand die nächste Messung statt, welche im Folgenden als 0h bezeichnet wird. Von nun an fanden über 24 Stunden stündliche Messungen bis zum Versuchsende statt (Zeitpunkt 1h bis 24h).

Unmittelbar nachdem der Tod der Tiere eingetreten war, wurde sowohl der Thorax als auch das Abdomen des Schafes eröffnet und standardisierte Organproben entnommen. Von jedem Organ wurde eine Probe in Formaldehyd-Lösung eingelegt und ohne Kenntnis der Gruppenzuordnungen von einem Pathologen hinsichtlich allgemeiner Veränderungen histologisch analysiert. Zur Analyse der bronchialen Obstruktion wurden 20 Felder des Lungenparenchyms eines jeden Schafs mikroskopisch mit einer zehnfachen Vergrößerung untersucht. Es wurde beurteilt, ob die Bronchien überwiegend verschlossen oder offen waren. Die bronchiale Obstruktionsratio wurde als das Verhältnis von Bronchien mit einer luminalen Obstruktion von $\geq 50\%$ versus $< 50\%$ bestimmt. In der folgenden Tabelle (Tab.2.7) sind die analysierten Organproben aufgeführt.

Organ	Biopsiestelle
Herz	Wand des linken Ventrikels
Lunge	Parenchym des rechten Lungenmittellappens
Leber	Parenchym des rechten Leberlappens
Niere	Rinde und Mark der rechten Niere

Tab. 2.6: Organproben

2.6.2 Gruppeneinteilung

24 der 27 Schafe überlebten 16 Stunden nach Beginn der LPS-Infusion und wurden daraufhin nach der 0h-Messung einer der drei folgenden Gruppen randomisiert und verblindet zugeteilt.

- 1.) Kontinuierliche TP-Gruppe: Acht Schafe erhielten eine kontinuierliche Infusion von 2 mg TP über 24 Stunden und einen Bolus Placebo (0,9% NaCl-Lösung) nach 0,6,12 und 18 Stunden
- 2.) TP-Bolus-Gruppe: Acht Schafe erhielten einen Bolus von jeweils 1mg TP nach 0, 6, 12 und 18 Stunden und eine kontinuierliche Infusion von der gleichen Menge 0,9% NaCl-Lösung wie die kontinuierliche TP-Gruppe.
- 3.) Kontroll-Gruppe: Acht Schafe erhielten eine kontinuierliche Infusion und einen Bolus nach 0, 6, 12 und 18 Stunden von 0,9% NaCl-Lösung in der gleichen Menge wie die anderen beiden Gruppen.

Die TP-Dosis für die kontinuierliche TP-Gruppe wurde an Hand vorausgegangener Studien festgelegt. Für die aktuelle Studie wurde eine Dosis gewählt, die bei endotoxämischen Schafen den MAP auf Werte gesunder Schafe anhebt und aufrechterhält. Für die Bolus-Gruppe wurde eine Dosierung von 1 mg alle sechs Stunden gewählt, da frühere Studien zeigten, dass 1-2 mg TP als Bolus für Patienten im septischen Schock einen positiven Effekt auf die Hämodynamik haben. Außerdem zeigten Studien, dass die Wirkung einer Bolus-Injektion für ungefähr sechs Stunden nachweisbar ist [6, 98, 112, 119].

2.7 Statistische Auswertungen

Alle Daten sind als Mittelwert \pm Standardfehler (S.E.M.) angegeben. Zur statistischen Auswertung wurde die Sigma Stat 2.03 Software verwendet. Nach Testung auf Normalverteilung mit dem Kolmogrov-Smirnov Test, wurden Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse für Messwertwiederholungen (ANOVA) mit nachfolgendem post-hoc-Vergleich nach Student-Newman-Keuls oder einem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Für alle statistischen Tests wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1 Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System

Der systemische Perfusionsdruck war nach 16-stündiger Endotoxin-Infusion in allen Gruppen signifikant vermindert (jeweils $p < 0,05$ 0h vs. BL). In der unbehandelten Kontroll-Gruppe blieb der systemische Perfusionsdruck in den ersten sechs Stunden der Interventionsperiode konstant, und war nach 18, 19 und 24 Stunden signifikant erhöht im Vergleich zur 0h-Messung ($p < 0,05$). In der TP-Bolus-Gruppe war der Wert jeweils eine Stunde nach Injektion des TP-Bolus signifikant erhöht gegenüber dem 0h-Wert, als auch gegenüber der Kontroll-Gruppe zum gleichen Zeitpunkt ($p < 0,05$). Zu den Messpunkten nach 6, 12, 18 und 24 Stunden war der systemische Perfusionsdruck in der TP-Bolus-Gruppe verglichen mit der Kontroll-Gruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der kontinuierlichen TP-Gruppe stieg der systemische Perfusionsdruck stetig an. Nach einer Stunde war der Druck im Vergleich mit der unbehandelten Kontroll-Gruppe signifikant erhöht ($p < 0,05$). Ab der 6h-Messung Interventionsperiode war der systemische Perfusionsdruck jederzeit signifikant erhöht ($p < 0,05$ jeweils vs. 0h). Zu den Messzeitpunkten nach 6, 12, 18 und 24 Stunden war der systemische Perfusionsdruck in der kontinuierlichen TP-Gruppe verglichen mit der unbehandelten Kontroll-Gruppe und der TP-Bolus-Gruppe signifikant erhöht (jeweils $p < 0,05$; Abb. 3.1).

3.1.1 Das Herz

Der LVSWI war nach 16 Stunden kontinuierlicher Endotoxin-Infusion in allen Gruppen signifikant vermindert (jeweils $p < 0,05$ 0h vs. BL). In der kontinuierlichen TP-Gruppe stieg der LVSWI im zeitlichen Verlauf signifikant gegenüber den beiden anderen Gruppen an ($p < 0,05$ Kontroll-Gruppe vs. TP-Gruppen). Nach 18 Stunden Interventionszeit überschritt der LVSWI den Ausgangswert in der kontinuierlichen TP-Gruppe (Abb. 3.2 B).

Der RVSWI zeigte in allen Gruppen einen signifikanten Anstieg zum Ausgangswert nach 16-stündiger Endotoxin-Infusion (jeweils $p < 0,05$ 0h vs.

BL). Hier gab es keinen Unterschied im Verlauf zwischen den Gruppen (Abb. 3.2 A).

Der Troponin I (Trop I)-Wert stieg in der kontinuierlichen TP-Gruppe nicht an. Sowohl in der Kontroll- als auch in der TP-Bolus-Gruppe zeigte sich ein Trend zu erhöhten Werten. Allerdings gab es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (Abb. 3.3).

3.1.2 Flüssigkeitsbilanz und Gefäßpermeabilität

Die Gesamtflüssigkeitsbilanz (Infusionsmenge minus Urinmenge) war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen (Abb. 3.4).

Die Plasma-Protein-Konzentration sank in allen drei Gruppen unter Ringer-Laktat-Infusion signifikant ab (jeweils $p < 0,05$ 0h vs. BL). In der Gruppe mit kontinuierlicher TP-Infusion blieb der Wert während der Interventionsperiode stabil. In der Kontroll-Gruppe fiel die Plasma-Protein-Konzentration weiterhin ab. In der TP-Bolus-Gruppe sank der Wert ebenfalls weiter ab, jedoch weniger ausgeprägt als in der unbehandelten Kontroll-Gruppe (Abb. 3.5).

Die Hämoglobin-Konzentration und der Hämatokrit fielen unter Ringer-Laktat-Infusion im Verlauf ebenfalls leicht ab. Hier gab es jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tab. 3.1).

3.2 Die Niere

Die Urinausscheidung war während der initialen Interventionsperiode (0-6 Stunden) in beiden mit TP behandelten Gruppen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant erhöht (jeweils $p < 0,05$). Im Verlauf war die Menge an ausgeschiedenem Urin jedoch in der Kontroll-Gruppe signifikant erhöht im Vergleich zu beiden TP-Gruppen (jeweils $p < 0,05$ im Zeitraum 13-18 Stunden). Über die gesamte Interventionszeit von 24 Stunden gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede (Abb. 3.6).

Die Plasma-Kreatinin-Konzentration war allen Gruppen nach 16-stündiger Endotoxin-Infusion signifikant erhöht (jeweils $p < 0,05$ 0h vs. BL). In beiden TP-Gruppen sank der Wert während der Interventionsperiode wieder ab. In der

kontinuierlichen TP-Gruppe sank die Plasma-Kreatinin-Konzentration früher und war im Vergleich zum Wert in der Kontroll-Gruppe nach 12 und 24 Stunden signifikant verringert (jeweils $p < 0,05$; Abb. 3.7 A).

Die Plasma-Harnstoff-Konzentration war nach 16-stündiger Endotoxinämie in allen Gruppen signifikant erhöht (jeweils $p < 0,05$ 0h vs. BL). Zwischen den Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch zeigte sich ein Trend zu höchsten Werten in der Kontroll-Gruppe und zu niedrigsten Werten in der kontinuierlichen TP-Gruppe (Abb. 3.7 B).

3.3 Die Leber

Die Plasma-Konzentrationen von GOT und GPT wiesen keinen signifikanten Gruppenunterschied auf (Tab.3.1).

Die Plasma-Bilirubin-Konzentration war nach 16-stündiger Endotoxin-Infusion leicht angestiegen. Zu Beginn der Interventionsperiode zeigte sich ein verminderter Anstieg der Bilirubin-Konzentration in beiden TP-Gruppen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Abb. 3.8 A).

Die Plasma-Lipase-Konzentration wies keine signifikanten Gruppenunterschiede auf (Abb. 3.8 B).

3.4 Unspezifische Parameter der Gewebeschädigung/-hypoxie

Die arterielle Plasma-Laktat-Konzentration war nach 16-stündiger Endotoxin-Infusion in allen Gruppen signifikant erhöht (jeweils $p < 0,05$ 0h vs. BL). Über den gesamten Verlauf der Intervention zeigten sich die höchsten Laktat-Werte in der TP-Bolus-Gruppe und die niedrigsten in der kontinuierlichen TP-Gruppe (Abb. 3.9 A). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

Die Plasma-LDH Konzentration zeigte keinen Unterschied zwischen der Kontroll-Gruppe und der TP-Bolus-Gruppe. In der kontinuierlichen TP-Gruppe fielen die LDH-Konzentrationen im zeitlichen Verlauf signifikant ab (Abb. 3.9 B).

3.5 Vasopressin-Plasmaspiegel

In der unbehandelten Kontroll-Gruppe blieb der Vasopressin-Plasmaspiegel unverändert. In der kontinuierlichen TP-Gruppe stieg der Wert leicht und in der TP-Bolus-Gruppe stärker an. Nach 24 Stunden Intervention war der Vasopressin-Plasmaspiegel in der TP-Bolus-Gruppe signifikant höher als zu Beginn der Intervention ($p < 0,05$ 24h vs. 0h; Abb. 3.10).

3.6 Histologische Analyse

Die histologischen Untersuchungen des Herzens und der Leber zeigten geringe Zeichen von inflammatorischen Infiltraten ohne Gruppenunterschied.

Die Proben der Nieren zeigten leichtgradige Ablösungen von Endothelzellen und eine ubiquitäre leichtgradige Kongestion. Diesbezüglich zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Die histologische Analyse der Lunge zeigte in der unbehandelten Kontroll-Gruppe eine bronchiale Obstruktionsratio von $1,9 \pm 0,8$, in der TP-Bolus-Gruppe von $0,8 \pm 0,2$ und in der kontinuierlichen TP-Gruppe von $0,4 \pm 0,1$. Es gab keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (Abb. 3.11).

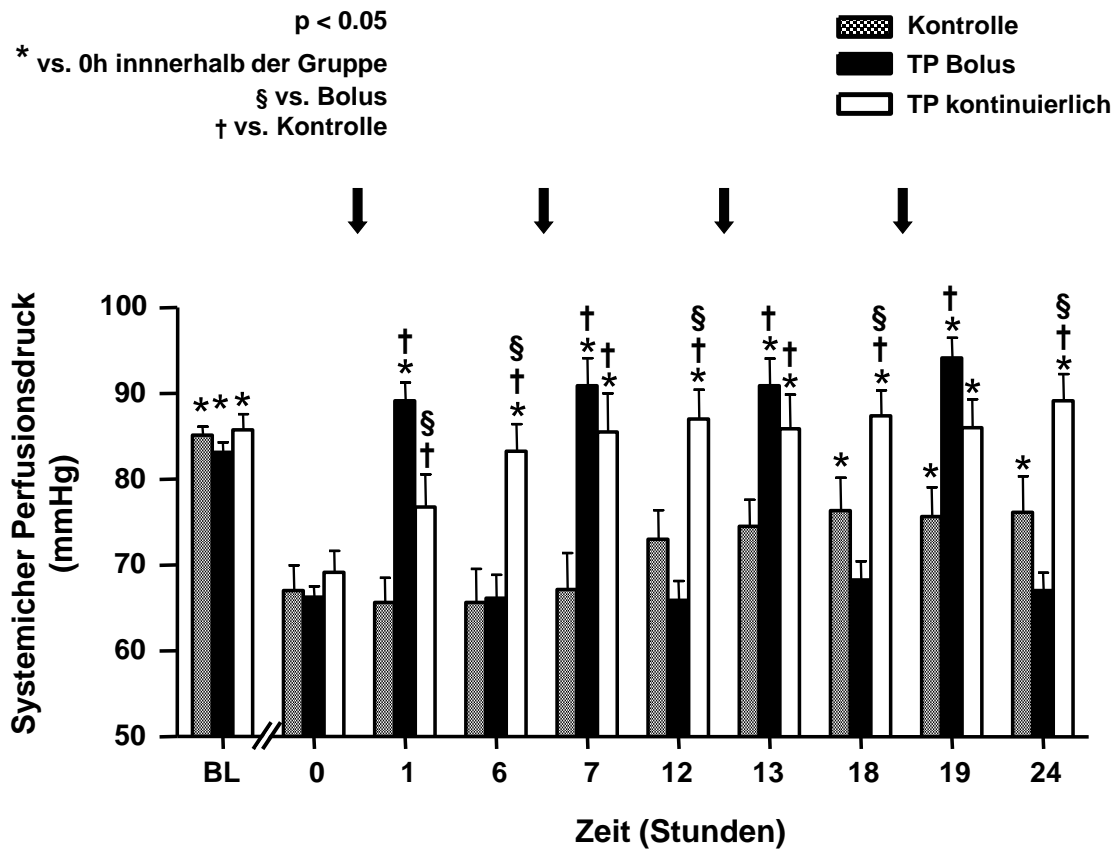


Abb. 3.1: Die Abbildung zeigt den systemischen Perfusionsdruck aller Gruppen im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 1, 6, 7, 12, 13, 18, 19 und 24 Stunden, die vier Pfeile markieren den Zeitpunkt der Bolus-Applikationen, je nach Gruppe von Terlipressin (TP) oder Placebo

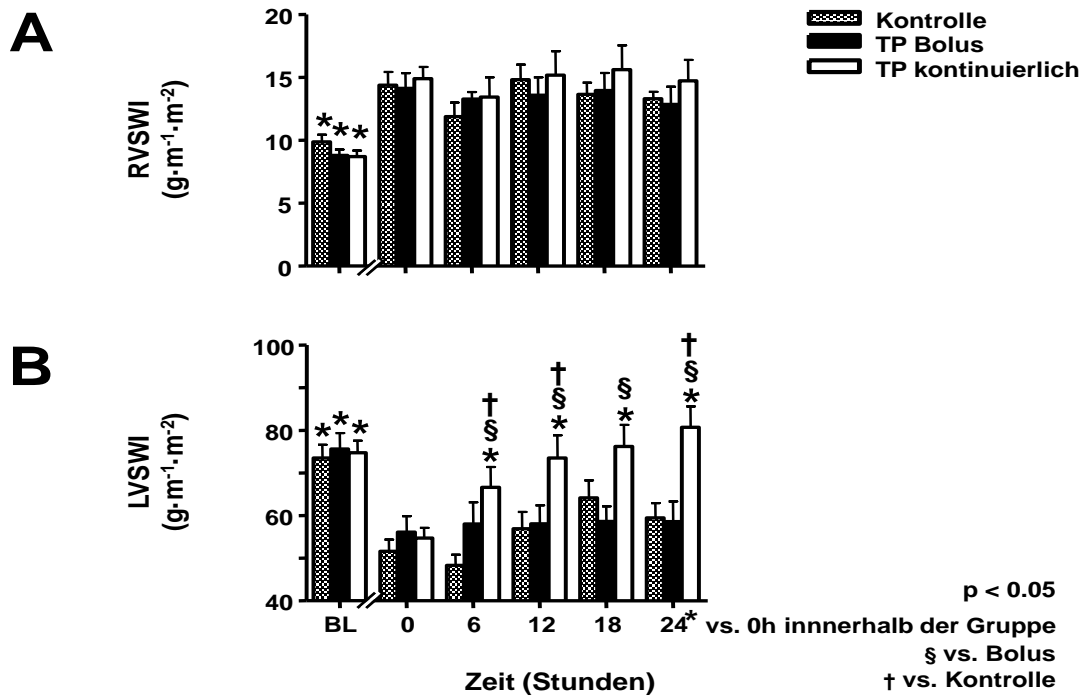


Abb. 3.2: Die Abbildung (A) zeigt den RVSWI (right ventricular stroke work index = rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex) und (B) den LVSWI (left ventricular stroke work index = linksventrikulärer Schlagarbeitsindex) aller Gruppen im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 6, 12, 18, und 24 Stunden Intervention

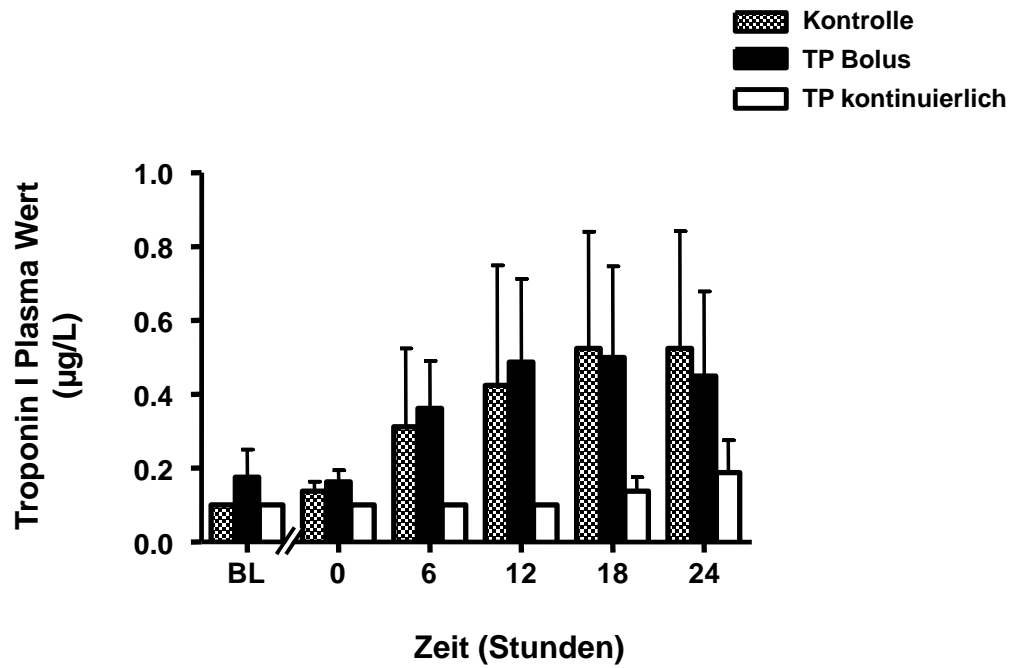


Abb. 3.3: Die Abbildung zeigt die Troponin I-Plasma-Konzentration aller Gruppen im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 6, 12, 18, und 24 Stunden Intervention

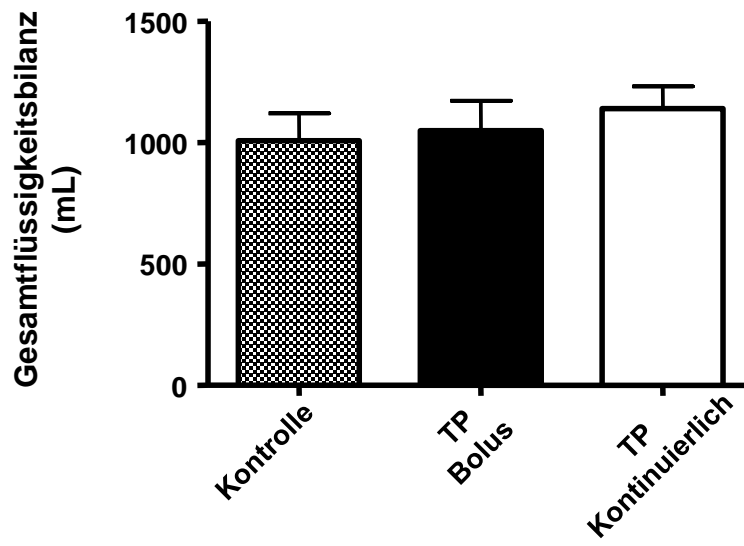


Abb. 3.4: Die Abbildung zeigt die Gesamtflüssigkeitsbilanz aller Gruppen im Vergleich

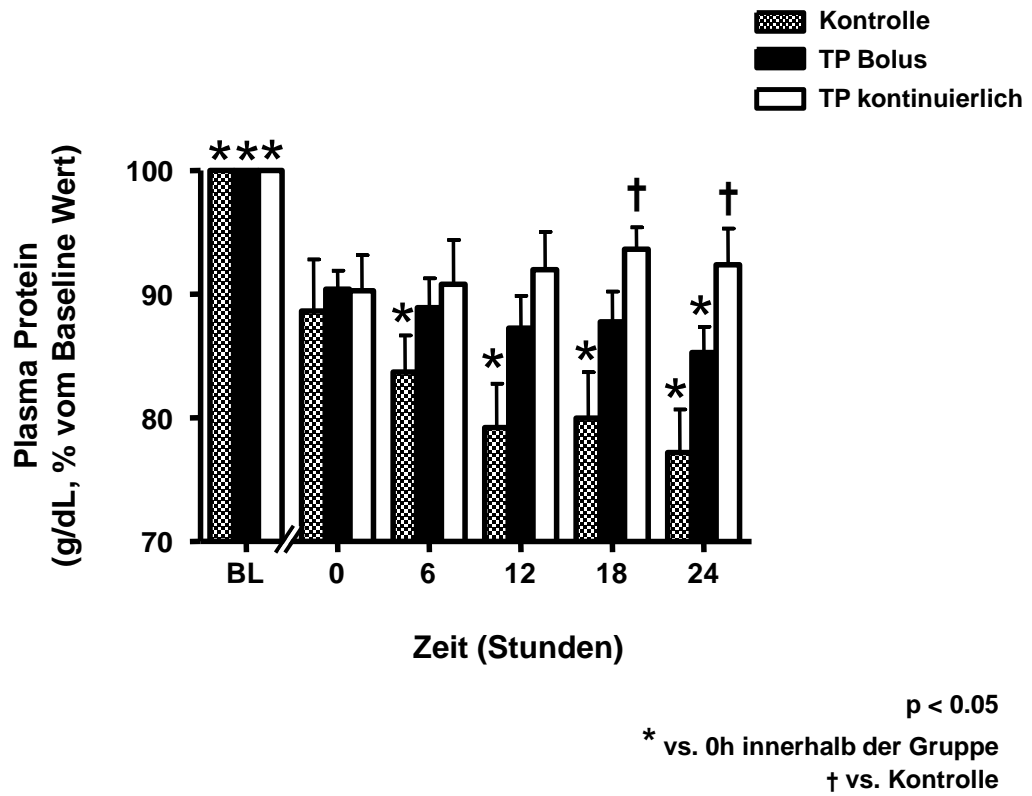


Abb. 3.5: Die Abbildung zeigt die Plasma-Protein-Werte aller Gruppen prozentual zum BL Wert im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 6, 12, 18, und 24 Stunden Intervention

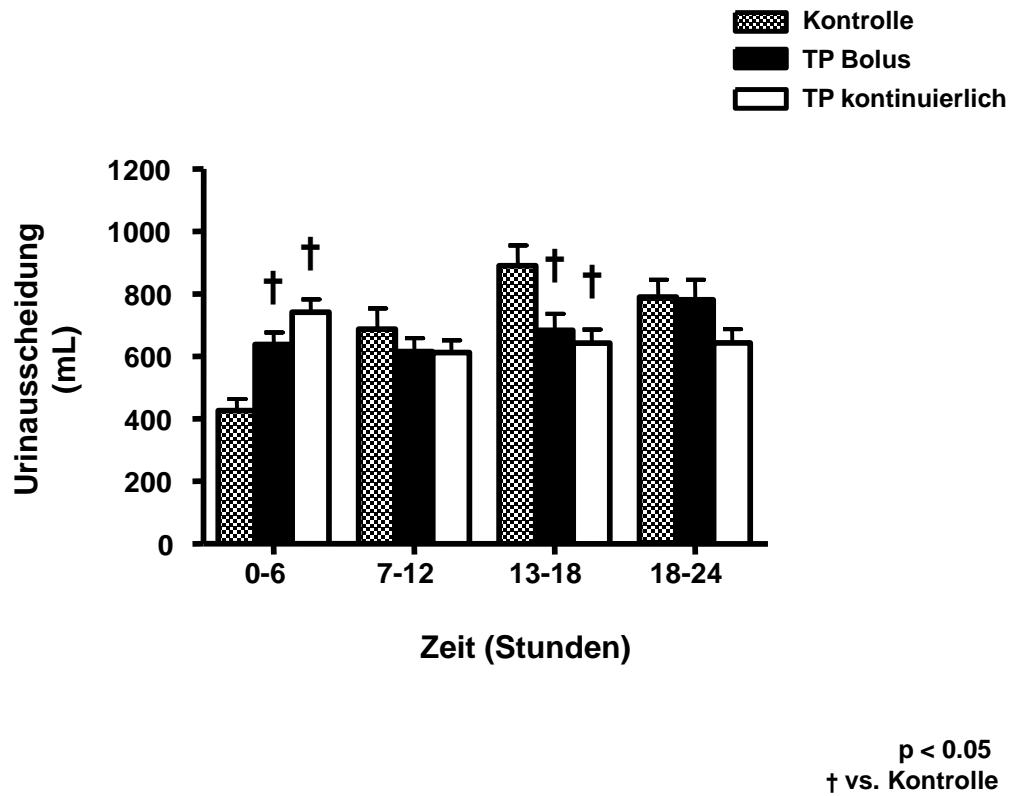


Abb. 3.6: Die Abbildung zeigt die Urinausscheidung aller Gruppen im zeitlichen Verlauf summiert nach 0-6, 7-12, 13-18 und 18-24 Stunden

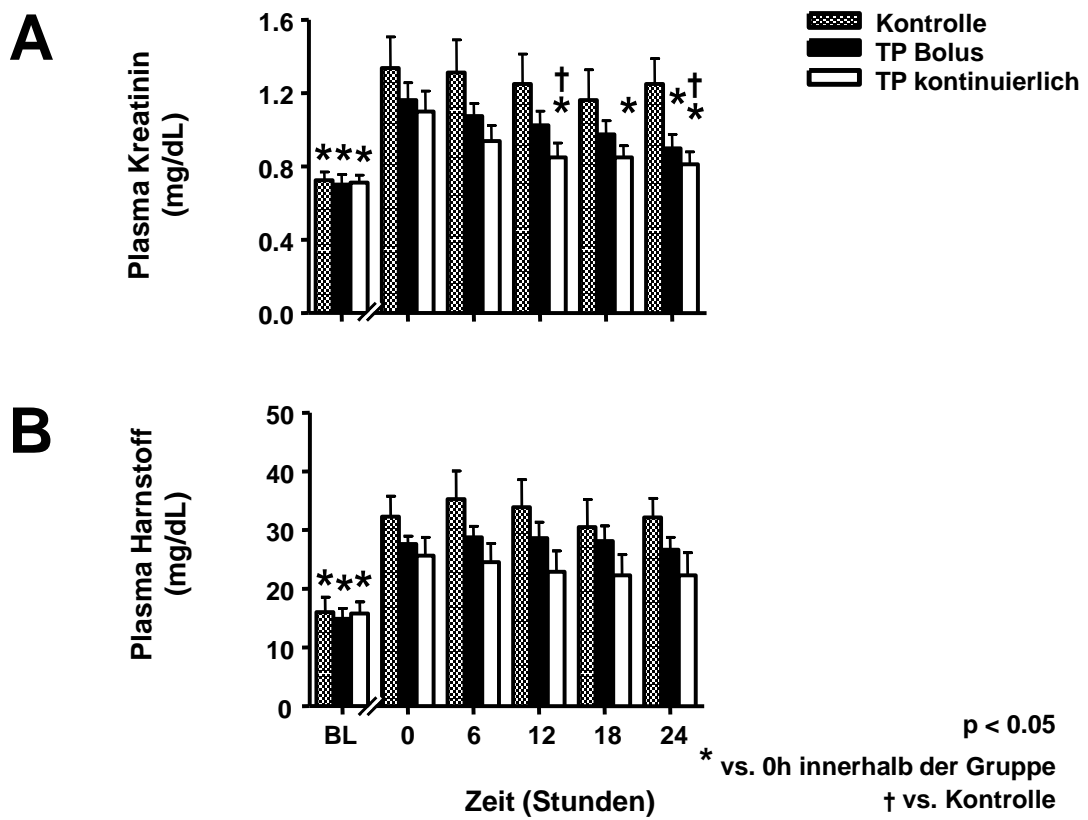


Abb. 3.7: Die Abbildung (A) zeigt die Plasma-Kreatinin-Konzentration und (B) die Plasma-Harnstoff-Konzentration aller Gruppen im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 6, 12, 18, und 24 Stunden Intervention

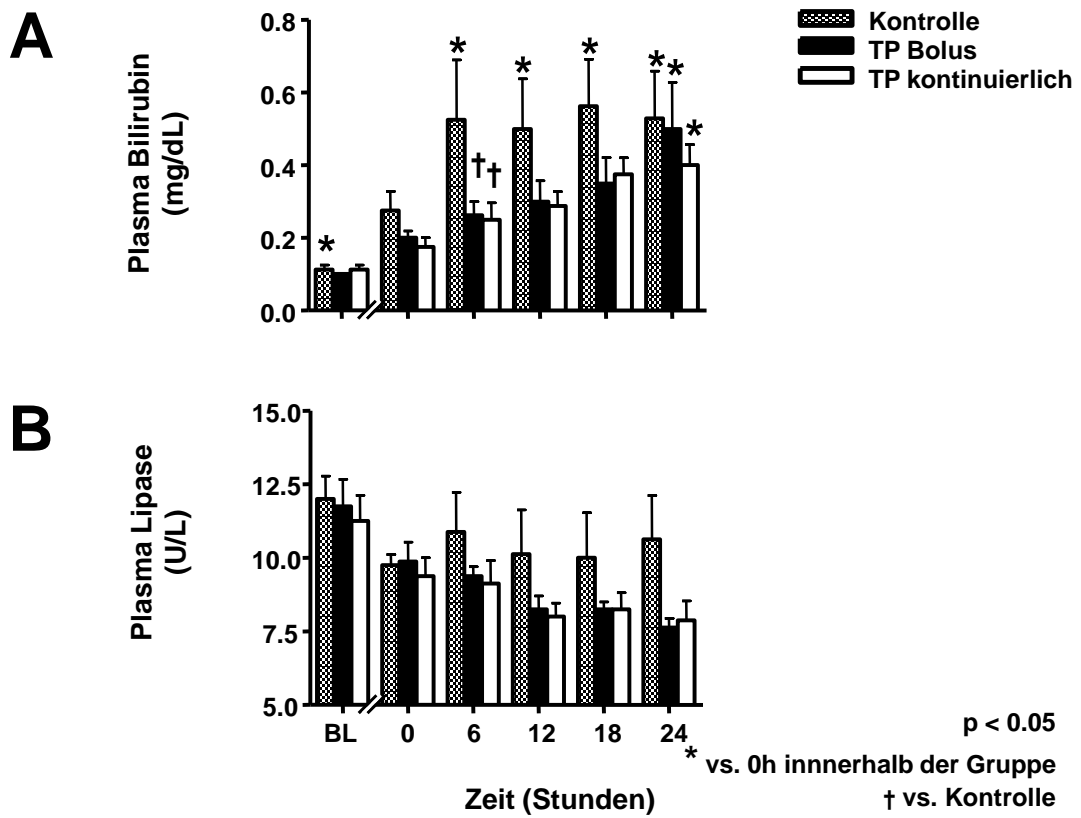


Abb. 3.8: Die Abbildung (A) zeigt die Plasma-Bilirubin-Konzentration und (B) die Plasma-Lipase-Konzentration aller Gruppen im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 6, 12, 18, und 24 Stunden Intervention

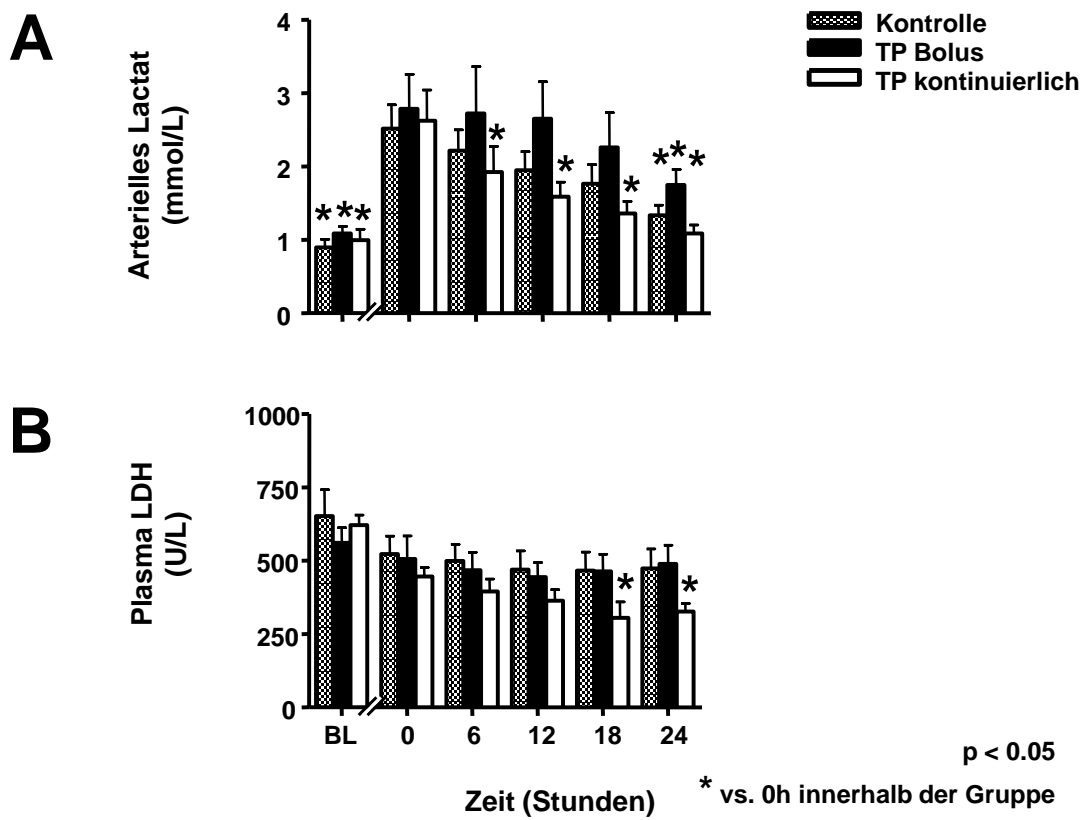
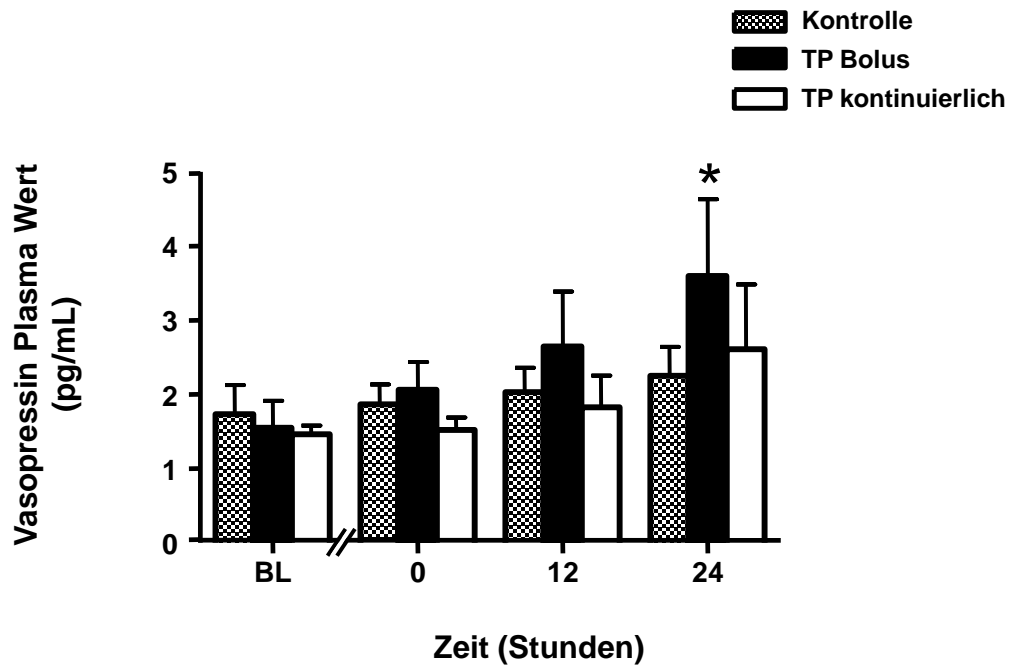


Abb. 3.9: Die Abbildung (A) zeigt die arterielle Lactat-Konzentration und (B) die Plasma-LDH-Konzentration aller Gruppen im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 6, 12, 18, und 24 Stunden Intervention



$p < 0.05$

* vs. 0h innerhalb der Gruppe

Abb. 3.10: Die Abbildung zeigt die Vasopressin-Plasma-Konzentration aller Gruppen im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 12 und 24 Stunden Intervention

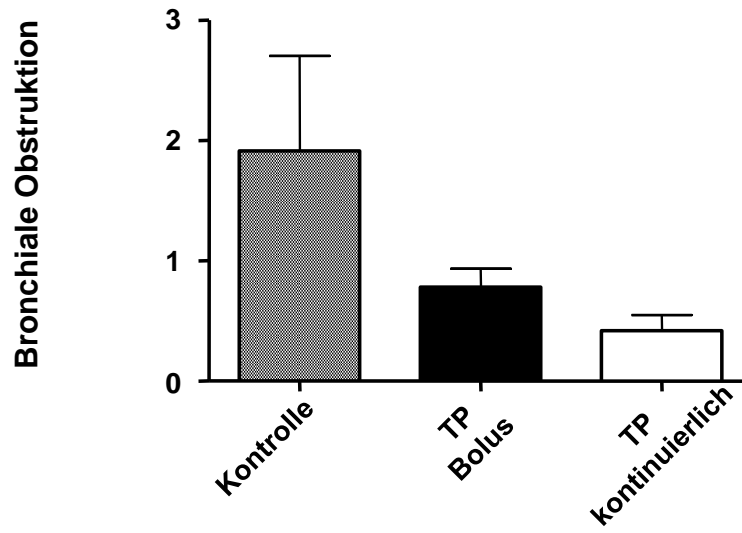


Abb. 3.11: Die Abbildung zeigt die bronchiale Obstruktions-Ratio aller Gruppen im Vergleich

	BL	0 Stunden	6 Stunden	12 Stunden	18 Stunden	24 Stunden
GOT (U/L)						
Kontrolle	306±39	333±31	358±40	337±38	330±36	342±32
TP Bolus	260±20	311±25	321±23	322±26	324±31	314±33
TP kontin.	264±19	294±14	298±17	297±23	300±29	288±27
GPT (U/L)						
Kontrolle	42±5	46±6	45±5	44±5	44±5	47±4
TP Bolus	39±4	45±4	46±4	46±3	47±4	45±5
TP kontin.	39±3	43±2	43±2	44±2	44±2	43±2
Hgb (g/dl)						
Kontrolle	10.3±0.3	10.4±0.3	9.6±0.5	9.5±0.5	9.0±0.5 ^a	9.2±0.5 ^a
TP Bolus	10.4±0.4	10.7±0.3	9.8±0.3	9.4±0.3 ^a	9.4±0.4 ^a	9.4±0.4 ^a
TP kontin.	10.6±0.3	10.7±0.4	9.6±0.5	9.3±0.4 ^a	9.3±0.4 ^a	9.2±0.4 ^a
Hkt (g/dl)						
Kontrolle	34.2±1.4	34.6±1.5	32.8±2.3	30.9±2.0	30.1±2.2	29.4±2.3
TP Bolus	32.2±1.2	33.3±0.8	30.3±1.0	29.2±0.8	29.1±1.1	28.8±1.3
TP kontin.	31.3±1.1	31.1±1.5	28.6±1.6	28.1±1.5	27.9±1.4	28.0±1.1

Tab. 3.1: Die Tabelle zeigt die Werte aller Gruppen für die GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), Hgb (Hämoglobin) und Hkt (Hämatokrit) im zeitlichen Verlauf beginnend mit der BL (Baseline-Messung) und nach 0, 6, 12, 18, und 24 Stunden Intervention, a=p< 0,05 vs. 0h in der Gruppe

4. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind, dass eine kontinuierliche Infusion von TP im Vergleich zur Bolus-Applikation, bei endotoxämischen Schafen mit einer Verbesserung von Surrogatparameter der myokardialen Kontraktilität und der Nierenfunktion assoziiert war. Des Weiteren zeigten sich indirekte Anzeichen einer verminderten Gefäßpermeabilität durch die kontinuierliche Infusion von TP.

Vorangegangene Arbeiten konnten zeigen, dass bei Patienten mit vasodilatatorischen, distributiven Schock häufig eine inadäquate Konzentration von endogenen Vasopressin vorliegt [92, 94]. Des Weiteren wurde gezeigt, dass durch die Verabreichung von exogenem AVP bei Patienten im septischen Schock ein signifikanter Anstieg der AVP-Plasma-Konzentration und eine Wiederherstellung des Gefäßtonus, sowie des systemischen arteriellen Druckes, erreicht werden konnte. Weiterhin konnte dadurch eine Dosisreduktion der verabreichten Katecholamine erzielt werden [92]. Diese Erkenntnisse stellen die theoretische Rationale für die Applikation von Vasopressin-Analoga zur hämodynamischen Stabilisierung von Patienten mit vasodilatatorischem septischem Schock dar.

Kürzlich wurden von Russell und Mitarbeitern die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie publiziert, in der 778 Patienten mit septischem Schock entweder AVP oder Noradrenalin zur Aufrechterhaltung eines Ziel-Blutdrucks, zusätzlich zur Standardtherapie mit Katecholaminen, erhielten (VASST, vasopressin and septic shock trial). Diese Studie ergab, dass eine kombinierte Therapie von niedrig dosiertem AVP (bis zu 0.03 U/min) und Noradrenalin genauso sicher und effektiv ist, wie die Therapie mit Noradrenalin. In einer Untergruppe von Patienten mit weniger schwerem septischen Schock (definiert als Noradrenalin-Bedarf $< 15 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ zum Zeitpunkt der Randomisierung) führte die Infusion von AVP sogar zu einem verbesserten Überleben verglichen mit Patienten, die nur Noradrenalin erhalten haben [135]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung deuten somit darauf hin, dass die niedrig dosierte Infusion eines Vasopressin-Analogons mit einem

verbesserten Outcome in bestimmten Kollektiven von Patienten mit Sepsis assoziiert sein könnte.

Es wird angenommen, dass die zur Behandlung der Sepsis ausgenutzten Effekte der Vasopressin-Analoga, wie die Steigerung von systemischem Gefäßwiderstand und arteriellem Blutdruck, hauptsächlich über V_1 -Rezeptoren vermittelt werden. Dementsprechend könnten sich Vorteile von TP, einem Vasopressin-Analagon mit höherer V_1 -Rezeptorselektivität, gegenüber AVP in der Behandlung von Patienten mit Sepsis ergeben.

Des Weiteren weist TP eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu AVP auf (50 vs. 6 Minuten) [21, 117]. Diese könnte nützlich sein, um die nach Absetzen einer AVP-Infusion gehäuft beobachtete Rebound-Hypotension zu verhindern [114]. Darüber hinaus wird TP als alternativer V_1 -Rezeptoragonist in einigen Ländern verwendet, in denen AVP zur Anwendung bei Patienten nicht erhältlich ist. Die stärkere V_1 -Rezeptor-Selektivität und längere Halbwertszeit von TP erhöht jedoch auch die Gefahr von übermäßiger systemischer und/oder mikroregionaler Vasokonstriktion nach Bolus-Applikation [98, 107, 112]. In einer vorangegangenen Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein überschießender Anstieg des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandes bei Schafen, die mit TP-Bolus-Injektionen behandelt wurden, durch eine kontinuierliche Infusion des Medikamentes verhindert werden konnte [95]. Allerdings wurde die entscheidende Frage, ob der Einfluss der verschiedenen Applikationsformen von TP auf hämodynamische Parameter auch mit einem Einfluss auf Organfunktionen verbunden ist bisher nicht beantwortet. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb erstmalig untersucht, ob die kontinuierliche Infusion gegenüber der Bolus-Applikation von TP zu einer Verbesserung wichtiger Surrogatparameter verschiedener Organfunktionen in einem Zustand der systemischen Inflammation führt. Diese Hypothese wurde in dem etablierten und klinisch relevanten Sepsismodell der chronischen Endotoxinämie beim Schaf getestet.

4.1 Das Modell der chronischen Endotoxinämie beim Schaf

Zur Testung der Auswirkungen von TP in einem Zustand der systemischen Inflammation, wurde ein Versuchsmodell benötigt, welches die hämodynamischen, pulmonalen und metabolischen Veränderungen im Rahmen der menschlichen Sepsis möglichst widerspiegelt. Außerdem musste das Modell eine chronische Überwachung der relevanten Parameter erlauben. Hierfür eignet sich das Modell des chronisch instrumentierten Schafes, da es eine kontinuierliches, invasives Monitoring der systemischen und pulmonalen Hämodynamik erlaubt, ähnlich der Überwachung eines Intensivpatienten [161], um die Effekte von TP praxisnah steuern zu können. Kleintiere eignen sich für diese Versuche weniger gut, da ein vergleichbares Monitoring der pulmonalen Hämodynamik kaum möglich ist [29, 62]. Für die Verwendung des Schafes als Großtiermodell spricht zusätzlich die internationale Verwendung und Anerkennung dieses Modells in der experimentellen Sepsisforschung [155, 160, 161], was eine gute Vergleichbarkeit mit vorherigen Experimenten im selben oder ähnlichen Modellen gewährleistet.

Durch Infusion von Endotoxin ist es möglich bei den Versuchstieren, wie auch bei freiwilligen und gesunden menschlichen Probanden, charakteristische Symptome der Sepsis, wie Abfall des MAP und SVRI sowie, Erhöhung des HZV und MPAP hervorzurufen, zusammenfassend also eine hypotone-hyperdynamie Kreislaufsituation mit Anzeichen des pulmonalen Hypertonus [105, 154]. Darüber hinaus finden sich bei Schafen mit systemischer Inflammationsreaktion Zeichen metabolischer und organfunktioneller Beeinträchtigungen, wie sie bei Patienten mit Sepsis beschrieben werden.

Endotoxin spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Sepsis und ist bei Patienten mit gram-negativer Sepsis regelmäßig nachweisbar [8, 30]. Neben der Erzeugung einer Sepsis durch Endotoxin besteht die Möglichkeit eine Sepsis bakteriell zu induzieren. Es existiert jedoch eine Reihe von Vorteilen bei der Endotoxin-induzierten Sepsis. Die Endotoxin-induzierte Sepsis lässt sich besser steuern, da das Endotoxin im Gegensatz zu lebenden Bakterien exakter dosierbar ist [62]. Bei der Sepsis-Induktion mit lebenden Bakterien zeigen sich häufiger komplizierte Versuchsabläufe, wie eine höhere Frühsterblichkeit [124].

Grundsätzlich zeigen Schafe große Ähnlichkeiten in der hämodynamischen Antwort auf Endotoxin oder lebende Bakterien [30]. Auch die hämodynamische Antwort des Menschen auf Endotoxin entspricht der Frühphase des septischen Krankheitsbildes [105, 154]. Die erforderliche Dosis zur Induktion dieser Reaktion ist bei Mensch und Schaf vergleichbar [154, 160]. Ein entscheidender Vorteil der Endotoxin-Infusion ergibt sich aber aus der zuverlässigeren Reproduzierbarkeit der hämodynamischen und metabolischen Reaktionen im Vergleich zur Exposition gegenüber lebenden Bakterien. Ein weiterer Vorteil des Endotoxins ist die bessere Haltbarkeit und einfachere Lagerung gegenüber der schwierigen Präparation und Haltbarkeit von lebenden, bakteriellen Organismen.

Aufgrund der beschriebenen Vorteile, wurde in dieser Arbeit das Modell der experimentellen Endotoxinämie im Schaf gewählt. Hinzu kommt die Tatsache, dass bereits eine große Erfahrung der Arbeitsgruppe „Sepsis und Multiorganversagen“ des Universitätsklinikums Münster sowie kooperierender Arbeitsgruppen mit diesem und ähnlichen Modellen existiert [25, 31, 71, 111, 161, 174].

4.2 Auswirkungen der Endotoxinämie auf die Organsysteme

4.2.1 Das Herz

Nach 16-stündiger kontinuierlicher Infusion von Endotoxin zeigten alle Versuchstiere eine hypotensive-hyperdynamische Kreislaufsituation. Diese Veränderung der systemischen Hämodynamik ist charakteristisch für die Frühphase der Sepsis und zeigt sich auch beim Menschen [127]. Als Kennzeichen für eine eingeschränkte myokardiale Kontraktilität wiesen die Schafe eine signifikante Erniedrigung des LVSWI auf. Dieser Befund wird regelmäßig im Frühstadium des septischen Schocks erhoben. Eine vorangegangene Arbeit konnte zeigen, dass von 35 Patienten im septischen Schock 94% einen verringerten LVSWI zeigten [51]. Diese Reduktion des LVSWI in der Sepsis deutet auf eine funktionelle Schädigung des Herzmuskels hin, die z.B. im Rahmen der septischen Kardiomyopathie entstehen kann [51, 131]. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass ein Abfall des errechneten LVSWI auch durch die Abnahme des MAP bei konstantem SVI in der Sepsis erklärt werden kann, da der LVSWI rechnerisch das Produkt dieser beiden Werte darstellt (s. Tab. 2.3).

Des Weiteren kam es zu einem stetigen Anstieg eines wichtigen Surrogatparameters der Myokardischämie, dem Trop I. Auch dies spricht für das Eintreten einer funktionellen Schädigung des Herzmuskels durch die Infusion von Endotoxin.

Im Gegensatz zum fallenden LVSWI, stieg der RVSWI in der chronischen Endotoxinämie signifikant an. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist eine kompensatorische Reaktion des rechten Ventrikels auf den Anstieg des MPAP, welcher sich pathophysiologisch durch den Anstieg des PVRI erklären lässt. Dieser gesteigerte pulmonale Vasotonus findet sich als ein häufiger Befund sowohl beim septischen Patienten, als auch in der experimentellen Endotoxinämie [85, 137].

4.2.2 Flüssigkeitsbilanz und Gefäßpermeabilität

Im Rahmen der chronischen Endotoxinämie finden sich zahlreiche Einflüsse auf die Endothelzellen. Zum einen reagiert das LPS über eine Verbindung mit dem LBP selbst mit dem CD-14-Rezeptor und aktiviert somit Endothelzellen [76]. Des Weiteren werden im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion Proteasen [132], toxische Sauerstoffradikale [67], sowie Arachnoidonsäuremetaboliten freigesetzt [75]. Diese Mechanismen führen alle zu einem Integritätsverlust des Endothels und somit wird die Permeabilität der Gefäßwand erhöht. Als Folge daraus entwickelt sich ein „capillary leakage syndrome“, durch das höher molekulare Proteine aus dem Gefäßsystem in das Interstitium auswandern können. Durch den daraus resultierenden erhöhten kolloidosmotischen Druck im Interstitium wird Wasser mitgezogen und ein perivaskuläres, später auch ein interstitielles, Ödem entsteht.

Als Anzeichen für diesen Mechanismus fanden wir in der vorliegenden Arbeit einen signifikanten Abfall der Plasma-Protein-Konzentration in der chronischen Endotoxinämie. Die Tatsache, dass die Hämoglobin- und Hämatokrit-Konzentrationen unter Ringer-Laktat-Infusion zu denselben Messpunkten konstant blieben, deutet daraufhin, dass es sich der Abfall der Protein-Konzentrationen nicht lediglich durch einen Verdünnungseffekt, sondern vielmehr durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit Abwanderung von Plasma-Proteinen aus dem intravasalen in den interstitiellen Raum erklären lässt.

4.2.3 Die Niere und die Leber

Durch die Endotoxin-Infusion kam es zu einem signifikanten Anstieg des Plasma-Kreatinins und des Plasma-Harnstoffs als Surrogatparameter der Nierendysfunktion. Für diesen Anstieg gibt es mehrere Erklärungsansätze. Zum einen könnte durch eine Reduktion der systemischen Perfusionsdrücke eine Verminderung der Nierenperfusiondrücke erfolgt sein und somit die glomeruläre Filtrationsrate abgenommen haben. Hierdurch würde die Kreatinin-Clearance sinken und folglich der Plasma-Kreatinin-Spiegel steigen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass es im Rahmen einer DIG zu einer Mikrozirkulationsstörung

gekommen ist und somit die glomeruläre Perfusion vermindert wurde. Auch durch den letztgenannten Mechanismus wäre der Anstieg der Surrogatparameter zu erklären [35].

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Plasma-Bilirubin-Konzentration als Surrogatparameter der Leberdysfunktion. Eine Steigerung des Plasma-Bilirubin-Spiegels lässt sich durch eine verminderte Aufnahmekapazität der Hepatozyten für unkonjugiertes Bilirubin erklären. Außerdem kann der Bilirubin-Anstieg Folge einer direkten Zellschädigung, z.B. ischämischer Genese, mit daraus folgender Bilirubin-Freisetzung sein. Wahrscheinlich ist es im Rahmen der Endotoxin-induzierten arteriellen Hypotension zu einer Minderperfusion des hepato-splanchnischen Versorgungsgebiets gekommen.

4.2.4 Unspezifische Parameter der Gewebeschädigung/-hypoxie

Im Rahmen der Endotoxinämie zeigten sich signifikant erhöhte Laktat-Spiegel. Dies kann am ehesten als Ausdruck einer regionalen Minderperfusion Hypoxiegefährdeter Gewebe gedeutet werden [168]. Jedoch gilt nicht nur eine Gewebehypoxie als mögliche Ursache für einen gesteigerten Laktat-Spiegel, sondern es gibt hierfür vielmehr eine Reihe von physiologischen und pathophysiologischen Erklärungsansätzen. Levraut et al. zeigten, dass bei hyperlaktatämischen Patienten mit Sepsis die Hyperlaktatämie nicht durch eine erhöhte Laktat-Produktion, sondern vielmehr durch eine verminderte Laktat-Clearance als Zeichen der gestörten Laktat-Utilisation bedingt war [99]. Ein weiterer Grund für einen erhöhten Laktat-Spiegel findet sich in einer Steigerung der aeroben Glykolyse in der Sepsis. Dies hat zur Folge, dass über eine gesteigerte Pyruvat-Produktion auch vermehrt Laktat anfällt [81]. Aus diesen Gründen sehen einige Autoren Laktat als einen unzulässigen Parameter der Gewebehypoxie [80].

Es ist in der vorliegenden Arbeit somit nicht mit Sicherheit zu sagen, ob der signifikante Anstieg des arteriellen Laktat-Spiegels als ein Zeichen der Gewebehypoxie zu werten ist. Jedoch besteht Einigkeit in der Wertung des Laktat-Spiegels als Marker der Schwere der Sepsis. Werte von mehr als 2

mmol·l⁻¹ bei septischen Patienten gehen mit einer erhöhten Mortalität einher [63]. Außerdem kann der Trend des Laktat-Spiegels für den Krankheitsverlauf prognostisch bedeutsam sein [35].

4.2.5 Vasopressin-Plasmaspiegel

Auf Grund einer arteriellen Hypotonie, an der die Tiere im Rahmen der chronischen Endotoxinämie litten, wäre physiologischerweise ein kompensatorischer Anstieg des Vasopressin-Plasmaspiegels zu erwarten gewesen. Eine relative Erniedrigung des Vasopressin-Plasmaspiegels ist bei Patienten mit Sepsis jedoch (wie in Kapitel 1.2.3 dargestellt) ein bekanntes Phänomen und wurde bereits in vorangegangenen Arbeiten beschrieben [92]. In der vorliegenden Arbeit ist somit der fehlende Anstieg des Vasopressin-Plasmaspiegels in der Endotoxinämie, in Analogie zu den Erkenntnissen von Landry et al. bei Patienten mit septischem Schock, als relativer Vasopressin-Mangel zu deuten.

4.3 Auswirkungen von den verschiedenen Dosierungsschemata von Terlipressin auf die Organsysteme

4.3.1 Das Herz

In der kontinuierlichen TP-Gruppe wurden verbesserte Parameter der Herzleistung festgestellt. Der LVSWI war signifikant erhöht, als Zeichen der verbesserten myokardialen Kontraktilität. Des Weiteren zeigte sich ein maximaler Anstieg der Trop I-Plasma-Konzentration verglichen zur BL-Messung von 525% und 286% in der Kontroll- bzw. TP-Bolus Gruppe, jedoch nur von 188% in der kontinuierlichen TP-Gruppe. In der Zusammenschau deuten diese Befunde auf eine Abschwächung der kardialen Dysfunktion hin [59].

Die Wirkung von Vasopressin-Analoga auf die myokardiale Funktion ist ein interessanter Punkt laufender Diskussionen. Auf der einen Seite wird berichtet, dass die Herzfrequenz-abhängigen Parameter der Herzfunktion (z.B. das HZV) negativ durch Vasopressin-Analoga beeinflusst werden [98], wahrscheinlich verursacht durch eine Barorezeptor-vermittelte Reduktion der HR durch einen erhöhten systemischen arteriellen Druck. Weiterhin konnte experimentell gezeigt werden, dass Vasopressin-Analoga dosisabhängig eine koronare Vasokonstriktion verursachen können [121], wodurch der koronare Blutfluss vermindert wird. Im Gegensatz dazu zeigte eine experimentelle Arbeit an Hunden, dass AVP eine Endothel-abhängige Relaxation der epikardialen Koronararterien, durch einen V_1 -Rezeptor-vermittelte NO-Ausschüttung, auslöst [53]. Des Weiteren zeigten klinische Studien mit geringen Fallzahlen positive Effekte von AVP auf Parameter der myokardialen Funktion bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock, unter anderem wurde ein zeitabhängiger Rückgang der Trop I-Plasmaspiegel und eine Senkung der Häufigkeit von neu aufgetretenen Tachyarrhythmien bei Patienten, die gleichzeitig mit AVP und Noradrenalin therapiert wurden, im Vergleich zu Patienten, die nur Noradrenalin erhielten [47, 49]. Es ist anhand dieser Studien nicht auszuschließen, dass die Reduktion der myokardialen Schädigungen auf die durch AVP-Infusion reduzierten Dosierungen der verabreichten Katecholamine zurückzuführen war und nicht auf AVP selbst [45]. Damit wäre der positive

Effekt einer supplementierenden AVP-Infusion in erster durch die Reduktion der potenziell toxischen Katecholamin-Effekte zu erklären [104]. Darüber hinaus könnte AVP die myokardiale Funktion durch eine Erhöhung des koronaren Blutflusses, durch den erhöhten systemischen Perfusionsdruck, verbessert haben [49]. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass die vorliegende Arbeit eine konstante Erhaltung der systemischen Perfusionsdrücke bei Schafen der kontinuierlichen TP-Gruppe im Vergleich zu Schafen der TP-Bolus-Gruppe zeigte, was wiederum zur Verbesserung der myokardialen Funktion beigetragen haben könnte. Es kann jedoch ausgeschlossen werden, dass die positive Wirkung von TP auf die Parameter der myokardialen Funktion in der vorliegenden Arbeit durch eine Verringerung der exogenen Katecholaminzufuhr zurückzuführen ist, da keine Katecholamine verabreicht wurden. Es ist jedoch möglich, dass die verbesserten Perfusionsdrücke eine Reduktion der endogenen Katecholaminspiegel bewirkt haben.

4.3.2 Flüssigkeitsbilanz und Gefäßpermeabilität

Neben exzessiver Vasodilatation und kardialer Dysfunktion ist die Endothel-Dysfunktion ein weiteres charakteristisches Merkmal der Sepsis. Die Folgen sind eine mikrovaskuläre Hyperpermeabilität und ein transvaskulärer Fluss von Flüssigkeiten und Proteinen in das Interstitium [55]. Diese Bedingungen sind typischer Weise mit ausgeprägten Ödemen verbunden. Diesbezüglich könnte gezeigt werden, dass eine positive Flüssigkeitsbilanz zur erhöhten Mortalität bei kritisch kranken Patienten beiträgt [143].

Interessanterweise konnte die durch Endotoxin gesteigerte Gefäßpermeabilität bei Schafen, die mit einer kontinuierlichen Infusion von TP behandelt wurden, deutlich gesenkt werden. Dieser Befund deckt sich mit einer vorangegangenen Arbeit, welche die kontinuierliche AVP-Infusion mit einer kontinuierlichen TP-Infusion am Schaf mit Peritonitis-induzierter Sepsis verglichen hat [133]. In dieser Studie wurde die Extravasation von Proteinen und Flüssigkeit durch eine kontinuierliche TP-Infusion abgeschwächt, während AVP keine positiven Auswirkungen auf die mikrovaskuläre Gefäßpermeabilität hatte. In diesem

Zusammenhang ergaben zwei vorangegangene Studien, dass ein selektiver V_{1a} -Rezeptor-Agonist die Gefäßpermeabilität, bei Schafen mit einer Pneumonie-induzierten Sepsis und bei hypotensiven Ratten, verringern kann. Im Gegensatz dazu scheinen V_2 -Rezeptor-Agonisten eine gesteigerte Gefäßpermeabilität eher zu unterstützen [96, 159]. Es bleibt jedoch unklar, warum in der vorliegenden Arbeit, die gesteigerte Gefäßpermeabilität in der kontinuierlichen TP-Gruppe geringer ausgeprägt war, als in der TP-Bolus-Gruppe. Man kann annehmen, dass höhere Dosierungen von TP extrarenale V_2 -Rezeptoren stimulieren, trotz der höheren Selektivität von TP für V_1 -Rezeptoren. Möglicherweise ist der V_2 -Rezeptor-vermittelte Effekt von TP in der vorliegenden Arbeit bei der kontinuierlichen niedrig dosierten Infusion von TP zu vernachlässigen, im Gegensatz dazu zeigt die höhere Dosierung in der TP-Bolus Gruppe eine relevante V_2 -Rezeptor-Stimulation und damit eine erhöhte Gefäßpermeabilität [96, 159].

4.3.3 Die Niere und die Leber

Die positiven Effekte von niedrig dosiertem TP auf die Parameter der Nieren- und Leberfunktion beim endotoxämischen Schaf sind konsistent mit den Ergebnissen einer früheren Pilotstudie, welche die Auswirkungen der Firstline-Therapie mit kontinuierlicher TP-Infusion mit der kontinuierlichen Therapie mit AVP und Noradrenalin bei Patienten im septischen Schock verglichen hat [114]. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine kontinuierliche TP-Infusion die Sepsis-induzierte arterielle Hypotension aufheben konnte. Außerdem zeigten sich signifikant verringerte Plasma-Bilirubin-Konzentrationen verglichen mit der AVP- und Noradrenalin-Gruppe. Des Weiteren war die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in der mit TP behandelten Gruppe am niedrigsten [114]. Allerdings wurden unterschiedliche Dosierungsschemata von TP klinisch bisher nicht verglichen. Unsere experimentellen Ergebnisse zeigen, dass nicht nur TP selbst, sondern auch die kontinuierliche und niedrig dosierte Infusion im Gegensatz zur Bolus-Applikation einen positiven Effekt auf die Entwicklung von Organdysfunktionen in der experimentellen Endotoxinämie ausübt.

4.3.4 Unspezifische Parameter der Gewebeschädigung/-hypoxie

Im Verlauf des 24-stündigen Beobachtungsintervalls war ein kontinuierlicher Abfall des durch die Endotoxinämie signifikant erhöhten arteriellen Laktat-Spiegels in allen Gruppen zu beobachten. Die höchsten Laktat-Spiegel waren jedoch in der TP-Bolus-Gruppe und die niedrigsten Werte in der kontinuierlichen TP-Gruppe zu verzeichnen, obwohl kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied detektiert werden konnte. Es kann vermutet werden, dass die verbesserten systemischen Perfusionsdrücke in der kontinuierlichen TP-Gruppe dazu beigetragen haben, die gestörte Mikrozirkulation zu verbessern und somit den Anfall von Laktat in hypoxiegefährdeten Geweben zu verringern. In der TP-Bolus-Gruppe sorgten die kurzzeitigen hohen Spiegel des Medikamentes für eine überschießende Erhöhung des lokalen Gefäßwiderstandes einzelner Organe und somit für eine zusätzliche Verschlechterung der Mikrozirkulation. Hierdurch ließen sich die höheren Laktat-Spiegel durch Bolus-Injektion erklären. Insbesondere in der mesenterialen Strombahn, die mit dem Darm ein höchst ischämiegefährdetes Organ versorgt, ist die vasokonstriktorische Potenz von TP hinreichend bekannt und wird in der Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen erfolgreich eingesetzt [103]. Somit scheint schon ein geringes „Zuviel“ an TP in der Sepsis negative Wirkungen auf die Organperfusion zu haben [52].

4.3.5 Vasopressin-Plasmaspiegel

In der vorliegenden Arbeit nutzten wir ein hochspezifisches AVP-Radio-Immunoassay zur Bestimmung der AVP-Plasmaspiegel, welches den aktiven Metaboliten von TP (Lysin-Vasopressin) nicht detektiert. Somit zeigen die gemessenen Ergebnisse nur den endogenen AVP-Spiegel. Die AVP-Plasmaspiegel waren in der kontinuierlichen TP-Gruppe nicht signifikant erhöht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Arbeit, welche die Auswirkungen einer kontinuierlichen niedrig dosierten TP-Infusion auf Schafe mit Peritonitis-induzierter Sepsis untersuchte [133]. In der aktuellen Studie jedoch führte die Bolus-Injektion von TP zu einem Anstieg des AVP-

Plasmaspiegels im Laufe der Zeit, dies lässt sich über eine kompensatorische endogene AVP-Sekretion erklären, auf Grund erniedrigter Perfusionsdrücke in der TP-Bolus-Gruppe am Ende des Injektionsintervalls.

4.3.6 Histologische Untersuchungen

Obwohl sich signifikante Unterschiede in den Surrogatparametern der Organfunktionen zeigten, konnten in den histologischen Analysen nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Es ist denkbar, dass ein längerer Zeitraum der Intervention zu schwereren histologischen Organschäden geführt hätte und somit ein ausgeprägter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar gewesen wäre. Längerfristig angelegte Experimente sind notwendig um die Auswirkungen der vorgeschlagenen Therapieoption auf histologische Zeichen der Organschädigung in der Endotoxinämie detaillierter zu untersuchen.

4.4 Limitierungen der vorliegenden Untersuchung

Die vorliegende Arbeit zeigt die Auswirkungen unterschiedlicher Dosierungsschemata von TP auf Organfunktionen am endotoxämischen Schaf. Eine direkte Umsetzung der Ergebnisse dieser Arbeit in die klinische Praxis ist jedoch begrenzt. Zum einen ist die Aussagekraft dieser Studie, trotz eines international anerkannten Tiermodells zur experimentellen Sepsisforschung, in einigen Punkten eingeschränkt. Des Weiteren muss in einer Arbeit mit verschiedenen Zeitpunkten und Outcome-Parametern das Risiko von falsch-positiven Ergebnissen mit beachtet werden.

4.4.1 Verwendung eines Tiermodells

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl tierexperimenteller Untersuchungen durchgeführt, in denen durch Modulation zentraler Pathomechanismen der Sepsis positive Studienresultate erzielt wurden. Leider zeigten die meisten dieser Therapiestrategien in der klinischen Evaluation enttäuschende Ergebnisse. In einigen klinischen Studien zeigte sich sogar eine negative Beeinflussung des Outcomes von Patienten mit Sepsis [4, 27, 68, 101, 172]. Als einziger experimentell vielversprechender Therapieansatz bewährte sich auch in der klinischen Praxis die Therapie mit aktiviertem Protein C [7, 22, 43].

Eine Vielzahl von Ursachen für diese Diskrepanz zwischen tierexperimentellen Untersuchungen und der Evaluation klinischer Studien werden diskutiert. In der Regel werden die Experimente an vorher gesunden Tieren durchgeführt, während die meisten septischen Patienten an signifikanten Komorbiditäten leiden [32]. Der kardial schwer vorerkrankte oder niereninsuffiziente Patient entwickelt in der Regel ein deutlich schwieriger zu therapierendes Bild der Sepsis, als ein gesundes endotoxämisches Schaf.

Ein weiterer Punkt ist die Standardisierung von tierexperimentellen Untersuchungen, die in klinischen Studien nicht in diesem Maße praktiziert werden kann. In der klinischen Studie kann nur durch Ein- und Ausschlusskriterien versucht werden ein möglichst homogenes Patientengut zu

untersuchen. In der tierexperimentellen Forschung kann hingegen durch die Auswahl gleichartiger Tiere, unter anderem bezüglich Größe, Geschlecht und Gewicht, und die identische Behandlung eine nahezu homogene Gruppe erzeugt werden.

Des Weiteren können wir die pharmakokinetischen und -dynamischen Effekte von TP wahrscheinlich nicht direkt vom Schaf auf den Menschen übertragen. Obwohl die Veränderungen der Hämodynamik, des Metabolismus und der Organfunktionen beim endotoxämischen Schaf und beim septischen Patienten ähnlich sind, sollte die Übertragbarkeit von den hier präsentierten Resultaten auf die klinische Praxis stets mit Respekt auf die möglicherweise unterschiedliche Pharmakokinetik und -dynamik geschehen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier untersuchten Therapieoptionen beim Menschen andere Reaktionen hervorrufen als beim Schaf.

5. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurden, anhand des etablierten und klinisch relevanten Sepsismodells der hyperdynamen Endotoxämie beim chronisch instrumentierten Schaf, erstmalig die Auswirkungen verschiedener Dosierungsschemata von TP auf die Entwicklung von Organdysfunktionen untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche, niedrig dosierte Infusion gegenüber der intermittierenden Bolus-Injektion von TP mit einer Abschwächung der Endotoxämie-assoziierten kardialen und renalen Dysfunktion sowie der vaskulären Hyperpermeabilität assoziiert war. Damit stellt die niedrig dosierte und kontinuierliche Applikation des Vasopressin-Analogons TP eine potenziell nützliche Therapieoption für Patienten mit einer systemischen Inflammationsreaktion und hyperdynamer Kreislaufsituation dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Effekte der TP-Infusion offenbar über eine reine Kreislaufstabilisierung hinausgehen und organprotektive sowie endothelstabilisierende Wirkungen vermitteln.

Klinische Studien, welche die optimale Dosierung für die kontinuierliche TP-Infusion bestimmen, sind nun erforderlich um die positiven Effekte dieser Therapieoption auf den menschlichen Organismus in der Sepsis zu untersuchen. Solange die Ergebnisse solcher Studien nicht zur Verfügung stehen, sollte TP nicht routinemäßig bei Patienten im septischen Schock eingesetzt werden, sondern die Anwendung auf kontrollierte klinische Studien beschränkt bleiben.

Da die Pathophysiologie der Sepsis multiple Facetten aufweist, ist anzunehmen, dass auch die erfolgreiche Therapie multimodal angelegt sein muss. Somit wird letztendlich kein einzelner Therapieansatz dem Anspruch gerecht werden können, die alleinige Heilung komplexer Krankheitsbilder wie Sepsis und SIRS herbeizuführen. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass die konsequente Umsetzung wichtiger ausgewählter Maßnahmen (sog. Therapiebündel) die Prognose von Patienten mit Sepsis verbessern kann. Nach weiterer Evaluierung von Effektivität und Sicherheitsprofil könnte die niedrig

dosierte Infusion von Vasopressin-Analoga Bestandteil der Therapiebündel für Patienten mit Sepsis werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia-- United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (1990) 39:31-34
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* (1992) 20:864-874
3. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. The International Sepsis Forum. *Intensive Care Med* (2001) 27 Suppl 1:S1-134
4. **Abraham E, et al.** Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* (2001) 29:503-510
5. **Aderem A** Role of Toll-like receptors in inflammatory response in macrophages. *Crit Care Med* (2001) 29:S16-18
6. **Albanese J, et al.** Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* (2005) 33:1897-1902
7. **Annane D, et al.** Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* (2002) 288:862-871
8. **Aranow JS, et al.** Effect of human hemoglobin on systemic and regional hemodynamics in a porcine model of endotoxemic shock. *Crit Care Med* (1996) 24:807-814
9. **Arens S, Hansis M** Implantate in der Unfallchirurgie Osteosynthese mit Titan. *Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen-Ausgabe A* (1998) 95(24):1516-1518
10. **Asfar P, et al.** Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* (2003) 31:215-220
11. **Asfar P, et al.** Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med* (2005) 33:373-380
12. **Astiz ME, et al.** Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* (1995) 23:265-271
13. **Astiz ME, Rackow EC** Septic shock. *Lancet* (1998) 351:1501-1505
14. **Baker CH, Wilmoth FR** Microvascular responses to *E. coli* endotoxin with altered adrenergic activity. *Circ Shock* (1984) 12:165-176
15. **Bakker J, et al.** Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* (2004) 32:1-12
16. **Barberis C, et al.** Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol* (1998) 156:223-229

17. **Barie PS, et al.** Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* (2004) 188:212-220
18. **Bates DW, et al.** Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis* (1997) 176:1538-1551
19. **Baumgartner JD, et al.** Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* (1985) 2:59-63
20. **Benedict CR, Rose JA** Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock* (1992) 38:165-172
21. **Bernadich C, et al.** 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* (1998) 27:351-356
22. **Bernard GR, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* (2001) 344:699-709
23. **Bisset GW, Chowdrey HS** Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Q J Exp Physiol* (1988) 73:811-872
24. **Böhrer H, Nawroth PP** Sepsis und DIC. *Die gelben Hefte* (1996) 36:59-68
25. **Bone HG, et al.** Pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene conjugate reverses hyperdynamic circulation in septic sheep. *J Appl Physiol* (1998) 84:1991-1999
26. **Bone HG, et al.** [Oxygen delivery in sepsis. After 10 years more questions than answers]. *Anaesthesist* (1999) 48:63-79
27. **Bone RC, et al.** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* (1987) 317:653-658
28. **Bone RC** Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* (1996) 24:1125-1128
29. **Booke M, et al.** Development of effective therapies for sepsis. *Crit Care Med* (1995) 23:1305-1306
30. **Booke M, et al.** Effects of inhaled nitric oxide and nebulized prostacyclin on hypoxic pulmonary vasoconstriction in anesthetized sheep. *Crit Care Med* (1996) 24:1841-1848
31. **Booke M, et al.** Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* (1996) 24:835-844
32. **Brun-Buisson C, et al.** Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* (1995) 274:968-974
33. **Brun-Buisson C, et al.** Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* (1996) 154:617-624

34. **Brunkhorst FM, et al.** Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock in Germany - Results From German "Prevalence" Study. *Crit Care Med* (2005) 33:83
35. **Burchardi H, et al.** Intensivmedizin. In: Springer Verlag, (2000)
36. **Byrnes MC, Coopersmith CM** Prevention of catheter-related blood stream infection. *Curr Opin Crit Care* (2007) 13:411-415
37. **Chen P** Vasopressin: new uses in critical care. *Am J Med Sci* (2002) 324:146-154
38. **Chernow B, Rothl BL** Pharmacological manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ Shock* (1996) 18:141-155
39. **CL Sprung GB, Dellinger R** Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* (2001) 27:1-134
40. **Czaczkes JW, et al.** Physiologic Studies of Antidiuretic Hormone by Its Direct Measurement in Human Plasma. *J Clin Invest* (1964) 43:1625-1640
41. **Day TA, et al.** Opposing alpha- and beta-adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of noradrenaline on supraoptic vasopressin neurones in vivo. *Brain Res* (1985) 358:171-179
42. **De Backer D, et al.** Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* (2002) 166:98-104
43. **Dellinger RP, et al.** Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* (2004) 32:858-873
44. **Dormehl IC, et al.** In vivo assessment of regional microvascular albumin leakage during E. coli septic shock in the baboon model. *Circ Shock* (1992) 38:9-13
45. **Dunser MW, Hasibeder WR** Dear vasopressin, where is your place in septic shock? *Crit Care* (2005) 9:134-135
46. **Dunser MW, et al.** The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* (2001) 93:7-13
47. **Dunser MW, et al.** Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med* (2002) 28:746-751
48. **Dunser MW, et al.** Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* (2003) 31:1394-1398
49. **Dunser MW, et al.** Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* (2003) 107:2313-2319
50. **Edwards RM, et al.** Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* (1989) 256:F274-278
51. **Ellrodt AG, et al.** Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* (1985) 110:402-409
52. **Ertmer C, et al.** [Vasopressin and terlipressin in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Effects on microcirculation, oxygen transport, metabolism and organ function]. *Anaesthesist* (2005) 54:346-356

53. **Evora PR, et al.** Effect of arginine vasopressin on the canine epicardial coronary artery: experiments on V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Arq Bras Cardiol* (2003) 80:483-494
54. **Fan X, et al.** Structures in *Bacillus subtilis* are recognized by CD14 in a lipopolysaccharide binding protein-dependent reaction. *Infect Immun* (1999) 67:2964-2968
55. **Farand P, et al.** Review article: organ perfusion/permeability-related effects of norepinephrine and vasopressin in sepsis. *Can J Anaesth* (2006) 53:934-946
56. **Fasquelle R, Delaunay A** Geschichte der Mikrobiologie. In: *Illustrierte Geschichte der Medizin*, (1986) Salzburg
57. **Feihl F, et al.** Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? *Pharmacol Ther* (2001) 91:179-213
58. **Ferrer R, et al.** Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* (2008) 299:2294-2303
59. **Fincke R, et al.** Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* (2004) 44:340-348
60. **Finfer S, et al.** Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* (2004) 30:589-596
61. **Fleming I, et al.** Endothelium-derived kinins account for the immediate response of endothelial cells to bacterial lipopolysaccharide. *J Cardiovasc Pharmacol* (1992) 20 Suppl 12:S135-138
62. **Freise H, et al.** Animal models of sepsis. *J Invest Surg* (2001) 14:195-212
63. **Frey EA, et al.** Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide. *J Exp Med* (1992) 176:1665-1671
64. **Frey L, et al.** Deterioration of renal function during hyperdynamic endotoxemia correlates with redistribution of intra-renal blood flow. *Eur Surg Res* (1990) 22
65. **Ganz W, Swan HJ** Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* (1972) 29:241-246
66. **Giusti-Paiva A, et al.** Inducible nitric oxide synthase pathway in the central nervous system and vasopressin release during experimental septic shock. *Crit Care Med* (2002) 30:1306-1310
67. **Granger DN, et al.** Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* (1989) 257:G683-688
68. **Greenman RL, et al.** A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA* (1991) 266:1097-1102
69. **Grocott-Mason RM, Shah AM** Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* (1998) 24:286-295
70. **Hardaway RM** Trauma, sepsis, and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care Med* (1995) 10:145-152

71. **Hinder F, et al.** Early multiple organ failure after recurrent endotoxemia in the presence of vasoconstrictor-masked hypovolemia. *Crit Care Med* (2003) 31:903-909
72. **Hollenberg SM, et al.** Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* (2004) 32:1928-1948
73. **Holmes CL, et al.** Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* (2001) 120:989-1002
74. **Holmes CL, et al.** Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care* (2003) 7:427-434
75. **Holtzman MJ** Arachidonic acid metabolism. Implications of biological chemistry for lung function and disease. *Am Rev Respir Dis* (1991) 143:188-203
76. **Horn KD** Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *QJM* (1998) 91:265-277
77. **Hurd TC, et al.** Red blood cell deformability in human and experimental sepsis. *Arch Surg* (1988) 123:217-220
78. **Hwa JJ, et al.** Comparison of acetylcholine-dependent relaxation in large and small arteries of rat mesenteric vascular bed. *Am J Physiol* (1994) 266:H952-958
79. **Ince C, Sinaasappel M** Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* (1999) 27:1369-1377
80. **Jafri SM, et al.** Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* (1990) 18:709-714
81. **James JH, et al.** Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* (1999) 354:505-508
82. **Kaiser RE, Cerra FB** Progressive necrotizing surgical infections--a unified approach. *J Trauma* (1981) 21:349-355
83. **Kapral C, Lenz K** Leberversagen bei Sepsis und Multiorganversagen. *J. Gastroenterol Hepatol* (2005) 3 (2):7-12
84. **Kierdorf HP** Sepsis and acute renal failure: nephroprotection and continuous renal replacement therapy. *Intensivmed* (2006) 43:175-188
85. **Kimchi A, et al.** Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* (1984) 4:945-951
86. **Klinzing S, et al.** High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* (2003) 31:2646-2650
87. **Koperna T, Schulz F** Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* (2000) 24:32-37
88. **Kortgen A, et al.** Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* (2006) 34:943-949
89. **Kreimeier U, et al.** A porcine model of hyperdynamic endotoxemia: pattern of respiratory, macrocirculatory, and regional blood flow changes. *J Invest Surg* (1993) 6:143-156

90. **Kreymann G, Wolf M** [History and definition of sepsis--do we need new terminology?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* (1996) 31:9-14
91. **Landry DW, Oliver JA** The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* (1992) 89:2071-2074
92. **Landry DW, et al.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* (1997) 95:1122-1125
93. **Landry DW, et al.** Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* (1997) 25:1279-1282
94. **Landry DW, Oliver JA** The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* (2001) 345:588-595
95. **Lange M, et al.** Continuous versus bolus infusion of terlipressin in ovine endotoxemia. *Shock* (2007) 28:623-629
96. **Laporte R, et al.** The selective V1a receptor agonist FE202158 reverses platelet activated factor (PAF)-induced hypotension, vascular leak, impaired tissue perfusion, and mortality in rats. *Shock* (2008) Suppl 1 (Abstract):P21
97. **Lehr HA, et al.** Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* (2000) 190:373-386
98. **Leone M, et al.** Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* (2004) 22:314-319
99. **Levrant J, et al.** Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* (1998) 157:1021-1026
100. **Levy MM, et al.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* (2003) 31:1250-1256
101. **Lopez A, et al.** Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* (2004) 32:21-30
102. **Lorente L, et al.** Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* (2007) 176:1079-1083
103. **Lowie RC, Grace ND** Pharmacologic therapy for portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* (2001) 3:24-29
104. **Luckner G, et al.** Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* (2005) 33:2659-2666
105. **Martich GD, et al.** Response of man to endotoxin. *Immunobiology* (1993) 187:403-416
106. **Martin C, et al.** Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* (2000) 28:2758-2765
107. **Medel J, et al.** Terlipressin for treating intraoperative hypotension: can it unmask myocardial ischemia? *Anesth Analg* (2001) 93:53-55, TOC
108. **Mehendiratta V, et al.** Computerized tomography (CT)-guided aspiration of abscesses: outcome of therapy at a tertiary care hospital. *J Infect* (2007) 54:122-128
109. **Meier-Hellmann A** Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* (2000) 41:601-613

110. **Menger MD VB, Messmer K** Sepsis and nutritional flow. In: Current perspectives in pathophysiology and therapy, Springer Verlag, (1994) Berlin
111. **Meyer J, et al.** Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* (1994) 22:306-312
112. **Morelli A, et al.** Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* (2004) 30:597-604
113. **Morelli A, et al.** Continuous terlipressin infusion in patients with septic shock: less may be best, and the earlier the better? *Intensive Care Med* May 25 (Epub ahead of print) (2007)
114. **Morelli A, et al.** Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* (2009) 13:R130
115. **Müller-Werdan U, et al.** Das Herz bei Sepsis und MODS. *LKlein Wochenschr (Suppl.1)* (1997):3-24
116. **Nguyen HB, et al.** Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* (2007) 35:1105-1112
117. **Nilsson G, et al.** Pharmacokinetics of terlipressin after single i.v. doses to healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* (1990) 16:307-314
118. **Nyhan DP, et al.** Pulmonary vasoactive effects of exogenous and endogenous AVP in conscious dogs. *Am J Physiol* (1986) 251:H1009-1016
119. **O'Brien A, et al.** Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* (2002) 359:1209-1210
120. **Okamura T, et al.** Receptor subtypes involved in relaxation and contraction by arginine vasopressin in canine isolated short posterior ciliary arteries. *J Vasc Res* (1997) 34:464-472
121. **Ouattara A, et al.** Comparative cardiac effects of terlipressin, vasopressin, and norepinephrine on an isolated perfused rabbit heart. *Anesthesiology* (2005) 102:85-92
122. **Palmer RM** The discovery of nitric oxide in the vessel wall. A unifying concept in the pathogenesis of sepsis. *Arch Surg* (1993) 128:396-401
123. **Papanek PE, et al.** Corticosterone inhibition of osmotically stimulated vasopressin from hypothalamic-neurohypophysial explants. *Am J Physiol* (1997) 272:R158-162
124. **Parker SJ, Watkins PE** Experimental models of gram-negative sepsis. *Br J Surg* (2001) 88:22-30
125. **Parrillo JE** The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Annu Rev Med* (1989) 40:469-485
126. **Parrillo JE, et al.** Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* (1990) 113:227-242
127. **Parrillo JE** Mechanism of disease: Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Engl J Med* (1993) 320(20):1471-1478
128. **Patel BM, et al.** Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* (2002) 96:576-582

129. **Paterson RL, et al.** Increased nuclear factor kappa B activation in critically ill patients who die. *Crit Care Med* (2000) 28:1047-1051
130. **Plank LD, Hill GL** Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* (2000) 24:630-638
131. **Porembka DT** Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horiz* (1993) 1:324-341
132. **Redl H, et al.** Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in septic but not traumatic/hypovolemic shock in the baboon. *Am J Pathol* (1991) 139:461-466
133. **Rehberg S, et al.** Role of arginine vasopressin and terlipressin as first-line vasopressor agents in fulminant ovine septic shock. *Intensive Care Med* (2009) 35:1286-1296
134. **Reinhart K, et al.** [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthesist* 59:347-370
135. **Russell JA, et al.** Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* (2008) 358:877-887
136. **Sands KE, et al.** Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* (1997) 278:234-240
137. **Scharte M, et al.** Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* (2001) 29:1756-1760
138. **Schmidt RF, et al.** *Physiologie des Menschen*. In: Springer-Verlag, (2000) Berlin, Heidelberg, New York
139. **Schneider JI** Rapid infectious killers. *Emerg Med Clin North Am* (2004) 22:1099-1115
140. **Schottmüller H** Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandl. dt. Kongress Inn. Med.* 31 (1914):257-280
141. **Schrier RW, et al.** Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* (1979) 236:F321-332
142. **Schrier RW, Wang W** Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* (2004) 351:159-169
143. **Schuller D, et al.** Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* (1991) 100:1068-1075
144. **Schumann RR, et al.** Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* (1990) 249:1429-1431
145. **Schuster H-P, Müller-Werdan U** Abriß der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie. In: *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*, 23-42; Springer Verlag, (1996) Berlin
146. **Schuster H-P, Müller-Werdan U** Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*, 3-26; Springer, (2000) Berlin
147. **Schutzer KM, et al.** Lung protein leakage in feline septic shock. *Am Rev Respir Dis* (1993) 147:1380-1385
148. **Seldinger SI** Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* (1953) 39:368-376

149. **Sharshar T, et al.** Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* (2002) 30:497-500
150. **Sharshar T, et al.** Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* (2003) 31:1752-1758
151. **Sklar AH, Schrier RW** Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* (1983) 63:1243-1280
152. **Sprung CL, et al.** Direkte Messung mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters und abgeleitete Meßgrößen. In: Pulmonalarterienkatheter. Methodik und klinische Anwendung, 99-134; Springer Verlag, (1989) Berlin
153. **Sriskandan S, Cohen J** The pathogenesis of septic shock. *J Infect* (1995) 30:201-206
154. **Suffredini AF, et al.** Pulmonary and oxygen transport effects of intravenously administered endotoxin in normal humans. *Am Rev Respir Dis* (1992) 145:1398-1403
155. **Sun Q, et al.** Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* (2003) 168:481-486
156. **Swaab DF, et al.** Distribution of oxytocin and vasopressin in the rat supraoptic and paraventricular nucleus. *J Endocrinol* (1975) 67:461-462
157. **Tamaki T, et al.** Vasodilation induced by vasopressin V2 receptor stimulation in afferent arterioles. *Kidney Int* (1996) 49:722-729
158. **Thibonnier M, et al.** The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. *Endocrinology* (1997) 138:4109-4122
159. **Traber D** Selective V1a receptor agonists in experimental septic shock. *Crit Care* (2007) 11(Abstract):P51
160. **Traber DL, et al.** Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* (1988) 254:H833-839
161. **Traber DL** Animal models: the sheep. *Crit Care Med* (2000) 28:591-592
162. **Tsuneyoshi I, et al.** Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* (2001) 29:487-493
163. **Tucker JJ, et al.** Microvascular endothelial cell control of peripheral vascular resistance during sepsis. *Arch Surg* (1998) 133:1335-1342
164. **Umino T, et al.** AVP inhibits LPS- and IL-1beta-stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* (1999) 276:F433-441
165. **van Ruler O, et al.** Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med* (2007) 35:468-476
166. **Vervloet MG, et al.** Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* (1998) 24:33-44
167. **Vincent JL, et al.** Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* (2000) 161:1781-1785
168. **Vincent JL** The available clinical tools - oxygen-derived variables, lactate, and pHi. In: *Tissue oxygenation in acute medicine. Update in intensive care medicine*, s 193-203; Spinger, (2002) Berlin Heidelberg New York

169. **Wacha H, et al.** Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg* (1999) 384:24-32
170. **Wakatsuki T, et al.** Vasopressin modulates K(+)-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* (1992) 263:H491-496
171. **Wang P, et al.** Alterations in circulating blood volume during polymicrobial sepsis. *Circ Shock* (1993) 40:92-98
172. **Warren BL, et al.** Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* (2001) 286:1869-1878
173. **Werdan K** Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei septischer Kardiomyopathie. *Intensivmed* (2001) 38:138-143
174. **Westphal M, et al.** Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* (2003) 31:1502-1508
175. **Westphal M, et al.** Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* (2003) 29:301-308
176. **Yet SF, et al.** Induction of heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells. A link to endotoxic shock. *J Biol Chem* (1997) 272:4295-4301
177. **Yipp BG, et al.** Profound differences in leukocyte-endothelial cell responses to lipopolysaccharide versus lipoteichoic acid. *J Immunol* (2002) 168:4650-4658
178. **Zeballos G, et al.** Rescue therapy with terlipressin by continuous infusion in a child with catecholamine-resistant septic shock. *Resuscitation* (2006) 68:151-153
179. **Zerbe RL, et al.** Vasopressin response to orthostatic hypotension. Etiologic and clinical implications. *Am J Med* (1983) 74:265-271
180. **Zühlke H** Autologe Verfahren zur Therapie von Gefäßinfektionen. *Gefäßchirurgie* (2006) 11(6):409-422

7. Danksagung

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

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

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

Herzlichst danken möchte ich Katharina Göring für die verlässliche und sehr gute Zusammenarbeit während der experimentellen Durchführung.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Freundin Mareike Bommert für ihre Geduld und ihre liebevolle Unterstützung.

8. Lebenslauf

9. Versuchsgenehmigung



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

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

48149 Münster

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

21. September 2005

Tierschutz; Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 25.07.2005

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

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Pape,

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

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

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

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

48149 Münster

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

48149 Münster

Diese Genehmigung gilt bis zum **31.03.2007**.

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

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

1/2

NRW.

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

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

Maximal 35 Schafe

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

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

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

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

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

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

Rechtsbehelfsbelehrung

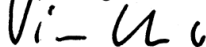
Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

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

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Piontkowski