

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

**Modulation der Wirksamkeit von Arginin-Vasopressin durch
Methylprednisolon am wachen, chronisch-instrumentierten,
endotoxämischen Schaf**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
vorgelegt von Christian Ertmer
aus Bünde
2006

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

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

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Westphal

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Wülfing

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin

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

Referent: Priv.-Doz. Dr. Martin Westphal

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Christian Wülfing

ZUSAMMENFASSUNG

Modulation der Wirksamkeit von Arginin-Vasopressin durch Methylprednisolon am wachen, chronisch-instrumentierten, endotoxämischen Schaf

Christian Ertmer

Sowohl 8-Arginin-Vasopressin (AVP) als auch Glukokortikoide stellen potenzielle Alternativen für die supportive Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks dar. Während die Effekte der Einzelsubstanzen zur Zeit intensiv an tierexperimentellen Modellen sowie in klinischen Studien erforscht werden, gibt es bislang keine Untersuchung zu den Interaktionen beider Substanzen. In der vorliegenden Untersuchung sollte die Nullhypothese, dass die mehrstündige, kontinuierliche AVP-Infusion am endotoxämischen Schaf mit hypotensiver-hyperdynamer Zirkulation nicht zu einer Tachyphylaxie führt, widerlegt werden. Im Falle einer Tachyphylaxie sollte evaluiert werden, ob die Injektion von $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Methylprednisolon dieser Tachyphylaxie entgegenwirken kann.

Methoden und Ergebnisse: Vierzehn Schafe ($37 \pm 1 \text{ kg}$; Tierversuchsvorhaben G 93/2002) wurden für die hämodynamische Überwachung instrumentiert und in zwei äquivalente Gruppen (AVP-Gruppe, Kontrollgruppe) randomisiert. Alle Tiere erhielten eine kontinuierliche Endotoxin-Infusion (*Salmonella typhosa*, $10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), die zu einer hypotensiven-hyperdynamen Zirkulation, einer pulmonalen Hypertonie und einem Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration führte. Die kontinuierliche Infusion von $0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ AVP war mit einem supra-physiologischen AVP-Plasmaspiegel ($298 \pm 15 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) assoziiert und bewirkte einen Anstieg des arteriellen Mitteldrucks (MAP) und eine Reduktion von Herzindex (CI) und Sauerstoffangebotsindex (DO_2). Diese Veränderungen gingen mit einem Anstieg der Kreatinin-Clearance, der Aminotransferasen-Aktivität, der Bilirubin- und der Troponin-I-Konzentration im Serum einher. Nach 6 h zeigte sich eine Reduktion des Vasopressor-Effekts von AVP. Die Injektion von $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Methylprednisolon führte zu einem Anstieg des MAP (103 ± 3 vs. $110 \pm 4 \text{ mmHg}$, $p < 0,05$) und einer tendenziellen Steigerung des CI ($5,3 \pm 0,4$ vs. $6,2 \pm 0,3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, $p = 0,215$).

Schlussfolgerungen: Obwohl die niedrig-dosierte AVP-Infusion zu einem Anstieg des MAP und einer verbesserten renalen Funktion führte, ergaben sich laborchemisch Hinweise auf eine Schädigung von Myokard und Leber. Nach sechsständiger AVP-Infusion zeigte sich eine Tachyphylaxie, die durch eine Reduktion des MAP gekennzeichnet war. Die Applikation von Methylprednisolon wirkte dieser Tachyphylaxie entgegen und steigerte zudem den CI. Diese Daten legen nahe, dass sich eine Kombinationstherapie aus AVP und Glukokortikoiden positiv auf die Hämodynamik in der Endotoxinämie auswirkt.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2006

*Für meine Familie
und meine Freundin Mareike,
die mich jeden Tag
aufs Neue motiviert
und inspiriert*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	XII
Abbildungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Sepsis	1
1.1.1 Definitionen	1
1.1.1.1 Konsensuskonferenz	1
1.1.1.2 Multiorganversagen	3
1.1.1.3 CARS und MARS	3
1.1.1.4 Das PIRO-Konzept	4
1.1.2 Epidemiologie	4
1.1.2.1 Inzidenz, Letalität und Kosten	4
1.1.3 Pathophysiologie	6
1.1.3.1 Erregerspektrum	6
1.1.3.2 LPS-vermittelte Inflammation	7
1.1.3.3 Pathogenese der systemischen Inflammation	10
1.1.3.4 Störungen der Mikrozirkulation	13
1.1.3.5 Sepsis-induzierte Vasodilatation	15
1.1.3.5.1 Gesteigerte Freisetzung von Stickstoffmonoxid	16
1.1.3.5.2 Aktivierung ATP-gesteuerter K ⁺ -Kanäle	19
1.1.3.6 Systemische und pulmonale Hämodynamik in der Sepsis	20
1.1.3.6.1 Systemische Hämodynamik	20
1.1.3.6.2 Pulmonale Hämodynamik	20
1.1.4 Diagnostik	21
1.1.5 Therapie	23

1.1.5.1	Kausale Therapie	23
1.1.5.2	Supportive Therapie	23
1.1.5.3	Adjuvante Therapie	26
1.2	Vasopressin	26
1.2.1	Physiologie von Vasopressin	26
1.2.1.1	Molekülstruktur, Sekretion und Metabolismus	26
1.2.1.2	Regulation der Vasopressin-Freisetzung	28
1.2.1.2.1	Osmotische Stimuli	28
1.2.1.2.2	Non-osmotische Stimuli	29
1.2.1.3	Rezeptorwirkungen von Vasopressin	30
1.2.1.4	Hämodynamische Effekte von Vasopressin	32
1.2.1.4.1	Systemische Hämodynamik	32
1.2.1.4.2	Pulmonale Zirkulation	32
1.2.1.5	Renale Effekte	33
1.2.2	Terlipressin, ein langwirksames Vasopressin-Analogon	34
1.2.3	Bedeutung von Vasopressin-Analoga für die Pathophysiologie und Therapie der Sepsis	34
1.2.4	Unerwünschte Effekte	36
1.3	Glukokortikoide	37
1.3.1	Physiologie der Glukokortikoide	37
1.3.1.1	Regulation der Glukokortikoid-Sekretion	38
1.3.1.2	Glukokortikoid-Stoffwechsel und Rezeptorwirkungen	38
1.3.1.3	Systemische Wirkungen der Glukokortikoide	39
1.3.1.3.1	Anti-inflammatorische Effekte	40
1.3.1.3.2	Kardiovaskuläre Effekte	40
1.3.2	Bedeutung der Glukokortikoide für die Pathophysiologie der Sepsis	41
1.3.3	Bedeutung der Glukokortikoide für die Therapie der Sepsis	42
1.4	Intention der vorliegenden Untersuchung	43
2	Material und Methoden	46
2.1	Versuchsgenehmigung	46

2.2	Das Schaf als Versuchstier	46
2.3	Versuchstierauswahl	46
2.4	Medikamente und Medizinprodukte	47
2.5	Instrumentierung	50
2.5.1	Anästhesie	50
2.5.2	Pulmonalarterienkatheter	50
2.5.2.1	Platzieren der Schleuse	51
2.5.2.2	Einschwemmen des Pulmonalarterienkatheters	52
2.5.3	Arterielle Kanüle	53
2.5.4	Harnblasenkatheter	53
2.5.5	Perioperative antimikrobielle Prophylaxe	54
2.5.6	Postoperative Maßnahmen	54
2.6	Tierhaltung	54
2.7	Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung	55
2.7.1	Hämodynamische Messungen	55
2.7.1.1	Prinzip des Druckwandlers	55
2.7.1.2	Messung des Herzzeitvolumens	56
2.7.1.3	Abschätzung des pulmonalvaskulären Widerstands	58
2.7.2	Blutgasanalysen	61
2.7.3	Parameter des globalen Sauerstofftransports	63
2.7.4	Urinproben	65
2.7.5	Labormedizinische Analysen	66
2.7.6	Versuchsprotokoll	68
2.7.6.1	Messzeitpunkte	68
2.8	Einschlusskriterien	69
2.9	Gruppeneinteilung	69
2.10	Statistische Auswertung	70
3	Ergebnisse	72
3.1	Effekte der kontinuierlichen Endotoxinämie	72
3.1.1	Systemische Hämodynamik	72
3.1.2	Pulmonale Hämodynamik	72

3.1.3	Globaler Sauerstofftransport	73
3.1.4	Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt	73
3.1.5	Stoffwechsel und Organfunktion	73
3.2	Effekte der kontinuierlichen Vasopressin-Infusion	74
3.2.1	Systemische Hämodynamik	74
3.2.2	Pulmonale Hämodynamik	74
3.2.3	Globaler Sauerstofftransport	75
3.2.4	Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt	75
3.2.5	Stoffwechsel und Organfunktion	75
3.3	Effekte der Bolusinjektion von Methylprednisolon	76
3.3.1	Systemische Hämodynamik	76
3.3.2	Pulmonale Hämodynamik	76
3.3.3	Globaler Sauerstofftransport	76
3.3.4	Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt	77
3.3.5	Stoffwechsel und Organfunktion	77
4	Diskussion	93
4.1	Die kontinuierliche Endotoxinämie am Schafmodell	93
4.1.1	Das Schaf als Versuchstier für die Sepsisforschung	93
4.1.2	Eigung der kontinuierlichen Endotoxinämie als Sepsismodell	94
4.1.3	Reaktionen der Versuchstiere auf die Endotoxin-Infusion	96
4.1.3.1	Systemische Hämodynamik	96
4.1.3.2	Pulmonale Hämodynamik	99
4.1.3.3	Globaler Sauerstofftransport	100
4.1.3.4	Stoffwechsel, Elektrolyte und Organfunktion	104
4.2	Beurteilung der Effekte der kontinuierlichen Vasopressin- Infusion	106
4.2.1	Derzeitige Stellung von Vasopressin in der Kreislauftherapie bei Sepsis	106
4.2.2	Reaktionen der Versuchstiere auf die Vasopressin-Infusion	109
4.2.2.1	Systemische Hämodynamik	110
4.2.2.2	Pulmonale Hämodynamik	115

4.2.2.3	Globaler Sauerstofftransport	117
4.2.2.4	Stoffwechsel, Elektrolyte und Organfunktion	118
4.2.3	Einfluss von Vasopressin-Analoga auf Mikrozirkulation, Sauerstofftransport, Metabolismus und Organfunktion	120
4.3	Beurteilung der Effekte der Methylprednisolon-Injektion	125
4.3.1	Derzeitige Stellung von Glukokortikoiden in der Sepsis-Therapie	125
4.3.2	Reaktionen der Versuchstiere auf die Methylprednisolon-Bolusinjektion	127
4.3.2.1	Systemische Hämodynamik	127
4.3.2.2	Säure-Basen-, Elektrolyt-Haushalt, Stoffwechsel und Organfunktion	128
4.4	Beeinflussung der Wirkung von Vasopressoren durch Glukokortikoide	129
4.5	Limitierungen der vorliegenden Untersuchung	131
4.5.1	Verwendung eines Tiermodells zur Evaluation therapeutischer Interventionen in der klinischen Sepsisbehandlung	131
4.5.2	Abweichung vom international empfohlenen Dosierungsregime für Glukokortikoide in der Sepsis	133
5	Schlussfolgerungen	135
	Literatur	137
	Danksagung	158
	Lebenslauf	159
	Tierversuchsgenehmigung	160

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALI	Acute lung injury ($P_aO_2 / F_iO_2 < 300$)
α -MSH	α -Melanozyten-stimulierendes Hormon
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AP	Activator protein
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation (intensivmedizinischer Score)
APC	Aktiviertes Protein C
ARDS	Acute respiratory distress syndrome ($P_aO_2 / F_iO_2 < 200$)
AT III	Antithrombin III
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
BE	Base excess
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
BL	Baseline
C	Komplement-Faktor
CaCaM	Calcium-Calmodulin-Komplex
cAMP	zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CBG	Corticosteroid-binding globulin (Transcortin)
CCK	Cholecystokinin
CD	Cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control
cGMP	Zyklisches Guanosin-3',5'-monophosphat
CI	Cardiac index
Cl _{Krea}	Kreatinin-Clearance

cKrea	Kreatininkonzentration
CLP	Cecal ligation and puncture (Methode zur Induktion einer Peritonitis)
cNa	Natriumkonzentration
CoA	Coenzym-A
COMT	Catechol-O-methyltransferase
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
ctHb	Totale Hämoglobinkonzentration
CVP	Zentral venous pressure
DAG	1,2-Diacylglycerin
dDAVP	1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DNA	Desoxyribonucleic acid
DO ₂	Sauerstoffangebot
DO _{2crit}	Kritisches Sauerstoffangebot
DO _{2I}	Sauerstoffangebotsindex
EDHF	Endothelium-dependent hyperpolarization factor
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
EDTA	Ethylendiamin-Tetracetat
EF	Ejektionsfraktion
EGDT	Early goal-directed therapy
FAD	Flavinadenin-Dinucleotid
FE _{Na}	Fraktionelle Natrium-Exkretion
F _i O ₂	Inspiratorische O ₂ -Fraktion
FMN	Flavin-Mononucleotid
GABA	γ-Aminobuttersäure
GdPK	cGMP-anhängige Proteinkinase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRE	Glucocorticoid responsive element
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
HDL	High density lipoprotein
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HR	Heart rate
Hsp	Hitzeschockprotein
HZV	Herzzeitvolumen
ICAM	Interzelluläres Adhäsionsmolekül
IFN	Interferon
IκB	Inhibitor of nuclear factor [kappa] B
IKK	IκB-Kinase
IL	Interleukin
IL-1ra	Interleukin-1-Rezeptorantagonist
Indizes	a = arteriell; cv = central venous; g = gastral; g-a = Differenz zwischen gastral und arteriell; S = Serum; sl = sublingual; sl-a = Differenz zwischen sublingual und arteriell; U = Urin; v = gemischtvenös
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
i. v.	Intravenös
κBRE	[kappa] B responsive element
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
6-KPGF _{1α}	6-Keto-Prostaglandin F _{1α}
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LIF	Leukemia inhibitory factor
LPS	Lipopolysaccharid
LTB ₄	Leukotrien B ₄
LVSWI	Left ventricular stroke work index, linksventrikulärer Schlagarbeitsindex
MAC	Membrane attack complex

MAP	Mean arterial pressure
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MARS	Mixed antagonists response syndrome
mCD	Membrangebundenes CD-Molekül
MCP	Macrophage chemoattractant protein
MDF	Myocardial depressant factor
MHC	Major histocompatibility complex
MIP	Macrophage inflammatory protein
MLCK	Myosin light-chain kinase
MLCP	Myosin light-chain phosphatase
MODS	Multi organ dysfunction syndrome
MOV	Multiorganversagen
MPAP	Mean pulmonary arterial pressure
mRNA	Messenger-RNA
MyD	Myeloid differentiation
NAD ⁺	Oxidiertes Nicotinamid-Adenosin-Dinucleotid
NADH	Reduziertes Nicotinamid-Adenosin-Dinucleotid
NADP ⁺	Oxidiertes Nikotinamid-Adenosin-Dinucleotid-Phosphat
NADPH	Reduziertes Nikotinamid-Adenosin-Dinucleotid-Phosphat
NFκB	Nuclear factor [kappa] B
nGRE	Negative glucocorticoid responsive element
NO	Nitric oxide
NOS	Stickstoffmonoxidsynthetase (e = endotheliale, i = induzierbare, n = neuronale)
O ₂ -ER	Sauerstoffextraktionsrate
OPSI	Orthogonal polarization spectral imaging
OTR	Oxytocin-Rezeptor(en)
P2R	Purinerge(r) P ₂ -Rezeptor(en)
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PAK	Pulmonalarterienkatheter
p _{alv}	Alveolardruck
PARP	Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase

PARS	Poly-(ADP-Ribose)-Synthetase
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PDH	Pyruvat-Dehydrogenase
PEEP	Positive endexpiratory pressure
PG	Prostaglandin
PGI ₂	Prostacyclin
pH	Potentia hydrogenii
PiCCO-Katheter	Pulse contour cardiac output-Katheter
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIRO	Sepsisscore (Prädisposition, Infektion, Response, Organdysfunktion)
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PLCβ	Phospholipase Cβ
pO ₂	Arterieller O ₂ -Partialdruck
POMC	Pro-Opiomelanocortin
PROWESS-Trial	Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis -Trial
PVRI	Pulmonary vascular resistance index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RMP	Ruhemembranpotential
RNA	Ribonucleic acid
RNS	Reactive nitrogen species
ROS	Reactive oxygen species
RVSWI	Right ventricular stroke work index
SAP	Systolic arterial pressure
SCCM	Society of Critical Care Medicine
sCD	lösliches (soluble) CD-Molekül
SEM	Standard error of the mean
SH-Lösung	Substitutionslösung zur Hämofiltration

SIRS	Systemic Inflammatory response syndrome
SO ₂	Sauerstoffsättigung
sTNFr	Soluble TNF receptor
SVI	Stroke volume index
SVR	Systemic vascular resistance
SVRI	Systemic vascular resistance index
T	Körperkerntemperatur
TF	Tissue factor
TGF	Transforming growth factor
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNM	Tumor-Staging-Score (Tumor, Nodus, Metastase)
TP	Terlipressin
t-PAI	Tissue plasminogen activator inhibitor
TSST	Toxic shock syndrome toxin
TXA ₂	Thromboxan A ₂
TXB ₂	Thromboxan B ₂
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
USA	United States of America
UV	Urinvolumen
V1R, V2R, V3R	V _{1/2/3} -Rezeptor(en)
VCAM	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
VLDL	Very low density lipoprotein
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
VO ₂ I	Sauerstoffverbrauchsindex
WWU	Westfälische Wilhelms-Universität
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZTE	Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1.1 Klinische Kriterien von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock nach der ACCP/SCCM Consensus Conference	2
Tabelle 1.2 Mediatoren der systemischen Entzündungsreaktion	11
Tabelle 1.3 Theorien zur Pathogenese des relativen Vasopressin-Mangels in der Sepsis	35
Tabelle 1.4 Theorien zur Entstehung der Vasopressin-Hypersensitivität in der Sepsis	35
Tabelle 2.1 Verwendete Medikamente	47
Tabelle 2.2 Verwendete Geräte und Medizinprodukte	48
Tabelle 2.3 Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik	57
Tabelle 2.4 Blutgasanalysen	62
Tabelle 2.5 Parameter der globalen Sauerstoffversorgung	63
Tabelle 2.6 Labormedizinische Analysen	66
Tabelle 2.7 Versuchsprotokoll	70
Tabelle 3.1 Parameter der systemischen Hämodynamik	78
Tabelle 3.2 Parameter der pulmonalen Hämodynamik	78
Tabelle 3.3 Parameter der globalen Sauerstoffversorgung	79
Tabelle 3.4 Parameter des Säure-Basen-Haushalts, der Elektrolyte und der Körperkerntemperatur	80
Tabelle 3.5 Parameter der Organfunktion	81
Tabelle 4.1 Tierexperimentelle Studien zum Einfluss von Vasopressin-Analoga auf Sauerstofftransport, systemische und regionale Hämodynamik	123
Tabelle 4.2 Klinische Studien zum Einfluss von Vasopressin-Analogan auf Sauerstofftransport, systemische und regionale Hämodynamik	124

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1.1	Struktur des Lipopolysaccharid-Moleküls	7
Abbildung 1.2	Schematische Darstellung der LPS-induzierten Inflammation	8
Abbildung 1.3	Stark schematisierte Darstellung der Wechselwirkungen zwischen Endothel, Makrophagen und Thrombozyten	10
Abbildung 1.4	Schema der frühen, zielgerichteten hämodynamischen Therapie („ <i>early goal-directed therapy</i> “)	25
Abbildung 1.5	Molekülstruktur von Arginin-Vasopressin, Lysin-Vasopressin und Terlipressin	27
Abbildung 1.6	Zusammenhang von Blutdruck, Osmolalität und Vasopressin-Plasmakonzentration	29
Abbildung 1.7	Molekülstruktur von Squalen, Cholesterin, Cortisol und 6 α -Methylprednisolon	37
Abbildung 2.1	Verlauf der Druckkurve abgeleitet von der Spitze des Pulmonalarterienkatheters während des Einschwemmvorganges	53
Abbildung 2.2	Modell des „Starling-Resistors“	59
Abbildung 2.3	Verhalten des pulmonalvaskulären Widerstandes bei unterschiedlichen Alveolardrücken	60
Abbildung 2.4	Abschätzung des pulmonalen Vasotonus	61
Abbildung 2.5	Darstellung des Herzindex gegen die Sauerstoffextraktionsrate	65
Abbildung 3.1 A	Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks	82
Abbildung 3.1 B	Veränderung des systemvaskulären Widerstandsindex	82
Abbildung 3.2 A	Veränderung der Herzfrequenz	83
Abbildung 3.2 B	Veränderung des Herzindex	83

Abbildung 3.3 A	Veränderung des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks	84
Abbildung 3.3 B	Veränderung des pulmonalvaskulären Widerstandsindex	84
Abbildung 3.4 A	CI vs. (MPAP-PAOP), BL1 vs. BL2	85
Abbildung 3.4 B	CI vs. (MPAP-PAOP) in Kontrolltieren, BL2 vs. 6h	85
Abbildung 3.5	CI vs. (MPAP-PAOP) in der AVP-Gruppe, BL2 vs. 6h	86
Abbildung 3.6 A	O ₂ -ER vs. CI, BL1 vs. BL2	87
Abbildung 3.6 B	O ₂ -ER vs. CI in Kontrolltieren, BL2 vs. 6h	87
Abbildung 3.7	O ₂ -ER vs. CI in der AVP-Gruppe, BL2 vs. 6h	88
Abbildung 3.8 A	Veränderung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung	89
Abbildung 3.8 B	Veränderung des Sauerstoffangebotsindex	89
Abbildung 3.9 A	Veränderung des Sauerstoffverbrauchsindex	90
Abbildung 3.9 B	Veränderung der Sauerstoffextraktionsrate	90
Abbildung 3.10 A	Veränderung des arteriellen Laktatgehalts	91
Abbildung 3.10 B	Veränderung der Körperkerntemperatur	91
Abbildung 3.11 A	Veränderung der Stundendiurese	92
Abbildung 3.11 B	Veränderung des Vasopressin-Plasmaspiegels	92
Abbildung 4.1	Lineare Auftragung des Sauerstoffverbrauchs gegen das Sauerstoffangebot	102

1 Einleitung

1.1 Sepsis

1.1.1 Definitionen

1.1.1.1 Konsensuskonferenz

Sepsis, Sepsis-bedingtes Multiorganversagen (MOV) und septischer Schock stellen weltweit einen persistierend hohen Prozentsatz der Gesamtmorbidität und -letalität der Krankenhauspatienten, insbesondere auf nichtkardiologischen Intensivstationen dar [42]. Aufgrund der hohen Prävalenz und Mortalität ist die Sepsis in den letzten Jahrzehnten zum Gegenstand kontinuierlicher, intensiver Forschungsarbeit geworden. Um eine Basis für die Vergleichbarkeit erhobener Daten zu schaffen und eine Standardisierung von Diagnostik und Therapie zu ermöglichen, wurden im August 1991 in Nordamerika im Rahmen einer Konsensuskonferenz der „*Society of Critical Care Medicine*“ (SCCM) und des „*American College of Chest Physicians*“ (ACCP) die folgenden Begriffsdefinitionen festgelegt [6]:

Die Sepsis stellt eine systemische – also vom Organismus nicht lokal begrenzbare – Entzündungsreaktion auf einen infektiösen Stimulus dar. Ein analoges klinisches Erscheinungsbild findet man jedoch auch als Antwort auf nicht-infektiöse Reize. Man hat sich zur Beschreibung dieser Reaktion auf den Begriff „*systemic inflammatory response syndrome*“ (SIRS) geeinigt. Zur Diagnosestellung müssen mindestens zwei der sogenannten „SIRS-Kriterien“ erfüllt sein (s. Tab 1.1).

Bei der Sepsis muss zusätzlich eine Infektion als Auslöser nachgewiesen oder jede andere Ursache unwahrscheinlich sein. Nichtinfektiöse Ätiologien, die zu einem SIRS führen können, sind unter anderem Polytraumen, Pankreatitiden, Verbrennungen, Ischämien oder Intoxikationen.

Eine Bakteriämie kann bei der Sepsis vorliegen, ist jedoch zur Diagnosefindung nicht zwingend erforderlich [40].

Wird die Sepsis durch Organdysfunktion, Hypoperfusion oder arterielle Hypotonie kompliziert, spricht man von schwerer Sepsis („*severe sepsis*“). Eine Hypoperfusion kann u.a. durch eine Laktatazidose, eine Oligurie oder eine Enzephalopathie reflektiert werden. Als Sepsis-induzierte arterielle Hypotonie bezeichnet man die Persistenz eines systolischen Blutdruckes (SAP) unter 90 mmHg oder eine Reduktion des SAP um mindestens 40 mmHg vom Ausgangswert.

Geht die schwere Sepsis trotz adäquater Volumensubstitution mit einer arteriellen Hypotonie einher, oder sind positiv-inotrope oder vasopressorische Substanzen zur Aufrechterhaltung eines SAP von über 90 mmHg notwendig, spricht man vom septischen Schock („*septic shock*“) (s. Tab 1.1).

Tabelle 1.1 Klinische Kriterien von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock nach der ACCP/SCCM Consensus Conference

Syndrom	Kriterien
SIRS <i>(mindestens 2 Kriterien)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Herzfrequenz $>90 \text{ min}^{-1}$ • Körperkerntemperatur $<36 \text{ }^\circ\text{C}$ oder $>38 \text{ }^\circ\text{C}$ • Leukozytenzahl $>12000 \mu\text{l}^{-1}$ oder $<4000 \mu\text{l}^{-1}$ oder eine Linksverschiebung im Differenzialblutbild mit mehr als 10 % unreifen neutrophilen Granulozyten • Atemfrequenz $>20 \text{ Atemzüge} \cdot \text{min}^{-1}$ oder ein $p_a\text{CO}_2 <32 \text{ mmHg}$ (4,3 kPa)
Sepsis	Infektiöse Ätiologie des SIRS bzw. jede andere Ursache muss unwahrscheinlich sein
Schwere Sepsis	Sepsis und Organdysfunktion bzw. Hypoperfusion oder Hypotension
Septischer Schock	SAP $<90 \text{ mmHg}$ trotz Volumensubstitution bzw. Einsatz vasoaktiver Substanzen mit α -adrenerger Wirkkomponente zur Steigerung des MAP auf mindestens 60 mmHg

Legende: MAP = “*mean arterial pressure*”, SAP = “*systolic arterial pressure*”, SIRS = “*systemic inflammatory response syndrome*”.

Da im klinischen Alltag insbesondere auf Intensivstationen mehr als 80% der Patienten mindestens zwei der SIRS-Kriterien aufweisen, hat diese Einteilung zwar eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität bei der Diagnosefindung der Sepsis. Aus diesem Grund hat es sich im deutschen und europäischen Sprachraum eingebürgert, von Sepsis zu sprechen, wenn zusätzlich zur Infektion und zwei oder mehr erfüllten SIRS-Kriterien noch mindestens eine vom Infektionsort unabhängige Organdysfunktion oder eine periphere Organminderperfusion nachweisbar ist [44].

1.1.1.2 Multiorganversagen

Eine häufige Komplikation der systemischen Entzündungsreaktion ist die Entwicklung einer Dysfunktion einzelner oder mehrerer Organsysteme. Dabei ist die Lunge das am häufigsten betroffene Organ, gefolgt von Leber und dem Gastrointestinaltrakt [44]. Die Inzidenz der akuten Nierenfunktionsstörungen ist in diesem Zusammenhang – wohl auf Grund von frühzeitiger und radikaler Volumensubstitution – in den letzten Jahren rückläufig [159]. Man bezeichnet diese Organfunktionsstörungen im Rahmen der systemischen Inflammation als „*multiple organ dysfunction syndrome*“ (MODS) oder im weit fortgeschrittenen, irreversiblen Stadium als MOV.

1.1.1.3 CARS und MARS

Neuere Studien legen nahe, dass der Körper auf entzündliche Stimuli nicht nur mit einer pro-inflammatorischen, sondern auch mit einer kompensatorischen anti-inflammatorischen Immunantwort reagiert. Diese soll eine überschießende Entzündungsreaktion verhindern.

Das Konzept der anti-entzündlichen Gegenreaktion gewinnt zunehmend an Bedeutung für das Verständnis der Pathophysiologie von Sepsis und SIRS. Deshalb führte Roger C. Bone zusätzlich zu den Definitionen der ACCP/SCCM-Konferenz [6] die Begriffe „*compensatory anti-inflammatory response syn-*

drome“ (CARS) und „*mixed antagonists response syndrome*“ (MARS) ein [31,33].

1.1.1.4 Das PIRO-Konzept

Die 1991 in der ACCP/SCCM-Konferenz festgelegten Definitionen und Kriterien erlauben zwar eine gewisse klinische Einteilung und eine orientierende Abschätzung der Prognose, eine differenzierte Schweregrad-Einteilung (sog. „*Staging*“) übersteigt jedoch ihre Kompetenz. Aus diesem Grund kam es 2001 zu einer zweiten Konferenz, in der das PIRO-Konzept eingeführt wurde, das eine Einbeziehung der Pathophysiologie sowie – in Analogie zum TNM-(Tumor, **N**odus, **M**etastase)-System bei soliden Tumoren – ein differenziertes Staging erlaubt [119]. Es setzt sich aus den Kriterien **P**rädisposition, **I**nfektion, **I**mmunantwort („**R**esponse“) und **O**rgandysfunktion zusammen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist das PIRO-Konzept allerdings noch nicht weit genug ausgereift, um den routinemäßigen klinischen Einsatz zu rechtfertigen.

1.1.2 Epidemiologie

Die folgenden Daten beziehen sich auf Multicenter-Studien der USA, Italien und Frankreich; die Angaben für die Bundesrepublik Deutschland entstammen aktuellen Ergebnissen des „Kompetenznetzwerks Sepsis“ (SepNet) [160].

1.1.2.1 Inzidenz, Letalität und Kosten

Aus Mangel an bevölkerungsbasierten Studien zur Epidemiologie der Sepsis ist eine generalisierte Aussage zur Inzidenz und Prävalenz nicht möglich. Dennoch sollen hier einige größere Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen, aufgezeigt werden.

Im Jahr 1990 veröffentlichten die „*Centers for Disease Control*“ (CDC) eine große Studie zur Entwicklung der Epidemiologie der Sepsis in den USA [46]. In diesem Zusammenhang wurde ein Anstieg der Inzidenz der Sepsis von 73,6 pro 100.000 Patienten im Jahr 1979 auf 175,9 pro 100.000 Patienten im Jahre

1989 festgestellt, was eine Zunahme um rund 140% innerhalb von 10 Jahren bedeutet. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studie dadurch begrenzt, dass sie sich streng genommen auf die Epidemiologie der „Septikämie“ bezieht, eine Krankheitsentität, die seit der Konsensuskonferenz im August 1991 nicht mehr existiert [6].

Im Rahmen einer großen französischen Kohortenstudie von 1995 wurde unter Anwendung der ACCP/SCCM-Definitionen festgestellt, dass auf den teilnehmenden Intensivstationen 9% der Patienten die Kriterien einer Sepsis und 6,3% die einer schweren Sepsis erfüllten [41].

Eine 2001 veröffentlichte amerikanische Studie des Jahres 1995 ermittelte eine absolute Inzidenz von 751.000 Fällen pro Jahr (0,3% der US-Bevölkerung) und eine Letalität von 28,6% (215.000 Fälle). Die Gesamtkosten auf die Nation bezogen betragen 16,7 Milliarden US-Dollar, entsprechend 22.100 Dollar pro Patient. In dieser Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Inzidenz der Sepsis jährlich um ca. 1,5 % zunimmt [7].

Aktuelle Ergebnisse zur Epidemiologie der Sepsis in der Bundesrepublik Deutschland zeigen, dass 10,9% aller Intensivpatienten an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock leiden. Die Behandlungskosten betragen durchschnittlich 23.000 Euro pro Patient [160].

Die Angaben zur Mortalität der Sepsis sind sehr variabel. Man findet Sterberaten zwischen 30% und 80% [42].

In einer Meta-Analyse des Jahres 1998 von insgesamt 131 Studien mit einer jeweiligen Mortalitätsrate zwischen 40% und 80% ergab sich eine Gesamt Krankenhausmortalität von 49,7%, wobei alle septischen Syndrome (Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock) einbezogen wurden [73]. Betrachtet man zusätzlich das Langzeitüberleben (6 Monate nach Diagnosestellung), so erhöht sich die Letalität um etwa ein Drittel [153].

In einer italienischen Sepsis-Studie wurde gezeigt, dass die Letalität mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert: 36% bei Patienten mit Sepsis, 52% bei schwerer Sepsis und 82% bei septischem Schock [166]. Diese Daten deuten daraufhin, dass die im Rahmen der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz

festgelegten Kriterien durchaus einen großen Stellenwert bei der Einschätzung der Prognose der Sepsis haben.

In der Bundesrepublik Deutschland liegt die 28-Tage-Mortalität der Patienten, die an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock leiden, bei 44,1%, die 90-Tage-Mortalität beträgt 50,3% [160].

Die Langzeitlebensqualität nach Überleben einer Sepsisepisode ist weitgehend abhängig von der Grundkrankheit und ggf. von den Residuen eines Sepsisbedingten MODS.

1.1.3 Pathophysiologie

Trotz langjähriger Forschungsarbeit zu diesem Thema sind die pathogenetischen Mechanismen, die zur Entwicklung des Symptomenkomplexes Sepsis mit all seinen Folgen führen, noch nicht vollständig verstanden. Ein weitergehendes Verständnis der Pathophysiologie ist jedoch für die Entwicklung neuer, effektiver Therapieansätze zwingend erforderlich. Im Folgenden werden die wichtigsten Mechanismen der Pathophysiologie der Sepsis dargestellt.

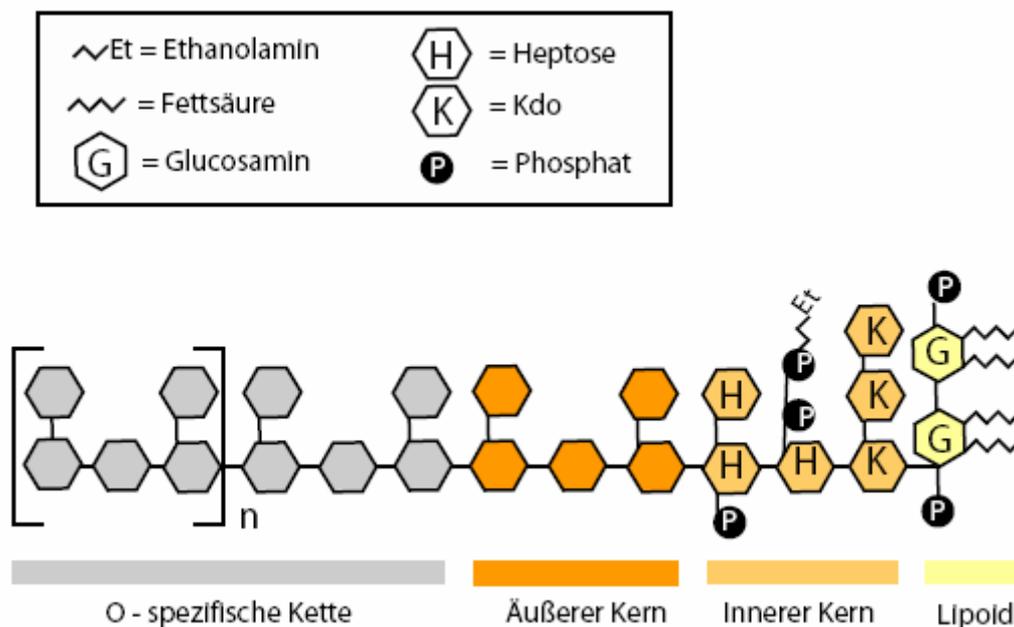
1.1.3.1 Erregerspektrum

Ätiologisch liegt der Sepsis definitionsgemäß immer eine Infektion zugrunde. Das Erregerspektrum schließt nahezu sämtliche Mikroorganismen-Gruppen ein. So können sowohl Bakterien und Viren als auch Parasiten und Pilze in Abhängigkeit vom Immunstatus des Wirts an der Entstehung dieses Krankheitsbildes ursächlich beteiligt sein [44]. Bei der bakteriellen Genese muss man zwischen gram-positiven und gram-negativen Erregern als Auslöser unterscheiden. Der Pathomechanismus bei der gram-positiven Sepsis besteht vor allem in der aktiven Produktion und Sekretion von Exotoxinen, wie beispielsweise dem von bestimmten Staphylokokken-Spezies produzierten „*toxic-shock-syndrome-toxin-1*“ (TSST-1). Gram-negative Bakterien setzen unter bestimmten Bedingungen (Proliferation, Bakteriolyse) hitzestabile Zellmembranbestandteile (Endotoxine) frei, die nach ihrer Molekülstruktur auch als Lipopolysaccharide (LPS) bezeichnet werden [44].

1.1.3.2 LPS-vermittelte Inflammation

Das Lipopolysaccharid (LPS) besteht aus einer Polysaccharid- und einer Lipid-Komponente (Lipid A) (s. Abbildung 1.1). Dieser Lipid-A-Anteil des Endotoxins ist höchstwahrscheinlich Hauptträger der Immunogenität des LPS [19]. In vivo bindet körpereigenes LPS-bindendes Protein (LBP) gleich einem Opsonin an diese Lipid-A-Komponente [196]. LBP ist ein von Hepatozyten synthetisiertes 60 kDa-Akute-Phase-Protein [172].

Abbildung 1.1 Struktur des Lipopolysaccharid-Moleküls



Legende: Kdo = 3-Desoxy-D-manno-Oct-2-ulosonsäure (syn. 2-Keto-3-desoxyoctonat) (modifiziert nach [19]).

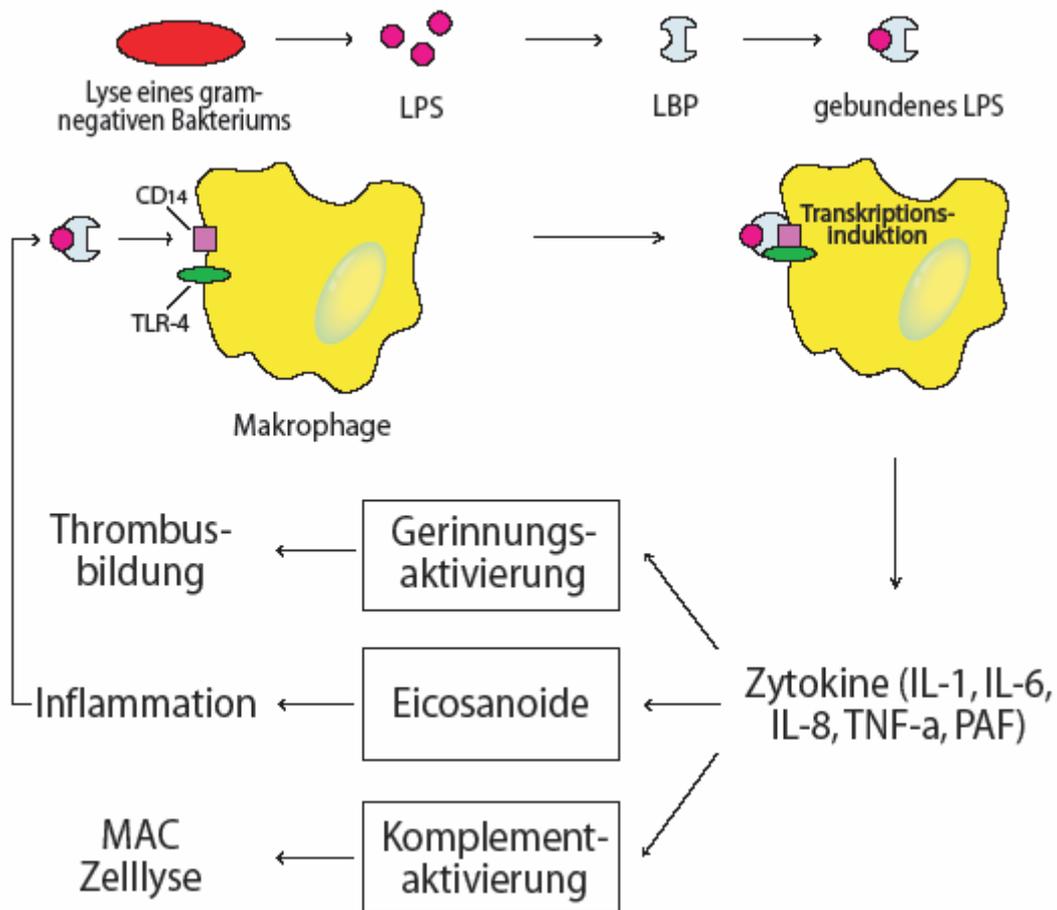
Der LPS-LBP-Komplex aktiviert durch Bindung an deren membrangebundenen CD14-Rezeptor (mCD14) gewebeständige Makrophagen, zirkulierende Monozyten und neutrophile Granulozyten [19,172]. Ebenso existieren lösliche Formen des CD14-Moleküls (sCD14), die mehr als 99% der im Blut zirkulierenden CD14-Moleküle ausmachen [71].

Die Lösung des LPS vom mCD14-Rezeptor ist abhängig von der Konzentration von LPS-aufnehmenden Plasma-Lipoproteinen (HDL, VLDL) und sCD14-Molekülen. Je höher die Konzentration dieser nicht-zellgebundenen Moleküle

ist, desto geringer ausgeprägt ist die Bindung des LPS an mCD14-Rezeptoren (Massenwirkungsgesetz) und somit die Aktivierung der Zielzellen [71,172].

Der Prozess der intrazellulären Signaltransduktion durch den aktivierten LPS-mCD14-Rezeptorkomplex ist nicht vollständig bekannt. Ein stark vereinfachtes Schema zeigt Abbildung 1.2.

Abbildung 1.2 Schematische Darstellung der LPS-induzierten Inflammation



Legende: CD₁₄ = „cluster of differentiation 14“; IL = Interleukin; LBP = LPS-bindendes Protein; LPS = Lipopolysaccharid; MAC = „membrane attack complex“; PAF = Plättchen aktivierender Faktor; TLR-4 = „toll-like receptor 4“; TNF-α = Tumor-Nekrose-Faktor α (stark modifiziert nach [4]).

In die Kaskade der LPS-vermittelten Signaltransduktion ist die Aktivierung des „toll-like receptor 4“ (TLR-4) und dessen akzessorischen Proteins MD2 involviert [84]. TLR-4 ist das Genprodukt des *Lps*-Gens, dessen Expression für

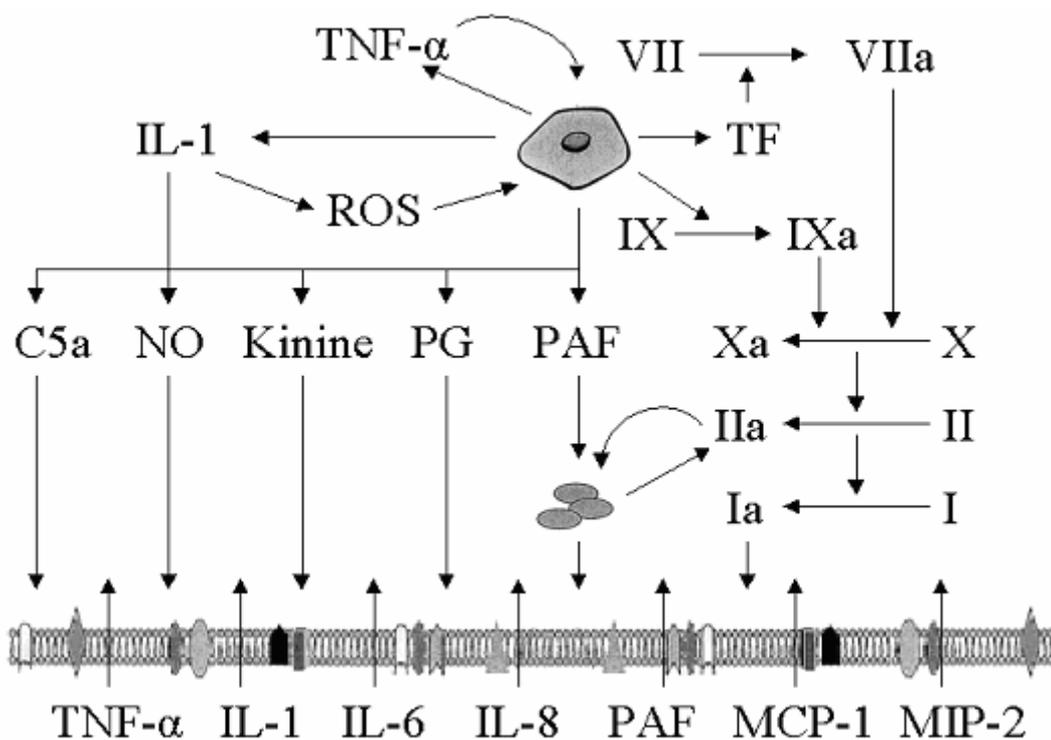
die individuelle LPS-Sensibilität verantwortlich gemacht wird [19]. Über Bindung von TLR-4 an das intrazelluläre Adapterprotein „*myeloid-differentiation 88*“ (MyD88) kommt es zur Aktivierung intrazellulärer Signalmoleküle wie der I κ B-Kinase (IKK) und drei „*mitogen-activated-protein*“-Kinasen (MAPK) [19]. Letztere aktivieren unter anderem den Transkriptionsfaktor für inflammatorische Mediatoren „*activator protein 1*“ (AP-1), welcher aus den Proteinen *fos* und *jun* besteht [20,84]. AP-1 steht mit dem Glukokortikoid-Rezeptor in Wechselwirkung (s. Kap. 1.3.1.3.1). Die IKK phosphoryliert den „*inhibitor of nuclear factor [kappa] B*“ (I κ B). I κ B liegt im Zytoplasma als Komplex mit dem „*nuclear factor [kappa] B*“ (NF κ B), einem weiteren Transkriptionsfaktor, vor. Die Phosphorylierung von I κ B zieht die Ubiquitinylierung und proteolytische Dissoziation des I κ B von NF κ B nach sich [18,151]. Ungebundener NF κ B, bestehend aus den zwei Untereinheiten p50 und p65, ist in der Lage, die Kernmembran zu permeieren, ins Karyoplasma überzutreten und an die Enhancer-Region seiner Zielgene zu binden [120,151]. Diese Enhancer-Region wird auch als „*[kappa] B responsive element*“ (κ BRE) bezeichnet und beinhaltet die Consensus-Basensequenz „GGGRNNYCC“ [120]. Durch die Bindung an diese Sequenz sorgt NF κ B als primärer Transkriptionsfaktor auf DNA-Ebene für eine vermehrte Transkription der Gene von pro-inflammatorischen Zytokinen. Auch die Gene bestimmter Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, VCAM-1) besitzen κ B-Bindungsstellen [151]. Außer LPS gibt es weitere extrazelluläre Signale, die zu einer Aktivierung von NF κ B führen. Zu diesen zählen unter anderem Viren und Zytokine wie TNF- α und IL-1 [151,171]. Unter NF κ B-Einfluss werden diese Zytokine wiederum vermehrt produziert (positives Feedback).

TNF- α und IL-1 β wurden früher als die zentralen Mediatoren der Sepsis betrachtet [50]. Nach neuerer Ansicht spielen jedoch zahlreiche weitere NF κ B-vermittelte pro-inflammatorische Faktoren wie IL-6, Interferon γ (IFN- γ) und die Chemotaxine IL-8, „*macrophage inflammatory protein 1 α* “ (MIP-1 α) und MIP-1 β eine ebenso wichtige Rolle im Netzwerk der molekularen Pathogenese der Sepsis (s. Abb. 1.3) [127,151].

Die *parakrine* Sekretion dieser Botenstoffe durch Leukozyten hat bei örtlich begrenzten infektiösen Prozessen die Funktion, die körpereigene Immunantwort

zu verstärken und somit zu einer schnelleren und effektiveren Elimination der Noxe zu führen. Bei der Sepsis werden diese Mediatoren jedoch in hoher Konzentration über den Blutkreislauf verteilt, wodurch es zu einer *endokrinen* Wirkung kommt [150]. Diese führt letztendlich zu der im Folgenden beschriebenen systemischen Inflammation.

Abbildung 1.3 Stark schematisierte Darstellung der Wechselwirkungen zwischen Endothel, Makrophagen und Thrombozyten



Legende: C5a = Komplement-Faktor 5a; IL = Interleukin; MCP = "macrophage chemoattractant protein"; MIP = "macrophage inflammatory protein"; NO = Stickstoffmonoxid; PAF = "platelet activating factor"; PG = Prostaglandin; ROS = "reactive oxygen species"; TF = "tissue factor"; TNF = "tumor necrosis factor" (stark modifiziert nach [4]).

1.1.3.3 Pathogenese der systemischen Inflammation

Während sich ältere Konzepte zur Entstehung von SIRS und Sepsis hauptsächlich mit der Wirkung einzelner pro-inflammatorischer Moleküle beschäftig-

ten, wird die komplizierte pro- und anti-inflammatorische Immunantwort heute als ein Netzwerk betrachtet [31-33,151]. Eine Übersicht über einige bislang bekannte pro- und anti-inflammatorische Moleküle ist in Tabelle 1.2 dargestellt.

Tabelle 1.2 Mediatoren der systemischen Entzündungsreaktion

Mediatoren der systemischen Entzündungsreaktion		
Pro-inflammatorische Moleküle		Anti-inflammatorische Moleküle
• TNF- α	• lösliche Adhäsionsmoleküle	• sTNFr
• IL-1 β	• Vasoaktive Neuropeptide	• IL-1ra
• IL-2	• Phospholipase A ₂	• IL-4
• IL-6	• t-PAI-1	• IL-10
• IL-8	• ROS	• IL-13
• IL-15	• Neopterin	• IL-1-Rezeptor Typ II
• Elastase	• CD14	• TGF- β
• IFN- γ	• PGI ₂	• Adrenalin
• Proteinkinasen	• Prostaglandine	• LTB ₄ -RA
• MCP-1 α + β	• PAF	• rekombinantes sCD14
• MCP-2	• Thromboxan A ₂	• LBP
• LIF	• Tyrosinkinasen	

Legende: CD = "cluster of differentiation"; IFN = "interferon"; IL = "interleukin"; IL-1ra = "IL-1 receptor antagonist"; LBP = "LPS binding protein"; LIF = "leukemia inhibitory factor"; LTB₄-RA = "leukotrien-B₄ receptor antagonist"; MCP = "macrophage chemoattractant protein"; PAF = "platelet activating factor"; PGI₂ = "prostacyclin"; ROS = "reactive oxygen species"; sCD = "solubile CD"; sTNFr = "solubile TNF receptor"; TGF = "transforming growth factor"; TNF = "tumor necrosis factor"; t-PAI = "tissue plasminogen activator inhibitor" (modifiziert nach [31]).

Nach Erkennen der auslösenden Noxe (z.B. LPS) wird zunächst eine lokoregionale Entzündungsreaktion initiiert. Hohe Konzentrationen an entzündungsfördernden Mediatoren werden in die Umgebung freigesetzt. Ihre Funktion ist die Beseitigung von nekrotischem Gewebe, die Elimination der Noxe und die Initiation der Regeneration des Ursprungsgewebes. Als Reaktion auf die Ausschüttung der pro-inflammatorischen Moleküle kommt es reaktiv zur vermehrten Bildung anti-inflammatorischer Substanzen. Zu ihnen gehören sTNFr („*soluble TNF-receptor*“) und IL-1ra („*IL-1 receptor antagonist*“). Sie verringern die Rezeptorbindung von TNF- α und IL-1 durch Bindung des Zytokins bzw. direkten Antagonismus am Rezeptor [151]. Weiterhin wird die Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen (IL-4, IL-10, IL-13) induziert [151]. Es obliegt diesen Substanzen, das Ausmaß der Entzündung zu begrenzen und die Zerstörung gesunden Gewebes zu verhindern. Sie erfüllen diese Aufgabe durch Unterdrückung der MHC-(„*major histocompatibility complex*“)-II-assoziierten Antigenpräsentation durch die Makrophagen und durch Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren [31]. Es resultiert eine Unterdrückung der T- und B-Zellaktivität, die einen zentralen Stellwert in der Pathogenese des SIRS hat [3].

Bei schweren Infektionen bzw. Noxen treten in einem zweiten Schritt immunmodulierende Mediatoren in die Blutbahn über. Dort verursachen sie systemische Wirkungen, die den Körper auf eine eventuelle Ausbreitung des infektiösen Agens vorbereiten sollen [31]. So bewirkt z.B. IL-6 eine vermehrte Synthese von Akut-Phase-Proteinen (C-reaktives Protein (CRP), Serumamyloid-A, Fibrinogen, Haptoglobin u.v.m.) in den Hepatozyten [151]. Über Interaktionen ihres CD4-Rezeptors mit der MHC-II-Domäne von antigenpräsentierenden Phagozyten werden CD4⁺-T_{H2}-Lymphozyten aktiviert. Diese sezernieren daraufhin unter IL-1 β -Einfluss IL-2, IL-3, IL-4 und IL-6 [57]. TNF- α und IL-1 β bewirken die direkte Induktion von Fieber und die Produktion von zahlreichen weiteren Entzündungsmediatoren in der Körperperipherie [57]. Weiterhin findet unter TNF- α -Einfluss eine verstärkte Sekretion von GM-CSF („*granulocyte macrophage colony stimulating factor*“) aus Makrophagen statt

[198]. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die bei Sepsis häufig beobachtete Leukozytose mit Linksverschiebung sein.

Chemotaxine wie IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β und Leukotrien B₄ (LTB₄) führen zur Aktivierung von mononukleären Phagozyten und neutrophilen Granulozyten, die sich daraufhin in Richtung der Quelle der Mediatoren bewegen (positive Chemotaxis) [27,127,151]. Mit der Einleitung dieser Reaktionen werden jedoch simultan auch anti-entzündliche Substanzen freigesetzt, die die systemische Entzündungsreaktion eingrenzen.

Falls die systemische Inflammation nicht mehr vom Organismus kontrolliert werden kann, zeigt sich das klinische Bild des SIRS [32]. Morphologische und pathophysiologische Korrelate dieses Krankheitskomplexes sind funktionelle und strukturelle Endothelschäden, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Katecholamin-hyporeaktive Vasodilatation (s. 1.1.3.4 und 1.1.3.5). Dieses Stadium kann durch Schock oder MODS, infolge der Maldistribution des Blutflusses, kompliziert werden [31,32].

Diese Theorie der Entstehung der septischen Syndrome verdeutlicht, warum nicht nur eine erhöhte Konzentration pro-inflammatorischer Zytokine, sondern ebenso persistierend hohe Spiegel von anti-inflammatorischen Mediatoren mit einer erhöhten Letalität einhergehen [33,154]. Des Weiteren betont dieses pathogenetische Konzept die Schwierigkeit, therapeutisch in dieses komplexe Netzwerk einzugreifen.

Das Eintreten klinischer Folgen ist abhängig von der Fähigkeit des Organismus, die immunologische Homöostase wiederherzustellen. Gelingt dies, kommt es in den meisten Fällen zur Rekonvaleszenz. Dominiert die pro-inflammatorische Komponente, treten die klinischen Erscheinungen des SIRS, MODS und des septischen Schocks auf [31-33].

1.1.3.4 Störungen der Mikrozirkulation

Die geschädigte Mikrozirkulation spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des septischen MOV. Durch die massive inflammatorische Immunantwort treten Endothelschäden, DIC, Leukozyten-Adhäsion und Dys-

regulation des Vasotonus auf, die zu einer Maldistribution des Blutflusses auf Organebene führen.

Der Begriff Mikrozirkulation umfasst die Gesamtheit der Arteriolen, Venolen, Kapillaren und terminalen Lymphgefäße. Auf Ebene der präkapillären Arteriolen, Kapillaren und postkapillären Venolen finden der Hauptanteil der Regulation des Blutflusses sowie der Sauerstoff- und Nährstoffaustausch von Blut und Gewebe statt. Letzterer ist entscheidend für die Aufrechterhaltung des intrazellulären Milieus und somit für das Überleben jeder einzelnen Zelle. Man bezeichnet diese Region auch als terminale Strombahn [170].

Es ist schwierig, generelle Aussagen über die Mikrozirkulation zu treffen, da sie morphologisch und funktionell den spezifischen Eigenschaften und Anforderungen der jeweiligen Organe angepasst ist. Man geht jedoch davon aus, dass die effektive Austauschfläche der terminalen Strombahn im Ruhezustand etwa 300 m^2 beträgt und bis auf 1000 m^2 steigerbar ist. Die Kapillardichte reicht von 100 mm^{-2} in tonischen Anteilen der Skelettmuskulatur bis zu 4000 mm^{-2} in Gehirn, Myokard und Nieren bei einer mittleren Strömungsgeschwindigkeit zwischen $0,2$ und $1 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ [170]

Viele *in vivo* Untersuchungen haben gezeigt, dass in der Sepsis trotz eines erhöhten Herzindex (CI) und gesteigerten Blutflusses zu den Organen der Blutfluss auf der Ebene der nutritiven Kapillaren stark verringert ist [14,17,94,117,209]. So kann der mikrovaskuläre Blutfluss zum Splanchnikusgebiet sogar überproportional zum Herzzeitvolumen (HZV) erhöht sein; dennoch zeigt sich oft eine O_2 -Minderversorgung des betroffenen Gebietes [44,209]. Ursächlich für dieses Phänomen ist die stark gesteigerte Durchblutung von arteriovenösen Shunts (s.u.) [97].

Die negative Beeinflussung der Mikrozirkulation in der Sepsis fungiert nach Lehr et al. als „Motor der Organdysfunktion“ [117]. Durch die generalisierte Aktivierung des Endothels bricht die endotheliale Barriere-Funktion zusammen. Es folgt ein Austritt von Exsudat aus dem intravasalen in den extravasalen Raum mit nachfolgender Ödembildung und resultierender Reduktion der Kapillardichte. Als Folge des Flüssigkeitsaustritts tritt eine intrakapilläre Hämokonzentration mit gesteigerter Blutviskosität und Thromboseneigung auf [94].

Durch Endothelzell-Schwellung und Leukozytenadhäsion wird die Sauerstoff-Diffusionsstrecke verlängert. Die Bildung von Mikrothromben kann zur Obstruktion von Kapillaren führen, so dass die Erythrozyten die verengten Kapillaren auf Grund der erhöhten Viskosität ihrer Plasmamembranen nicht mehr passieren können [94]. Man findet in der schweren Sepsis tatsächlich eine erhöhte Anzahl von Kapillaren ohne nachweisbaren Blutfluss [17]. Im Zuge der Vasodilatation werden anatomische arteriovenöse Shunts geöffnet, die normalerweise einem physiologischen Basaltonus unterliegen. Sie tragen jedoch kaum zur Gewebeoxygenierung bei und vermindern den Gesamt-O₂-Verbrauch des Organismus [97,117]. Die Kontraktion einiger großer Arteriolen reduziert zusätzlich den kapillären Blutfluss und somit die nutritive Gewebeversorgung [17]. Man bezeichnet diese Konstellation von erhöhtem HZV und reduzierter Kapillardurchblutung infolge einer Fehlverteilung des Blutes als „heterogene Perfusion“ [44]. Der klinische Zustand des Patienten mit gesteigertem globalen und regionalen Blutfluss bei gleichzeitiger Minderperfusion auf Organebene wird als „distributiver Schock“ beschrieben [44].

Die resultierende Beeinträchtigung der nutritiven Versorgung äußert sich in Ischämien und konsekutiven Zelluntergängen, die insbesondere in Hypoxieempfindlichen Organen wie dem Darm zu Dysfunktionen führen können [117]. Das resultierende Versagen der mukosalen und endothelialen Barriere des Gastrointestinaltrakts erlaubt somit die Translokation von Bakterien, Endotoxin und Mediatoren in Blut, Lymphe und in die Bauchhöhle und kann sich zu einem entscheidenden Triggerfaktor des septischen MOV entwickeln.

Makrohämodynamisch stellt sich die Störung der Mikrozirkulation häufig in einem massiven Abfall des arteriellen Blutdrucks in Folge der ausgeprägten Vasodilatation und des Widerstandsverlustes dar.

1.1.3.5 Sepsis-induzierte Vasodilatation

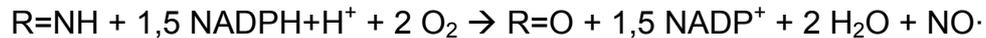
Ein Abfall des arteriellen Blutdrucks wird vom Körper gewöhnlich durch eine generalisierte Vasokonstriktion beantwortet, mit dem Ziel, einen adäquaten Perfusionsdruck und einen maximalen venösen Rückstrom zu gewährleisten. Unter bestimmten Bedingungen ist diese Reaktion jedoch gestört, und die glatte

Gefäßmuskulatur ist zu keiner adäquaten Konstriktion fähig [115]. Die Sepsis ist die häufigste Ursache dieses sogenannten vasodilatatorischen Schocks und ist durch eine massive Vasodilatation auf Ebene der Widerstandsgefäße und der Kapazitätsgefäße gekennzeichnet [115]. Das Ausmaß dieser Reaktion ist sowohl vom Typ des Gefäßes als auch vom zeitlichen Verlauf der Erkrankung abhängig [195]. Trotz massiver kompensatorischer Erhöhung der Plasma-Katecholaminspiegel und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt es nicht zu einem ausreichenden Anstieg des Gefäßwiderstandes [22,115]. Es liegt also nahe, dass bei der Sepsis eine Funktionsstörung der Gefäßmuskelzellen vorliegt [115]. Physiologisch führt die Bindung eines Vasopressors an seinen Rezeptor auf der Membran der glatten Muskelzelle zur Entstehung von „*second-messengers*“, die zum Einstrom von Calcium (Ca^{2+}) aus intrazellulären Speichern und dem Extrazellulärraum durch spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle führen. Bei hohen intrazellulären Konzentrationen bildet Ca^{2+} einen Komplex mit Calmodulin, der die Myosin-Leichtketten-Kinase („*myosin light-chain kinase*“, MLCK) aktiviert. Dieses Enzym phosphoryliert bestimmte Regionen der regulatorischen leichten Kette des Myosinmoleküls. Diese verhindern im dephosphorylierten Zustand die zur Kontraktion notwendige Wechselwirkung zwischen Aktin und Myosin. Nach Phosphorylierung durch die MLCK ist diese Wechselwirkung jedoch möglich, und nach Aktivierung der Myosin-ATPase kommt es letztlich zur Kontraktion der glatten Muskelzelle [115,120]. Als Ursache der in der Sepsis gestörten Gefäßmuskelkontraktion und somit der Vasodilatation sind diverse Mechanismen beschrieben worden:

1.1.3.5.1 Gesteigerte Freisetzung von Stickstoffmonoxid

Ein ursächlicher Mediator der Sepsis-bedingten Vasodilatation ist das Radikal Stickstoffmonoxid (NO) alias „*endothelium-derived relaxing factor*“ (EDRF) [144]. NO wird von der NO-Synthase (NOS) aus der Aminosäure L-Arginin unter Oxidation von reduziertem Nicotinamid-Adenosin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) und Reduktion von Sauerstoff produziert. Als Nebenprodukte entstehen Citrullin und oxidiertes Nicotinamid-Adenosin-Dinukleotid-Phosphat

(NADP⁺). Es wird jedoch kontrovers diskutiert, ob NO durch die NOS direkt synthetisiert wird oder ob es sekundär aus anderen „*reactive nitrogen species*“ (RNS) entsteht [5]. Ist NO das primäre Produkt, so wäre die Stöchiometrie der NO-Synthese (R=NH = L-Arginin; R=O = Citrullin) [5]:



NO diffundiert als lipophiles Molekül in die Gefäßmuskelzelle und aktiviert die lösliche Guanylatzyklase [136]. Diese produziert aus Guanosin-5'-triphosphat (GTP) zyklisches Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP). cGMP reguliert direkt Ionenkanäle der Zytoplasmamembran und aktiviert die Gruppe der cGMP-abhängigen Proteinkinasen (GdPK).

Hauptursache für die NO-bedingte Vasodilatation scheint die Aktivierung der Myosin-Leichtketten-Phosphatase („*myosin light-chain phosphatase*“ = MLCP) zu sein [115]. Die MLCP dephosphoryliert die leichte Kette des Myosins und verhindert somit die Wechselwirkung mit Aktin und die Aktivierung der Myosin-ATPase. Jedoch sind auch andere NO-abhängige Mechanismen an der Entwicklung der Vasodilatation beteiligt. Die GdPK hemmen die MLCK und sorgen für einen verstärkten Ca²⁺-Transport in das sarkoplasmatische Retikulum und nach extrazellulär, wodurch sich die glatte Muskelzelle relaxiert [120,170]. Mitverantwortlich für die Senkung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration ist möglicherweise eine GdPK-abhängige Phosphorylierung – und somit Aktivierung – einer membranständigen Ca²⁺-ATPase [120]. Des Weiteren ist NO auf mindestens zwei verschiedene Weisen in der Lage, Ca²⁺-gesteuerte K⁺-Kanäle (K_{Ca}-Kanäle) zu aktivieren, zum einen durch direkte Nitrosylierung, zum anderen via GdPK [5,12].

Die Familie der NOS lässt sich in drei Untergruppen aufteilen, die aus drei verschiedenen NOS-Genen hervorgehen. Man unterscheidet die neuronale (nNOS = NOS-1), die induzierbare (iNOS = NOS-2) und die endotheliale NOS (eNOS = NOS-3) [5]. Innerhalb dieser Untergruppen existieren wiederum verschiedene Splice-Varianten, weshalb man bis heute sieben verschiedene NOS zumindest auf m-RNA-Ebene identifiziert hat [5]. Die NOS liegen

gewöhnlich als Tetramer aus zwei NOS-Molekülen und zwei Calmodulin-Molekülen vor [5]. Die Ca^{2+} -Calmodulin-Komplexe sind für die Aktivierung der NOS notwendig [67]. Man ging initial davon aus, dass eine strenge Trennung zwischen eNOS und nNOS, die konstitutiv exprimiert werden und Ca^{2+} -Calmodulin-(CaCaM)-abhängig sind, und der iNOS, die induzierbar ist, insbesondere durch Interferone, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 und PAF [203], möglich sei. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass diese strikte Unterteilung keineswegs der Realität entspricht [5]. Stattdessen geht man heute davon aus, dass für alle drei Isoformen die Bindung von Calmodulin eine obligate Voraussetzung ist, die iNOS aber wesentlich geringere Ca^{2+} -Konzentrationen zur Aktivierung benötigt [64]. Es hat sich gezeigt, dass alle drei Enzyme konstitutiv vorliegen und Ca^{2+} -abhängig moduliert werden [5]. Die NOS besitzen außer für L-Arginin und NADPH Bindungsstellen für Häm, Flavinadenin-Dinucleotid (FAD) und Flavin-Mononucleotid (FMN) und enthalten Tetrahydrobiopterin (BH_4) [5].

Die NOS-Isoenzyme bilden, gesteuert durch temporäre Anstiege der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, relativ geringe Mengen an NO – teils als physiologischer Vasodilatator, teils als Neurotransmitter [64,203]. Da die iNOS nicht in so hohem Maße wie eNOS und nNOS von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration abhängig ist, ist sie – nach Induktion durch pro-inflammatorische Mediatoren [203] (s.o.) – in der Lage, dauerhaft große Menge NO zu bilden [64]. Dieser nahezu ubiquitäre Überschuss an NO führt zu einer generalisierten Vasodilatation mit Abfall des SVRI und konsekutiver arterieller Hypotonie [203].

Die Wirkungen von NO beschränken sich jedoch nicht auf das kardiovaskuläre System. Durch Reaktion von NO mit Superoxid-Anionenradikalen (O_2^-) entstehen Peroxynitrit-Ionen (ONOO^-), die als starke Oxidantien Einzelstrang-Brüche in der DNA verursachen. Es kommt zur Aktivierung des Reparaturenzyms Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP), das Nicotinamid-Adenosin-Dinucleotid-Kationen (NAD^+) und Adenosin-5'-triphosphat (ATP) verbraucht und somit zum zellulären Stoffwechseldefekt beiträgt [65].

Man kann zusammenfassen, dass NO ein physiologischer Mediator des vaskulären Tonus ist, der unter anderem durch Bildung von RNS auch antimikrobielle Funktionen wahrnimmt. In der Sepsis überschreitet jedoch die

NO-Produktion einen kritischen Wert, so dass sich die eigentlich physiologischen Effekte dieses Mediators gegen den Wirt wenden [64].

1.1.3.5.2 Aktivierung ATP-gesteuerter K⁺-Kanäle

Erst in jüngerer Zeit wurde die herausragende Bedeutung der ATP-gesteuerten K⁺-Kanäle (K_{ATP}-Kanäle) in der Pathogenese der Sepsis-assoziierten Vasodilatation erkannt [114]. K_{ATP}-Kanäle sind mitverantwortlich für die Regulation des Ruhemembranpotentials (RMP) und sind im physiologischen Ruhezustand zum größten Teil geschlossen [115]. Durch Gewebhypoxie und zelluläre Stoffwechseldefekte sinkt die ATP-Konzentration, die für die Regulation der K_{ATP}-Kanäle verantwortlich ist. Bei ATP-Mangel oder Anstieg der intrazellulären Protonen- oder Laktatkonzentration kommt es durch Öffnung der Kanäle zur Hyperpolarisation, die wiederum zur Schließung spannungsgesteuerter Ca²⁺-Kanäle führt [114]. Somit sinkt die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration, woraufhin sich die Gefäßmuskulatur relaxiert. Höchstwahrscheinlich besteht die Aufgabe der K_{ATP}-Kanäle darin, die Gefäßbetten in ischämischen Regionen zu dilatieren und so einen gesteigerten Blutfluss zu den geschädigten Gebieten zu gewährleisten, um auf diese Weise die metabolische Homöostase wiederherzustellen [115]. Bei der systemischen Inflammation findet diese Reaktion jedoch multifokal und unkontrolliert statt und resultiert in eine generalisierte Vasodilatation und arterielle Hypotonie [115].

Weitere, hier nicht näher besprochene Mediatoren der Sepsis-induzierten Vasodilatation sind u.a. Bradykinin, Kohlenstoffmonoxid und der „*endothelium-dependent hyperpolarization factor*“ (EDHF) [66,95,218]. Von besonderer Bedeutung für die hier vorliegende Studie ist der bei septischen Patienten nachgewiesene relative Vasopressin-Mangel, auf den in den Kapiteln 1.2.3 und 4.2.1 ausführlich eingegangen wird.

1.1.3.6 Systemische und pulmonale Hämodynamik in der Sepsis

1.1.3.6.1 Systemische Hämodynamik

Die Veränderungen in der Makrohämodynamik sind letztlich Folgeerscheinungen der oben beschriebenen Mikrozirkulationsstörungen. So führen die generalisierte Vasodilatation und arteriovenöse Shunts zu einem massiven Abfall des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) und konsekutiv zu einer arteriellen Hypotonie. Die O₂-Minderversorgung einzelner Gewebe führt zu supranormaler Freisetzung endogener Katecholamine, die jedoch oftmals keinen ausreichenden vasokonstriktorischen Effekt auf die Gefäßmuskulatur haben (s. Kap. 4.2.1). Aus dem Zusammenbruch der Endothelzell-Barriere resultiert ohne Therapie ein relativer und absoluter Volumenmangel. Folgen können eine Reduktion des CI auf Grund der erniedrigten Vorlastparameter (zentraler Venendruck (CVP) und pulmonalkapillärer Wedge-Druck (PCWP)) sein [150]. Durch adäquate Volumentherapie, die sich u.a. an diesen Vorlastparametern orientiert, kommt es jedoch bei den meisten Patienten zur Etablierung einer hypotensiven-hyperdynamen Zirkulation mit Tachykardie, erniedrigtem Gefäßwiderstand und Blutdruck und gesteigertem CI [148]. Die Steigerung des HZV entspricht jedoch in ihrem Ausmaß nicht dem durch die Volumentherapie gesteigerten Preload (insuffizienter Frank-Starling-Mechanismus) [157]. Die Ursache kann eine zusätzliche Beeinträchtigung der myokardialen Inotropie sein, die als „septische Kardiomyopathie“ bezeichnet wird (s. Kap. 4.1.3.1).

1.1.3.6.2 Pulmonale Hämodynamik

Im Gegensatz zur systemischen Hämodynamik ist das pulmonale Gefäßbett oftmals durch Vasokonstriktion und erhöhten pulmonalvaskulären Widerstandsindex (PVRI) gekennzeichnet. Die vasokonstriktorischen Einflüsse von Thromboxan A₂ (TXA₂), Endothelin-1, Eicosanoiden, Angiotensin II und Hypoxie (Euler-Liljestrand-Mechanismus) stehen in einem Ungleichgewicht mit den Effekten des durch die iNOS freigesetzten NO und anderen Vasodilatoren [38,216], wobei davon auszugehen ist, dass dem TXA₂ eine besonders große

pathophysiologische Bedeutung zukommt [38,44,136,201]. Die resultierende Erhöhung des PVRI führt zur pulmonalarteriellen Hypertonie, die durch einen Anstieg des MPAP auf mindestens 25 mmHg gekennzeichnet ist.

Sämtliche o.g. Störungen der Mikrozirkulation spiegeln sich auch im pulmonalen Kreislauf wider. Unterstützt durch die pulmonale Hypertonie kommt es rasch zum Austritt von Makromolekülen und Wasser in die Alveolarlumina und zur Einleitung einer Fibrosierung [122]. Klinische Zeichen sind Dyspnoe, Lungenödem und reduzierte Lungencompliance. Man hat sich geeinigt, akute Lungenschäden nach dem sogenannten Horowitz-Quotienten einzuteilen (Quotient aus arteriellem O₂-Partialdruck (p_aO₂) und inspiratorischer O₂-Fraktion (F_iO₂)) [24]. Bei einem Horowitz-Quotienten von <300 mmHg spricht man vom „acute lung injury“ (ALI), bei <200 mmHg vom „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS).

1.1.4 Diagnostik

Neben der Evaluation der SIRS-Kriterien ist der Infektionsnachweis für die Therapiegestaltung von großer Bedeutung. Generelle klinische Zeichen einer Sepsis sind Tachykardie, Tachypnoe, Schüttelfrost und Fieber oder Hypothermie. Oligurie und neurologische Veränderungen weisen auf begleitende Organdysfunktionen hin. Gleiches gilt auch für organbezogene Anstiege der Serumenzymaktivitäten (z.B. Aminotransferasen bei Leberdysfunktion).

Da die Prognose des einzelnen Patienten stark mit einem frühzeitigen Therapiebeginn korreliert, sind Marker zur Frühdiagnostik der Sepsis Gegenstand intensiver klinischer und tierexperimenteller Forschung.

Ein wichtiges Frühsymptom ist eine nicht anders erklärbare positive Flüssigkeitsbilanz. Retrospektiv ist diese bei der Mehrzahl der Patienten bereits 24 Stunden vor Diagnosestellung nachweisbar [44]. Vor Therapiebeginn und Aufnahme auf die Intensivstation ist die Hämodynamik des septischen Patienten häufig durch Volumenmangel (niedriger CVP), normalen bis gesteigerten MAP und Reduktion von CI und S_{cv}O₂ gekennzeichnet [204].

Durch aggressive Volumensubstitution werden diese Veränderungen in ihr Gegenteil umgekehrt.

Da ein Großteil der negativen Effekte der Sepsis durch die körpereigene Immunabwehr verursacht wird, wurden und werden zahlreiche Parameter der inflammatorischen Kaskade auf ihre Eignung zur Frühdiagnostik sowie zur Abschätzung des Schweregrades und der Therapieeffektivität untersucht. Hierunter befinden sich unter anderem die Zytokine (TNF- α , IL-6, IL-8) und die Gruppe der Akut-Phase-Proteine mit dem CRP als klassischem Vertreter. Leider zeichnen sich diese Parameter durch eine geringe Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik und Verlaufskontrolle aus.

Ein relativ junger Parameter der Sepsisdiagnostik ist das Procalcitonin (PCT). Physiologischerweise wird es in den C-Zellen der Schilddrüse als Propeptid des Calcitonins gebildet und tritt nur in äußerst geringen Konzentrationen im Plasma auf (Normwert $<0,1 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) [161]. Bei örtlich begrenzten oder viralen Infektionen kommt es nur zu geringgradig ausgeprägten Veränderungen des PCT-Plasmaspiegels ($0,3\text{-}1,5$ bzw. $0\text{-}1,4 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) [161]. Bei nicht-viralbedingter Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock steigt die PCT-Konzentration bereits sehr frühzeitig nach Erkrankungsbeginn stark an ($6,6 \pm 22,5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ bei Sepsis; $34,7 \pm 68,4 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ bei septischem Schock) [161]. Da der PCT-Spiegel mit dem Ausprägungsgrad der Sepsis korreliert, ist er zudem von prognostischem Wert [161]. Somit ist PCT als einer der zuverlässigsten bekannten Sepsisparameter anzusehen [161].

Zur Überwachung der globalen Hämodynamik werden oft invasive Verfahren wie der Pulmonalarterienkatheter (PAK) eingesetzt. Auf Grund des Fehlens von prospektiven Studien unter Verwendung von PAK-gemessenen Zielparametern konnte bislang keine Senkung der Mortalität durch Verwendung dieses Katheters nachgewiesen werden [155]. Non- bzw. weniger invasive Verfahren wie die Messung der $S_{\text{cv}}\text{O}_2$, die Echokardiographie und der PiCCO- („*pulse contour cardiac output*“)-Katheter treten in Konkurrenz mit dem Einsatz des PAK.

Als Parameter der regionalen Perfusion wird heute im Rahmen von Studien häufig die Bestimmung des gastralen intramukosalen pCO_2 -Wertes (p_gCO_2), bzw. dessen arterio-mukosaler Differenz ($\text{p}_{g\text{-a}}\text{CO}_2$) herangezogen. Als eine

neue, vielversprechende Methode ist in diesem Zusammenhang die sublinguale Kapnometrie zu nennen, da die entsprechenden Messwerte ($p_{sl}CO_2$) non-invasiv zu erheben sind und eng mit Klinik und Prognose des Patienten korrelieren. Erhöhte $p_{sl}CO_2$ -Werte und eine gesteigerte Differenz des sublingualen und arteriellen Partialdrucks ($p_{sl-a}CO_2$) korrelieren mit der Existenz von Gewebehypoperfusion [123].

1.1.5 Therapie

Ziel jedes Therapieansatzes ist es, eine optimale zelluläre O_2 - und Nährstoffversorgung zu gewährleisten und somit ein MOV mit all seinen Konsequenzen zu vermeiden. Es existieren zahlreiche Strategien zur Verfolgung dieses Ziels. Dies spiegelt letztlich die Tatsache wider, dass noch immer kein gänzlich definiertes Therapieschema etabliert ist, das die persistierend hohe Letalität der Sepsis suffizient zu reduzieren vermag. In diesem Zusammenhang zeigt sich eine Tendenz weg von der Suche nach einer „*magic bullet*“ in Richtung einer Kombination evidenzbasierter Therapiekonzepte [56].

1.1.5.1 Kausale Therapie

Die Grundlagen der Sepsis-Therapie sind – wenn möglich – die chirurgische Eradikation des Infektionsherdes und eine gezielte antimikrobielle Chemotherapie nach Antibiogramm.

1.1.5.2 Supportive Therapie

Ziel der supportiven Therapie sind die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Homöostase einzelner Organfunktionen, wie z.B. Hämodynamik und Sauerstoffversorgung, bzw. deren Anpassung an den jeweiligen Bedarf [56,89].

Die Gewährleistung eines supranormalen Sauerstoffangebotes wird heute allgemein nicht mehr empfohlen, da sich durch das Verfolgen dieses Ansatzes kein gesichertes Benefit für den septischen Patienten zeigte [56,89].

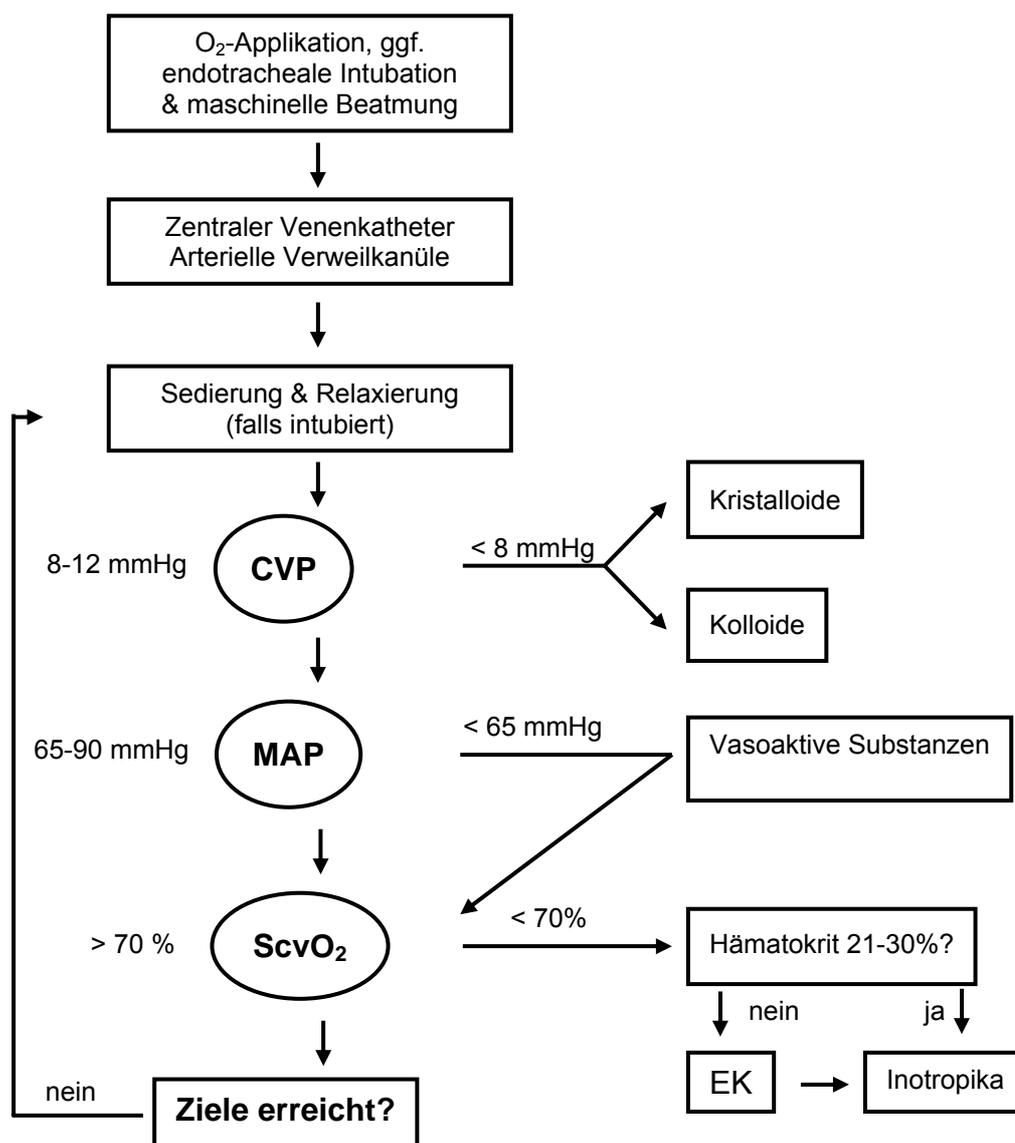
Als wichtigste therapeutische Maßnahme gilt die frühe, aggressive Volumensubstitution, da die Sepsis häufig mit einer ausgeprägten Hypovolämie einhergeht. Ob hierbei kristalloiden oder kolloidalen Präparaten der Vorzug zu geben ist, ist bis heute umstritten [56,89]. Effekte der Volumensubstitution sind die Wiederherstellung einer Euvolämie, die Erhöhung der myokardialen Vorlast, die Steigerung des HZV über den Frank-Starling-Mechanismus und die Erhöhung des arteriellen Blutdruckes. Die Steuerung der Substitution erfolgt anhand der Vorlastparameter (CVP 8-12 mmHg, ggf. PCWP 12-15 mmHg), des arteriellen Blutdruckes (MAP \geq 65 mmHg), der Urinausscheidung (\geq 0,5 ml·kg⁻¹·h⁻¹) und der S_{cv}O₂ bzw. ggf. der S_vO₂ (\geq 70%) [56,89]. Rivers et al. konnten in einer randomisierten klinischen Studie nachweisen, dass die frühzeitige, zielgerichtete hämodynamische Therapie („*early goal-directed therapy*“, EGDT, s. Abb. 1.4) unter Verwendung der o.g. Zielparameter die Prognose septischer Patienten signifikant verbessert [162].

Sollte sich trotz adäquater Volumensubstitution kein ausreichendes HZV einstellen, sind positiv-inotrope Substanzen indiziert. Mittel der Wahl ist Dobutamin, das über β_1 -Adrenozeptoren die myokardiale Kontraktilität erhöht [56,89]. Zur Therapie einer persistierenden arteriellen Hypotonie kommen Vasopressoren zum Einsatz. Hauptsächlich wird Noradrenalin verwendet [56,89]. Es erhöht den peripheren vaskulären Widerstand über α_1 -Adrenozeptoren. Da Noradrenalin in der Sepsis häufig nur geringen Effekt zeigt, sind mitunter exzessive Dosierungen zur Aufrechterhaltung eines akzeptablen Blutdruckes erforderlich [48]. Da die Mortalität dieses sog. Katecholamin-refraktären septischen Schocks bei etwa 90% liegt, wird große Hoffnung in Reserve-therapeutika gesetzt. In diesem Zusammenhang sind Arginin-Vasopressin (AVP) und Glukokortikoide als potentielle supportive Therapieoptionen des septischen Schocks zu erwähnen, da sie die Hämodynamik stabilisieren und die Katecholamindosis reduzieren können [9,113].

Weitere Therapieansätze, die nachweislich zu einer reduzierten Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis geführt haben, sind die intensivierete Insulintherapie (Blutglukose 80-110 mg dl⁻¹) [199], die Therapie mit aktiviertem Protein

C (s. Kap. 1.1.5.3) [25] und die kontrollierte Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina ($\leq 6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$) [1].

Abbildung 1.4 Modifiziertes Schema der frühen, zielgerichteten hämodynamischen Therapie („*early goal-directed therapy*“)



Legende: CVP = zentraler Venendruck, EK = Erythrozyten-Konzentrate, MAP = arterieller Mitteldruck, ScvO₂ = zentralvenöse Sauerstoffsättigung (modifiziert nach [61,162]).

1.1.5.3 Adjuvante Therapie

Mit dem wachsenden Wissen über die Pathophysiologie der Sepsis gelangten immer wieder einzelne Mediatoren der Entzündungskaskade in den Mittelpunkt therapeutischer Bestrebungen. TNF- α -Fusionsproteine wurden ebenso wie Antithrombin III (AT III) oder Antikörper gegen LPS als „Wunderwaffen“ für die Sepsis-Therapie propagiert. Obwohl sich im Tierexperiment in vielen Fällen ein positiver Effekt im Sinne einer reduzierten Letalität zeigte, blieb der Erfolg in klinischen Studien aus [2,80,210]. Lediglich für aktiviertes Protein C (APC) konnte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Multicenter-Studie, dem „*Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*“- (PROWESS)-Trial ein positiver Effekt nachgewiesen werden [25]. Rekombinantes humanes APC („*Drotrecogin alfa (activated)*“) wurde daraufhin in den USA zur Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks zugelassen.

1.2 Vasopressin

Vasopressin (Synonym: „antidiuretisches Hormon“, ADH) wird vom Hypophysenhinterlappen in den Blutkreislauf sezerniert (s.u.). Seine beiden namensgebenden Hauptcharakteristika sind der antidiuretische Effekt und die Vasokonstriktion. Es spielt eine essentielle Rolle in der Aufrechterhaltung der Flüssigkeitshomöostase und der Normosmolalität. In der Therapie der Sepsis wird Vasopressin derzeit in klinischen Studien zur Steigerung des systemvaskulären Widerstandes bei Katecholamin-refraktärer arterieller Hypotonie angewandt [58,108,113,124,149,163,193]. Untersuchungen zur Mortalitätssenkung und Prognoseverbesserung in der Sepsis durch die Verwendung von Vasopressin stehen jedoch noch aus.

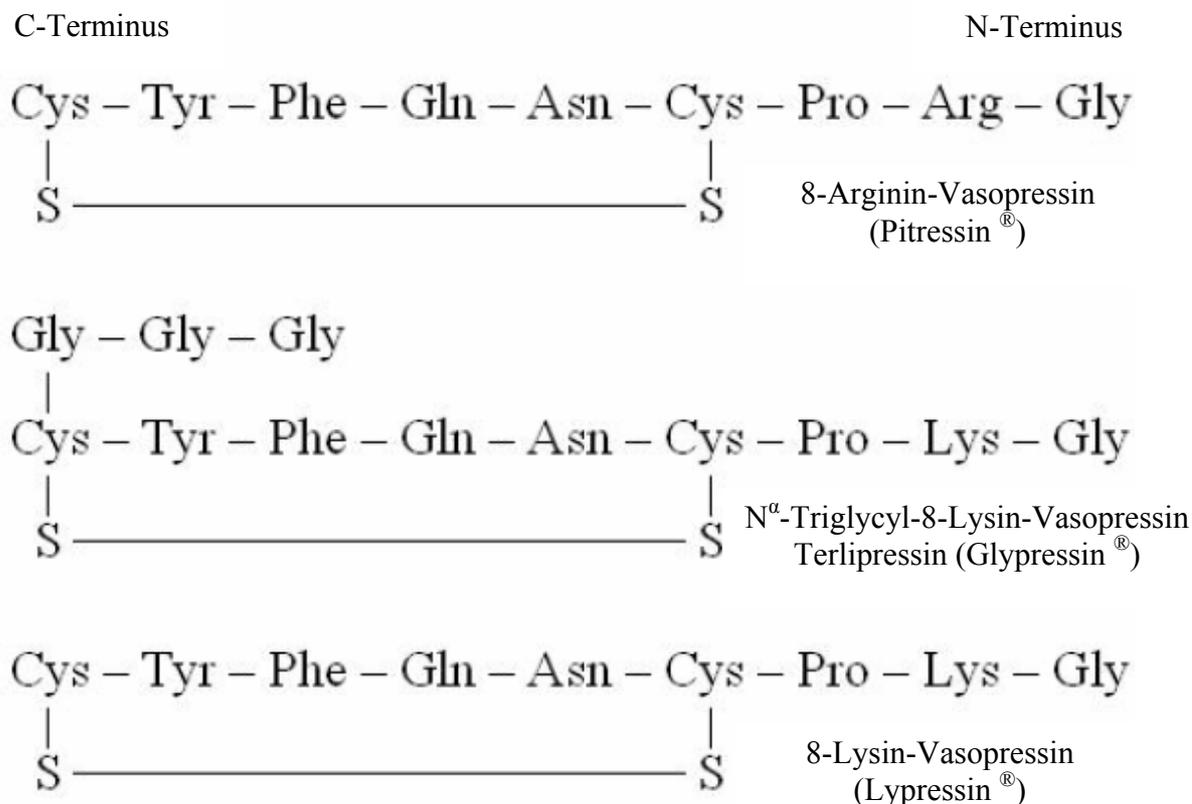
1.2.1 Physiologie von Vasopressin

1.2.1.1 Molekülstruktur, Sekretion und Metabolismus

8-L-Arginin-Vasopressin (AVP) ist ein Nonapeptid mit einer Disulfidbrücke zwischen den beiden Cystein-Gruppen in Position 1 und 6 (s. Abb. 1.5). Es wird

– ähnlich dem Oxytocin – als Prohormon (Prä-Pro-Vasopressin) in den magnocellulären Neuronen der Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert [120,184]. Aus Prä-Pro-Vasopressin entsteht über posttranslationale Proteolyse erst Pro-Vasopressin und schließlich AVP zusammen mit Neurohypophysin II, das als Trägerprotein dient [120]. Über den Tractus supraoptico-hypophysialis gelangen Oxytocin und AVP zusammen mit ihren Carriern Neurohypophysin I und II in die Axonterminalen, die im Hypophysenhinterlappen lokalisiert sind [92,120]. Synthese, Transport und Speicherung in den neurohypophysialen Granula dauern insgesamt 1-2 h [178]. Auf einen adäquaten Stimulus hin (s. Kap. 1.2.1.2) können 10-20% des AVP-Gehaltes der Hypophyse aus den Axonterminalen in das neurohypophysiale Gefäßbett und somit in die systemische Zirkulation entleert werden [92].

Abbildung 1.5 Molekülstruktur von Arginin-Vasopressin, Lysin-Vasopressin und Terlipressin



Legende: Durch Ersatz des L-Arginin in Position 8 von Arginin-Vasopressin durch Lysin erhält man das schwächer wirksame 8-Lysin-Vasopressin

(Lypressin[®]), durch Anhängen von drei Glycinresten an letzteres entsteht das langwirksame N^α-Triglycyl-8-Lysin-Vasopressin (Terlipressin, Glypressin[®]). Wird die N-terminale Aminogruppe des Cystein in Position 1 entfernt und das L-Arginin in Position 8 durch D-Arginin ersetzt, erhält man 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin (dDAVP), das auch Desmopressin genannt wird. Desmopressin zeichnet sich durch eine stärkere antidiuretische Wirkkomponente bei reduzierter Vasoaktivität aus. Oxytocin besitzt an Position 3 Isoleucin statt Phenylalanin und an Position 8 Leucin statt Arginin.

Unter physiologischen Bedingungen liegt die AVP-Plasmakonzentration unter 4 pg·ml⁻¹, kann aber bis in den dreistelligen Pikogramm-Bereich ansteigen. Da AVP schnell von Vasopressinasen der Leber und der Niere abgebaut wird, hat es eine Halbwertszeit von lediglich 10-35 Minuten [53,92].

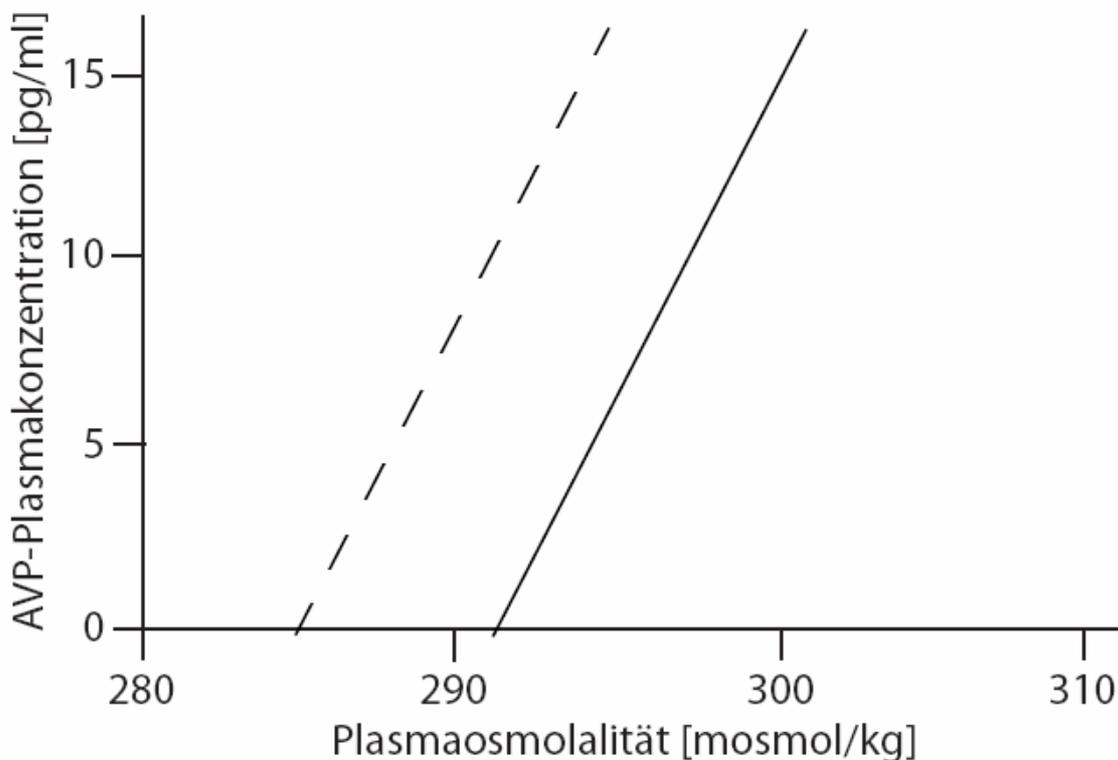
1.2.1.2 Regulation der Vasopressin-Freisetzung

Es hat sich als sinnvoll erwiesen, die auslösenden Faktoren der AVP-Sekretion in osmotische und non-osmotische Stimuli zu unterteilen.

1.2.1.2.1 Osmotische Stimuli

Eine erhöhte Plasmaosmolalität wird durch zentrale und periphere Osmorezeptoren registriert. ZNS-Strukturen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke (Organum vasculosum laminae terminalis, subfornikales Organ) nehmen selbst geringe Änderungen der Osmolalität wahr und leiten diese über vorwiegend noradrenerge Projektionen zu den Nuclei supraopticus und paraventricularis [92]. In hypotonem Milieu werden die magnozellulären Neurone hyperpolarisiert; in hypertoner Umgebung kommt es zur Depolarisation und somit zur verstärkten Freisetzung von AVP. Periphere Osmorezeptoren in der hepatischen Portalvene registrieren die Osmolalität des nährstoffreichen Blutes und können über vagale Projektionen die AVP-Sekretion anpassen, bevor die Nährstoffe in die Systemzirkulation gelangen [92]. Den Einfluss des Blutdrucks auf die osmotisch stimulierte AVP-Sekretion beschreibt Abbildung 1.6.

Abbildung 1.6 Zusammenhang von Blutdruck, Osmolalität und Vasopressin-Plasmakonzentration



Legende: durchgezogene Kurve = Osmolalität-Vasopressin-Verhältnis bei Normotension; gestrichelte Kurve: Osmolalität-Vasopressin-Verhältnis bei Hypotension [92].

1.2.1.2.2 Non-osmotische Stimuli

Hypovolämie und arterielle Hypotonie führen zu einem starken Anstieg der AVP-Sekretionsrate. Schwankungen des arteriellen Blutdrucks werden von Barorezeptoren des Sinus caroticus und des Aortenbogens wahrgenommen; Dehnungsrezeptoren in der Ventrikel- und Vorhofwand registrieren Veränderungen des Blutvolumens. Während die Dehnungsrezeptoren eher die Aktivität von Sympathikus, RAAS und atrialem natriuretischen Peptid (ANP) anpassen, sind die Barorezeptoren direkt an der Regulation der AVP-Freisetzung beteiligt. Somit führt ein Volumenverlust in der Regel erst dann zu einem Anstieg des AVP-Spiegels, wenn der arterielle Blutdruck abfällt [92].

Neben den hämodynamischen Veränderungen beeinflussen auch hormonelle und metabolische Stimuli die Freisetzung von AVP. Eine respiratorische Insuffizienz, die durch einen niedrigen p_aO_2 und erhöhten p_aCO_2 gekennzeichnet ist, wird von Chemorezeptoren des Glomus caroticus registriert und resultiert in eine verstärkte Stimulation der magnozellularen Neurone.

Acetylcholin, Angiotensin II, Histamin, Nikotin und Prostaglandine führen zu einer gesteigerten AVP-Freisetzung [178]. Katecholamine steigern die Sekretionsrate über α_1 -Rezeptoren; über α_2 - und möglicherweise auch β -Rezeptoren wird sie gesenkt [55]. Glukokortikoide führen in hoher Dosis zu einer verminderten AVP-Sekretion [145]. Auch Opioide, γ -Aminobuttersäure (GABA) und ANP hemmen die AVP-Freisetzung [92]. Durch die nachlassende Vorhofdehnung bei Hypovolämie kommt es zu einer verminderten ANP-Sekretion, die über eine negative Rückkopplung (Enthemmung) zur Steigerung der AVP-Ausschüttung führt (Gauer-Henry-Reflex) [170]. Nach neueren Erkenntnissen hemmt auch NO die Hormonfreisetzung durch Induktion der löslichen Guanylatcyclase [77].

1.2.1.3 Rezeptorwirkungen von Vasopressin

AVP zeigt intrinsische Aktivität an mindestens fünf Rezeptortypen: den drei Vasopressin-Rezeptor-Subtypen V_1 - V_3 ($V1R$, $V2R$, $V3R$), dem Oxytocin-Rezeptor (OTR) und dem purinergen P_2 -Rezeptor ($P2R$) [93]. Alternativ existieren für den $V1R$ und den $V3R$ auch die Bezeichnungen V_{1a} - bzw. V_{1b} -Rezeptor. Es besteht für AVP eine größere Affinität zum $V2R$ als zu den anderen Rezeptoren [47].

Der $V1R$ ist auf glatten Gefäßmuskelzellen sowie auf Fettzellen, Hepatozyten, Thrombozyten, in Niere, Milz, Hoden, Blase und dem Myometrium zu finden [92]. Nach Bindung von AVP an den $V1R$ aktiviert dieser – wie auch der α_1 -Adrenozeptor – ein G_q -Protein, dessen α_q -Subgruppe in einer Mg^{2+} -abhängigen Reaktion Guanosin-5'-triphosphat (GTP) bindet und daraufhin abgespalten wird. Dieser α_q -GTP-Komplex aktiviert daraufhin die Phospholipase C β (PLC β), die ein Phospholipid der Zellmembran spaltet, das Phosphatidylinositol-4,5-

bisphosphat (PIP₂). Es entstehen somit die beiden „second messengers“ 1,2-Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃). Letzteres bindet an IP₃-Rezeptoren des glatten endoplasmatischen Retikulums der Gefäßmuskelzelle und bewirkt die Freisetzung von Ca²⁺-Ionen aus intrazellulären Speichern [120]. Diese binden an Calmodulin und leiten die Kontraktion der Aktin- und Myosin-Filamente (und somit der Gefäßmuskelzelle) ein. Das lipophile DAG verbleibt in der Zellmembran, wo es die Proteinkinase C (PKC) aktiviert [120].

Der V2R ist auf den basolateralen Membranen der Hauptzellen der Nierensammelrohre und auf Endothelzellen lokalisiert [92]. Er ist an ein G_s-Protein gekoppelt, dessen α_s-GTP-Komplex die Adenylatcyclase aktiviert. Das daraufhin vermehrt gebildete zyklische Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) sorgt für die Phosphorylierung von auf Vesikelmembranen lokalisierten Wasserkanälen (Aquaporin 2), die daraufhin in die apikale Zytoplasmamembran migrieren [47,170]. Durch die Aquaporine gelangen selektiv Wassermoleküle aus dem Urin in die Tubuluszellen und von dort aus ins Interstitium. Dies äußert sich in Antidiurese und gesteigerter Urinosmolalität (s. 4.2.2.4).

V3R sind auf den Zellen der Adenohypophyse lokalisiert und steigern dort unter Beteiligung verschiedener G-Proteine und cAMP die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) [189].

Auf Uterus- und Brustdrüsen-Zellen befinden sich OTR, ebenso auch auf Endothelzellen [92]. Neben vasokonstriktiven Effekten, die durch Aktivierung der PLCβ und Ca²⁺-Freisetzung vermittelt werden, aktiviert der OTR auch die NO-Kaskade der Endothelzellen in einer Ca²⁺-Calmodulin abhängigen Reaktion [188].

Neuere Daten weisen ebenfalls auf eine intrinsische Aktivität von AVP am P2R des kardialen Endothels hin [93]. Während die Aktivierung von P2R durch ATP über G_q-Proteine zu einer Steigerung der Inotropie und einer Prostacyclin- und NO-abhängigen koronaren Dilatation führt, sind die Ergebnisse zur Wirkung von AVP auf diesen Rezeptor widersprüchlich [93].

Zusammenfassend vermittelt AVP über V_1 -Rezeptoren eine Vasokonstriktion, kann jedoch über OXT-Rezeptoren sowie möglicherweise auch über V_1 -, V_2 - und P_2 -Rezeptoren dosisabhängig eine Vasodilatation bewirken.

1.2.1.4 Hämodynamische Effekte von Vasopressin

1.2.1.4.1 Systemische Hämodynamik

Unter physiologischen Bedingungen hat AVP kaum Einfluss auf den arteriellen Blutdruck. Erst ab einer Plasmakonzentration von ca. $50 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ kommt es zu einem signifikanten Blutdruckanstieg [92]. Ursächlich hierfür ist eine Baroreflex-vermittelte Reduktion von Herzfrequenz (HR) und HZV, deren Voraussetzung ein intaktes autonomes Nervensystem ist [92]. Mechanistisch liegt diesem Phänomen wahrscheinlich ein verstärkter Vagotonus bei vermindertem Sympathikotonus durch Erregung der Barorezeptoren in Carotissinus und Aortenbogen zugrunde [92]

AVP verursacht jedoch nicht nur eine Vasokonstriktion, sondern ist konzentrationsabhängig auch als Vasodilatator wirksam. So ist AVP in der Lage, pulmonale, zerebrale und koronare Gefäßbetten zu dilatieren und so den regionalen Blutfluss zu diesen Gebieten zu erhöhen [149].

Die systemische Vasokonstriktion wird durch die V_1R der Gefäßmuskulatur vermittelt. Während sich der Vasokonstriktor-Effekt im gesunden Organismus erst bei relativ hohen Dosen zeigt, wird die Vasodilatation v.a. bei niedrigen Konzentrationen ($10^{-11} \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1} \approx 10 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) offenbar [141]. Für den selektiven V_2R -Agonisten 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin (dDAVP) (s. Abb. 1.5) konnte ein Blutdruckabfall mit peripherer Gefäßdilatation gezeigt werden [93].

1.2.1.4.2 Pulmonale Zirkulation

AVP bewirkt dosisabhängig über den V_1R eine NO-vermittelte Dilatation des pulmonalen Gefäßbettes, so dass der pulmonalarterielle Druck sinkt. Bei Erreichen hoher Plasmaspiegel ($\approx 300 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) ließ sich jedoch experimentell

auch in der Lungenstrombahn eine Vasokonstriktion nachweisen [139] (s. Kap. 4.2.2.2).

1.2.1.5 Renale Effekte

Über den V2R bewirkt AVP auf Ebene der Sammelrohre etwa 10% der physiologischen Wasserrückresorption durch Einbau von Aquaporinen in die luminale Membran und wirkt somit antidiuretisch [170] (s. Kap 1.2.1.3 u. 4.2.2.4). Zweck dieses Mechanismus ist es, durch die Regulation des Körperwasservolumens eine Normosmolalität zu gewährleisten. Die größte antidiuretische Potenz zeigt AVP bei Plasmakonzentrationen von 5-10 pg·ml⁻¹ [193]. Bei hohen AVP-Konzentrationen (v.a. durch exogene Applikation) stellt sich jedoch ein zunehmender diuretischer Effekt ein (s. 4.2.2.4) [92].

Der V2R-vermittelte antidiuretische Effekt wird durch V1R-vermittelte Produktion von Prostaglandin E₂ gehemmt [92]. Interessanterweise führt eine durch Blutdruckabfall induzierte, gesteigerte AVP-Freisetzung nicht automatisch zu einer Hyposmolalität. Bei arterieller Hypotonie sind nämlich zur Aufrechterhaltung des physiologischen osmotischen Drucks höhere AVP-Konzentrationen notwendig als bei Normotonie [92]. Die Osmolalität-Vasopressin-Kurve ist also nach links verschoben (siehe Abb. 1.6).

AVP nimmt auch an der Regulation der Natrium-(Na⁺)- und Harnstoffresorption im Bereich der Henle-Schleife teil [170]. Durch Aktivierung eines Carriers für Harnstoff wird dessen Konzentration im Nierenmark und somit der tubulointerstitielle osmotische Gradient und der antidiuretische Effekt gesteigert [92].

Während die Markgefäße durch AVP relativ unselektiv kontrahiert werden, kommt es im Glomerulum bevorzugt zu einer selektiven, V1R-vermittelten Konstriktion des Vas efferens bei dilatiertem Vas afferens. AVP führt also zu einer Konzentration des Endharns, ohne dabei die Nierendurchblutung zu kompromittieren [92].

1.2.2 Terlipressin, ein langwirksames Vasopressin-Analogon

Terlipressin (TP) ist ein synthetisches Vasopressin-Analogon (N^α-Triglycyl-8-Lysin-Vasopressin), das sich sowohl in seinen pharmakodynamischen als auch in seinen pharmakokinetischen Eigenschaften von AVP unterscheidet. Im Organismus wird TP durch Endopeptidasen zu dem eigentlich wirksamen Metaboliten 8-Lysin-Vasopressin abgebaut (Strukturformeln s. Abb. 1.5). Da die Halbwertszeit von TP ca. sechs Stunden beträgt, wird es in der Regel intermittierend als Bolus appliziert. TP zeichnet sich durch eine höhere relative V₁-Selektivität als AVP aus (V₁/V₂-Bindungsverhältnis 2,2 für TP; <1 für AVP) [23]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der tatsächliche vasopressorische Effekt von AVP bei Sepsis circa 80-fach höher ist als der von TP [215].

1.2.3 Bedeutung von Vasopressin-Analoga für die Pathophysiologie und Therapie der Sepsis

Zustände, die durch arterielle Hypotonie und Verlust des systemischen Gefäßwiderstandes gekennzeichnet sind, gehen in den meisten Fällen mit einer angepasst erhöhten AVP-Plasmakonzentration einher. So konnten bei Patienten mit kardiogenem Schock AVP-Plasmaspiegel von $22,7 \pm 2,2 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ gemessen werden (Normwert $<4 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) [112]. Durch diesen Mechanismus versucht der Organismus, einen für die Organperfusion ausreichenden arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten. Diese Regulation ist jedoch in der Sepsis gestört [112]. In diesem Zusammenhang stellten Landry et al. fest, dass Patienten mit progredientem septischen Schock inadäquat niedrige AVP-Plasmakonzentrationen aufweisen ($3,1 \pm 0,4 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) und etablierten den Ausdruck des „relativen AVP-Mangels“ [112]. Durch Infusion von niedrig-dosiertem AVP ($0,01 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) wurden sowohl der arterielle Blutdruck als auch die AVP-Spiegel auf adäquate Werte ($\approx 30 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) erhöht. Dies impliziert erstens, dass der Mangel an AVP in der Sepsis nicht durch einen vermehrten Abbau bedingt ist, und zweitens, dass der AVP-Mangel zur Sepsis-assoziierten Vasodilatation beiträgt [112,115].

Tabelle 1.3 Theorien zur Pathogenese des relativen Vasopressin-Mangels in der Sepsis

Ursachen des relativen AVP-Mangels
<ul style="list-style-type: none"> • Entleerung der neurohypophysären AVP-Speicher [175] • Autonome Dysregulation [220] • Massive Freisetzung von NO [77] • Hohe Konzentrationen endo- und exogener Katecholamine [55] • Gesteigerte Cortisolspiegel [145]

Legende: AVP = Arginin-Vasopressin; NO = Stickstoffmonoxid.

AVP hat kaum Bedeutung in der Regulation des Gefäßmuskeltonus des gesunden Organismus. In Situationen, in denen die Organperfusion durch arterielle Hypotonie bedroht ist, kommt ihm jedoch ein hoher Stellenwert zur Aufrechterhaltung des Gefäßwiderstandes zu – insbesondere in der Sepsis.

Während konventionelle Vasopressoren (z.B. Noradrenalin) in der Sepsis selbst in hohen Dosen nur wenig Effekt zeigen [48,58], weist AVP eine exzellente Dosis-Wirkungs-Beziehung auf [113]. Selbst Dosierungen, die bei gesunden Probanden keinerlei Änderung des MAP verursachen ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$), bewirken bei septischen Patienten oft einen so ausgeprägten Blutdruckanstieg, dass das Ausschleichen oder gar Absetzen anderer Vasopressoren möglich oder notwendig wird [112]. Tabelle 1.4 gibt eine Übersicht über die bekannten Mechanismen dieser sog. „AVP-Hypersensitivität“.

Tabelle 1.4 Theorien zur Entstehung der AVP-Hypersensitivität in der Sepsis

Ursachen der AVP-Hypersensitivität
<ul style="list-style-type: none"> • V_1-Rezeptor-Sensibilisierung durch niedrige AVP-Plasmaspiegel [112] • Blockade von K_{ATP}-Kanälen [206] • Hemmung der iNOS-Induktion und der cGMP-Synthese [197] • Interaktion mit Adrenozeptoren auf G-Protein-Ebene [93] • Verminderung der α_1-Adrenozeptor-„Downregulation“ [93]

Legende: AVP = Arginin-Vasopressin; cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat; iNOS = induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthetase; K_{ATP} -Kanäle = Adenosintriphosphat-gesteuerte Kalium-Kanäle.

Pulmonalarterielle Hypertonie und akutes Nierenversagen sind häufige Befunde bei septischen Patienten. Da AVP in niedriger Dosierung sowohl pulmonale Gefäßbetten zu dilatieren vermag als auch Kreatinin-Clearance und Urinausscheidung steigert, könnten diese Effekte ebenfalls von therapeutischem Interesse sein [92].

1.2.4 Unerwünschte Effekte

Trotz einiger Vorteile gegenüber anderen Substanzen (wie z.B. Noradrenalin, s. Kap. 1.2.3) sollte man der AVP-Applikation in der Sepsis nicht kritiklos gegenüberstehen. Wie bei allen anderen Vasopressoren besteht auch bei AVP die Möglichkeit einer Konstriktion nutritiver Gefäße und Endarterien, in deren Folge die Entstehung ischämischer Regionen theoretisch zur Entwicklung eines MODS beitragen kann. Es ist bekannt, dass AVP ein potenter Vasokonstriktor im Splanchnikusgebiet ist, weshalb Vasopressin-Analoga seit vielen Jahren zur Akuttherapie bei Ösophagusvarizen-Blutungen verwendet werden [96]. Weiterhin werden Fälle von kardialen, neurologischen, dermatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet [47].

AVP fördert durch V_1 -Rezeptor-vermittelte Ca^{2+} -Freisetzung die Thrombozytenaggregation (Freisetzung von vWF und Faktor VIIIc), wodurch theoretisch das Risiko für DIC und Thromboembolien gesteigert sein könnte. Des Weiteren beeinflusst AVP die gastrointestinale Motilität, den Uterustonius, den Glykogenstoffwechsel der Leber und die Sekretion von Aldosteron [47]. Nicht sämtliche der darin involvierten Mechanismen sind derzeit vollständig verstanden, weshalb man davon ausgehen muss, dass der unkritische Gebrauch von AVP möglicherweise bisher unerkannte Gefahren bergen kann. Allerdings wurden die meisten dieser Nebenwirkungen nur im Zusammenhang mit Dosierungen über $0,04 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ berichtet.

1.3 Glukokortikoide

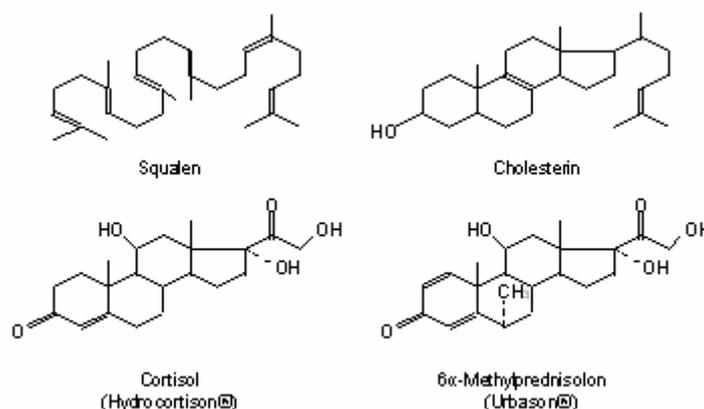
Der Einsatz von Glukokortikoiden in der Sepsis war lange Zeit ein hochumstrittenes Thema. Zwar ist durch hochdosierte Steroid-Injektion eine Umkehr der hypotensiven-hyperdynamen Zirkulation möglich, eine Reduktion der Letalität konnte allerdings nicht erreicht werden [30]. Für die niedrig-dosierte Hydrocortison-Therapie wurde jedoch ein verbessertes Outcome für den septischen Patienten gezeigt [9].

1.3.1 Physiologie der Glukokortikoide

Die Glukokortikoide gehören ebenso wie die Mineralokortikoide und die Sexualhormone zur Gruppe der Steroide. Sämtliche endogene Steroide entstehen durch Trizyklisierung des Triterpens Squalen. Ausgangsprodukt für die Biosynthese der Steroidhormone, die in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde stattfindet, ist das Cholesterin (s. Abb. 1.7) [120].

Die Produktion wird durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) streng reguliert.

Abbildung 1.7 Molekülstruktur von Squalen, Cholesterin, Cortisol und 6 α -Methylprednisolon



Legende: Squalen bildet das Grundgerüst sämtlicher endogener Steroide. Aus Cholesterin wird in der Nebennierenrinde Cortisol (= Hydrokortison) produziert. 6 α -Methylprednisolon ist ein synthetisches Glukokortikoid [68].

1.3.1.1 Regulation der Glukokortikoid-Sekretion

Auf endogene oder exogene Stressoren hin setzen die parvozellulären Neurone des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus das „*corticotropin releasing hormone*“ (CRH) in das hypophysäre Portalsystem frei. Inflammatorische Stressoren sind in diesem Zusammenhang TNF- α , IL-1 und IL-6. Die CRH-Sekretion unterliegt außerdem einer pulsativen zirkadianen Rhythmik [120].

Über das Portalblut gelangt CRH zu den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Hier induziert es die Transkription des Gens für Pro-Opiomelanocortin (POMC). Durch posttranslationale Modifikation entstehen aus POMC die Peptide β -Endorphin, β -Lipotropin, α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH) und ACTH. ACTH wird auch unter dem Einfluss anderer Hormone, wie z.B. AVP, Cholecystokinin (CCK) oder Katecholaminen, vermehrt sezerniert [120].

Auf dem Blutweg gelangt ACTH zu seinen Zielzellen in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Hier bindet es an ACTH-Rezeptoren, die über G-Proteine die Adenylatcyclase aktivieren. Das entstehende cAMP aktiviert die Proteinkinase A (PKA), die die Phosphorylierung (und damit Aktivierung) einer Cholesterinesterhydrolase katalysiert. Diese spaltet gespeicherte Cholesterinester zu freiem Cholesterin, das daraufhin in die Steroidsynthese eingehen kann. Die entstehenden Glukokortikoide hemmen durch negative Rückkopplung sowohl die CRH- als auch die ACTH-Ausschüttung [120].

1.3.1.2 Glukokortikoid-Stoffwechsel und Rezeptorwirkungen

Das wirksamste endogene Glukokortikoid ist das Cortisol (syn. Hydrocortison), dessen Molekülstruktur in Abbildung 1.7 dargestellt ist. Im Blut wird es an Transcortin („*corticosteroid-binding globulin*“ = CBG) gebunden transportiert. Cortisol wird in den Hepatozyten konjugiert, ins Duodenum sezerniert und über den enterohepatischen Kreislauf reabsorbiert. Die Ausscheidung des konjugierten Cortisols erfolgt überwiegend über die Nieren [120].

Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete 6 α -Methylprednisolon (Urbason[®]) zeichnet sich bei fehlender mineralokortikoider Wirkkomponente

durch eine ca. 4,5-fach höhere Rezeptoraffinität und vierfach größere relative glukokortikoide Potenz als Cortisol aus. Die Halbwertszeit von 6 α -Methylprednison beträgt ca. 140-170 min, die Plasma-Proteinbindung liegt bei 62% [68].

Nach Diffusion eines Glukokortikoids in seine Zielzelle bindet es an den intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptor. Dieser liegt in Bindung an einen ca. 300 kDa großen, inaktivierenden Proteinkomplex vor. Dieser besteht aus zwei 90 kDa Hitzeschockproteinen (Hsp90) und möglicherweise auch aus Hsp70 und einem 59 kDa Protein (p59) [20,120]. Nach Ligandenbindung löst sich der Rezeptor vom Inaktivator-Komplex, dimerisiert, transloziert in den Zellkern und erkennt dort die Consensussequenz „TGGTACAAATGTTCT“ der „*glucocorticoid responsive elements*“ der DNA (GRE). Durch Bindung an GREs wird die Transkription der Zielgene initiiert [120]. Es existieren jedoch auch „*negative glucocorticoid responsive elements*“ (nGRE) mit der variablen Consensussequenz „ATYACnnTnTGATCn“, durch deren Bindung die Synthese der jeweiligen „*messenger-RNA*“ (mRNA) inhibiert wird [20]. Man bezeichnet solche DNA-Regionen als „*Silencer*“ [120].

Die durch Glukokortikoid-Rezeptoren vermittelten Effekte stellen sich erst nach einigen Stunden in voller Ausprägung dar, da die entsprechenden Gene erst transkribiert und die Proteine synthetisiert werden müssen. Insbesondere nach hochdosierter intravenöser Injektion zeigen sich auch akute Wirkungen, so dass man annimmt, dass es zusätzlich Glukokortikoid-Rezeptor-unabhängige Steroideffekte gibt [128,142]. Diese Wirkungen lassen sich möglicherweise durch Wechselwirkungen mit Strukturen der Zellmembran, wie z.B. membranständigen Glukokortikoid-Rezeptoren, erklären [142,207].

1.3.1.3 Systemische Wirkungen der Glukokortikoide

Da nahezu sämtliche Zellen über Glukokortikoid-Rezeptoren verfügen, erklärt sich die Vielzahl und Komplexität der Effekte. Glukokortikoide nehmen unter anderem Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, die Kollagensynthese und den Glukose-Stoffwechsel. Von besonderem Interesse für die Sepsis sind allerdings die anti-inflammatorische Wirkung und die Modulation des Gefäßtonus.

1.3.1.3.1 Anti-inflammatorische Effekte

Im Rahmen von entzündlichen Prozessen kommt es durch Zytokine vermittelt zu einer Aktivierung der HPA-Achse mit nachfolgender vermehrter Glukokortikoid-Freisetzung. Offenbar wird durch diesen Mechanismus eine überschießende pro-inflammatorische Immunantwort antagonisiert [20,49].

Via nGRE-Bindung wird die Transkription der mRNA für viele pro-inflammatorische Zytokine gehemmt, zu welchen GM-CSF, TNF- α , IL-1, IL-3, IL-5, IL-6 und IL-8 zählen. Allerdings wird auch die Synthese bestimmter anti-inflammatorischer Substanzen (wie z.B. IL-4) inhibiert [20]. Glukokortikoide können jedoch nicht nur die Synthese bestimmter Zytokine hemmen, sondern ebenso deren zelluläre Wirkungen: So wird beispielsweise die Expression von IL-2-Rezeptoren unter Steroid-Einfluss inhibiert. Ebenso treten Glukokortikoide auf DNA-Ebene mit den Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF κ B, die die Synthese von Entzündungsmediatoren induzieren und häufig gleichzeitig von diesen induziert werden, in eine antagonistische Wechselwirkung (s. 1.1.3.2). AP-1 hemmt wiederum die DNA-Bindung der Glukokortikoid-Rezeptoren und deren Effekte [20].

Glukokortikoide induzieren die vermehrte Synthese des 37 kDa Proteins Lipocortin-1, welches die Phospholipase A₂ (PLA₂) hemmt und somit die Produktion von Eicosanoiden und PAF reduziert. Des Weiteren hemmen Glukokortikoide die Genexpression der Cyclooxygenase Typ 2 (COX-2) [20].

Von herausragender Bedeutung ist die Inhibition der iNOS-Expression und somit der Entstehung exzessiver NO-Mengen [158], die sowohl entzündliche Prozesse fördern, als auch für die Etablierung der Katecholamin-refraktären arteriellen Hypotonie in der Sepsis mitverantwortlich sind (s. Kap. 1.1.3.5.1).

1.3.1.3.2 Kardiovaskuläre Effekte

Die Effekte von Steroiden auf den Gefäßtonus sind zahlreich und in vielen Fällen nicht vollständig verstanden. In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass eine Adrenalektomie bei Ratten zu einer ausgeprägten Vasodilatation führt [74]. Ebenso zeigen Patienten mit ACTH-Mangel häufig eine ausgeprägte

arterielle Hypotonie [207]. Die Applikation des spezifischen Glukokortikoid-Rezeptor-Antagonisten RU38486 resultiert in einer Reduktion der Vasopressor-Wirkung von Katecholaminen [83]. Diese Daten legen nahe, dass Glukokortikoide eine wichtige Funktion in der Aufrechterhaltung des Vasotonus haben und dass diese Effekte – zumindest zum Teil – durch Glukokortikoid-Rezeptoren vermittelt werden [83,207]. Ebenso sind Glukokortikoide in der Lage, die Ansprechbarkeit der Gefäße auf Vasopressoren, insbesondere Katecholamine, zu potenzieren [207]. Diese Wirkungen machen die Steroide besonders interessant für die Therapie des Katecholamin-refraktären septischen Schocks und bilden die Grundlage für ihre Anwendung in dieser Indikation.

1.3.2 Bedeutung der Glukokortikoide für die Pathophysiologie der Sepsis

Im Rahmen der systemischen Inflammation finden sich, v.a. in Folge der Aktivierung der HPA-Achse durch Zytokine, häufig erhöhte Cortisol-Spiegel [49]. Außerdem ist in der Sepsis der Anteil des freien Cortisols durch rapiden Abfall des CBG-Spiegels initial stark erhöht [21]. Die lokale Konzentration des freien Cortisols im Entzündungsgebiet ist durch Spaltung von CBG durch die Neutrophilen-Elastase und Veränderung des lokalen Cortisol-Metabolismus gesteigert [87], während die lokale Cortisol-Wirkung u.a. durch Zytokin-vermittelte Steigerung der Glukokortikoid-Rezeptor-Affinität verstärkt sein kann [69].

Dennoch ist das Vorliegen einer relativen Nebennierenrinden-Insuffizienz bzw. adrenalen Dysfunktion Patienten mit Sepsis kein seltener Befund [10]. Die Cortisol-Spiegel sind hier zwar über den Normbereich hinaus erhöht, reichen jedoch zur Kontrolle der inflammatorischen Reaktion nicht aus. Zumeist ist diese Störung funktionell bedingt und transient, so dass persistierende Beeinträchtigungen der HPA-Achsen-Funktion selten sind [51].

In der Sepsis kann es ebenso zu einer Desensibilisierung von Glukokortikoid-Rezeptoren kommen. Molijn et al. konnten zeigen, dass die Affinität der Rezeptoren zu ihrem Liganden bei septischen Patienten im Vergleich zu

gesunden vermindert ist. Ebenso ist die Rezeptoranzahl negativ mit der Körpertemperatur korreliert, möglicherweise im Sinne einer Downregulation als Adaptation an die durch Fieber aktivierte HPA-Achse [131]. Die Bedeutung dieses Phänomens ist bisher jedoch nicht hinreichend geklärt.

Durch eine verstärkte Expression von intrazellulären Faktoren, die mit dem Glukokortikoid-Rezeptor konkurrieren, wie z.B. AP-1 (s. 1.1.3.2, 1.3.1.3.1), wird möglicherweise die Wirkung von Steroiden in der Sepsis reduziert.

1.3.3 Bedeutung der Glukokortikoide für die Therapie der Sepsis

Der Grundgedanke, Glukokortikoide für die Therapie der Sepsis einzusetzen, besteht schon seit Mitte des letzten Jahrhunderts [180]. Da sich frühere Theorien zur Pathogenese der Sepsis lediglich auf die persistierende Stimulation der Entzündungsreaktion durch pro-inflammatorische Zytokine konzentrierten, wurde bei Therapieversuchen mit Steroiden eine massive Suppression der Immunreaktion in Kauf genommen. In einer großen, Placebo-kontrollierten klinischen Studie aus dem Jahr 1987 wurde der Effekt einer hochdosierten Methylprednisolon-Infusion ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Körpergewicht) bei schwerer Sepsis und septischem Schock (nach damaligen Definitionen) untersucht [30]. Es zeigte sich kein verbessertes Gesamt-Outcome im Vergleich zur Placebogruppe. Allerdings wiesen Subpopulationen der Therapiegruppe eine erhöhte Mortalität auf, die größtenteils auf sekundäre Infektionen zurückzuführen war. Heute hat die Forschung auf dem Gebiet der Pathogenese der Sepsis das Verständnis des Krankheitsprozesses grundlegend verändert. Man nimmt an, dass die einzelnen septischen Syndrome (SIRS, CARS, MARS) im Wesentlichen durch ein Ungleichgewicht der Effekte von anti- und pro-inflammatorischen Faktoren gekennzeichnet sind (s. 1.1.3.3) [31]. Somit ist es verständlich, dass die Hochdosis-Steroid-Therapie nicht zwangsläufig ein Benefit für den septischen Patienten bewirkt, da die massive Immunsuppression die Etablierung eines CARS begünstigen kann, statt die immunologische Homöostase wiederherzustellen. Demgegenüber erleben moderat dosierte Glukokortikoide heute eine Renaissance in der Therapie der

schweren Sepsis und des septischen Schocks. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie im Jahr 2002 wurde untersucht, ob eine Kombination aus moderat dosierten Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden die Letalität des septischen Schocks bei maschinell-beatmeten Patienten senken kann [9]. An dieser Studie nahmen 19 französische Kliniken und insgesamt 300 Patienten teil. Die Therapiegruppe erhielt nach Durchführung eines ACTH-Tests innerhalb eines Zeitfensters von acht Stunden nach Einsetzen der Schocksymptomatik alle sechs Stunden 50 mg Hydrocortison als intravenöse Bolus-Injektion und einmal täglich eine Tablette mit 50 µg Fludrocortison über die Magensonde. Diese Therapie wurde für sieben Tage fortgesetzt. Während in der Placebogruppe 63% der Patienten verstarben, betrug die Mortalität in der Therapiegruppe lediglich 53%. In der Subgruppe mit regelrechtem ACTH-Test zeichnete sich kein signifikanter Effekt der Steroid-Therapie ab [9]. Die moderat dosierte Steroid-Therapie wird heute zur supportiven Therapie bei Patienten im septischen Schock empfohlen, die trotz optimaler Volumensubstitution Vasopressoren benötigen, um einen adäquaten Perfusionsdruck aufrecht zu erhalten (s. 4.3.1) [105].

1.4 Intention der vorliegenden Untersuchung

Seit Entdeckung des relativen AVP-Mangels im septischen Schock wird dieses Hormon in niedriger Dosierung im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt [112,113,149,193]. Bevor es aber allgemein zur Therapie der Sepsis empfohlen werden kann, ist eine möglichst umfassende Erforschung der Pathophysiologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von AVP in der Sepsis sowie der Nachweis einer Prognoseverbesserung erforderlich.

Die makrohämodynamischen Wirkungen von AVP in der Sepsis sind weitgehend bekannt (s. 1.2.3). AVP erhöht über V1R den SVRI und führt somit zum Anstieg des MAP. Potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) schränken aber die Verwendung von AVP ein, so dass die Dosierung $0,04 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ nicht überschreiten sollte [61]. Um eine AVP-Dosis zu definieren, die einen ausreichenden endokrinen Effekt im septischen Schock ausübt, möglichst

ohne UAW zu bewirken, müssen sowohl das Wirkungsprofil bei Langzeit-Applikation als auch Wechselwirkungen mit anderen Substanzen untersucht werden.

Tachyphylaxie gegenüber Katecholaminen in der Sepsis

Es ist bekannt, dass viele Medikamente, darunter v.a. vasoaktive Substanzen, bei langfristiger Anwendung ihre Effektivität einbüßen. Setzt der Wirkungsverlust bereits nach kurzer Zeit ein („kurze Zeit“ ist in diesem Zusammenhang nicht näher definiert), bezeichnet man dieses Phänomen als Tachyphylaxie [68].

Das Eintreten einer Tachyphylaxie gegenüber katecholaminergen Vasopressoren (v.a. Noradrenalin) ist ein bekanntes Phänomen in der Sepsistherapie [8,48] und beruht im Wesentlichen auf einer Downregulation bzw. Internalisierung von Katecholaminrezeptoren, Störungen der intrazellulären Signaltransduktion durch Entkopplung der Adenylatzyklase von den β -Rezeptoren sowie Störungen des intrazellulären Ca^{2+} -Metabolismus [48,54,115]. Es konnte experimentell demonstriert werden, dass exogene Glukokortikoide die Ansprechbarkeit der α - und β -Rezeptoren wiederherstellen [54,86,102]. Auch klinisch konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Hydrocortison zu einer signifikanten Steigerung der Wirksamkeit von Noradrenalin bei Patienten mit septischem Schock führt [8]. Hydrocortison wird heute zur supportiven Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks empfohlen, da es in vielen Fällen die Katecholamin-refraktäre arterielle Hypotonie antagonisiert und somit die Hämodynamik stabilisiert [56,89,105].

Ähnlich wie es bei den Katecholaminen der Fall ist, gibt es auch Hinweise auf eine Tachyphylaxie-Entwicklung bei der Anwendung von AVP. Geiling und Campbell zeigten bereits 1926, dass bei sukzessiver Dosissteigerung die vasopressorische Wirkung von Hypophysenhinterlappen-Extrakt nachlässt [76]. Patil et al. untersuchten die Auswirkungen wiederholter Injektionen von 0,3 U AVP im Abstand von jeweils 30 Minuten an anästhesierten Hunden und stellten fest, dass bereits nach der dritten Injektion kein signifikanter Vasopressor-Effekt mehr nachweisbar war [152].

Studien an endotoxämischen Ratten zeigten reduzierte vaskuläre Effekte einer AVP-Bolusinjektion [185]. Diese Beobachtungen sind am ehesten mit einer Zytokin-vermittelten Downregulation von V1R vereinbar [43].

In einer der bisherigen klinischen Studien zur AVP-Therapie im septischem Schock ist eine tendenziell abgeschwächte Wirkung bei Reapplikation und kontinuierlicher Infusion in konstanter Dosis erkennbar [193]. Ebenso konnten im Rahmen von zwei Studien am Schafmodell milde Anzeichen einer Tachyphylaxie gegenüber AVP bzw. TP festgestellt werden [168,214]. Trotz dieser Hinweise ist eine Tachyphylaxie gegenüber exogenem AVP in der Sepsis bzw. Endotoxinämie bisher weder klinisch noch tierexperimentell explizit beschrieben bzw. untersucht worden. Ausreichende Erkenntnisse auf diesem Gebiet sind jedoch für eine rationale Nutzung von AVP in der Sepsistherapie notwendig.

In der vorliegenden Untersuchung sollte 1.) die Nullhypothese, dass die mehrstündige, kontinuierliche AVP-Infusion am endotoxämischen Schaf mit hypotensiver-hyperdynamer Zirkulation nicht zu einer Tachyphylaxie führt, widerlegt werden. Im Falle einer Tachyphylaxie sollte 2.) die Nullhypothese, dass eine hoch-dosierte Bolusinjektion eines Glukokortikoids dieser Tachyphylaxie nicht entgegenwirken kann, untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsgenehmigung

Der Tierversuch wurde durch das Regierungspräsidium Münster gemäß dem Tierschutzgesetz (§ 8 Absatz 1) genehmigt (Tierversuchsvorhaben G 93/2002).

2.2 Das Schaf als Versuchstier

Das Schafmodell der hyperdynamen Sepsis bzw. Endotoxämie wurde im Jahr 1989 erstmals beschrieben [132]; seither werden ähnliche Modelle von zahlreichen Forschungsgruppen verwendet [29,181,191]. Das Schaf zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass die kardiopulmonalen Veränderungen während der Sepsis denen des Menschen sehr ähneln [191]. Ein solches etabliertes Großtiermodell bedeutet ein großes Benefit für die Sepsisforschung, sowohl für das tiefgreifende Verständnis der Pathophysiologie als auch bei der Evaluation neuer Therapiestrategien (s. 4.1).

2.3 Versuchstierauswahl

Für den Versuch wurden 19 gesunde weibliche Schafe der Rasse „Schwarzköpfiges Fleischschaf“ mit einem Lebensalter zwischen vier und sechs Monaten aus einem regionalen Landwirtschaftsbetrieb ausgewählt. Im Laufe des Versuchs starben 5 Tiere, was einer Mortalität von 26% entspricht. Das durchschnittliche Körpergewicht der überlebenden 14 Schafe betrug 37 ± 1 kg. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in einer Kleinherde zu etwa 6-8 Tieren mit freiem Zugang zu Futter und Frischwasser gehalten.

Die Fütterung und Pflege erfolgte durch die Tierpfleger der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) Münster. Die Nahrung bestand aus Heu mit einem geringen Zusatz an Kraftfutter.

2.4 Medikamente und Medizinprodukte

In den folgenden beiden Tabellen (Tab. 2.1 u. 2.2) sind sämtliche in der Studie verwendeten Medikamente, Geräte und Medizinprodukte incl. Hersteller und ggf. Wirkstoff in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die rechte Spalte gibt die im Text verwendete Bezeichnung an.

Tabelle 2.1 Verwendete Medikamente

Medikamente			
Handelsname	Wirkstoff	Hersteller	Im Text bezeichnet
Baxter Natriumchlorid-Lsg., VIAFLEX [®] , 1000 ml	NaCl-Lösung 0,9%	Baxter GmbH, Unterschleißheim, Deutschland	Baxter-Beutel
Rocephin [®] 1 g Trockensubstanz und Lösungsmittel	Ceftriaxon 1000 mg	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach- Wyhlen, Deutschland	Ceftriaxon
Disoprivan [®] , 50 ml	Propofol 1%	AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland	Propofol
Isotone Natriumchloridlösung 0,9%, 1000 ml	NaCl-Lösung 0,9%	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	NaCl-Lösung
Kaliumchlorid, 7,45%, 50 ml	KCl-Lösung 7,45%	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	KCl-Lösung
Ketanest [®] 25, 10 ml	S-Ketamin 250 mg	Parke-Davis, Berlin, Freiburg, Deutschland	S-Ketamin
Liquemin [®] N5000, 1 ml	Heparin-Natrium 5000 I.E.	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach- Wyhlen, Deutschland	Heparin
Pitressin [®] Injektionslösung, 1 ml	8-L-Arginin- Vasopressin (synth.) 20 U	Parke-Davis, Berlin, Freiburg, Deutschland	Vasopressin (AVP)
Salmonella typhosa Endotoxin	Salmonella typhosa Endotoxin, 10 ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland	Endotoxin (LPS = Lipopolysaccharid)
SH 27, DIALOC [®] , 4500 ml	Substitutionslösung zur Hämofiltration	B. Braun Schiwa GmbH & Co. KG, Glandorf, Deutschland	SH-Lösung

Medikamente			
Handelsname	Wirkstoff	Hersteller	Im Text bezeichnet
Urbason [®] solubile forte 1000, Trockensubstanzl	Methylprednisolon, 1000 mg	Hoechst AG, Hoechst Marion Roussel Deutschland	Methylprednisolon
Xylazin [®] 2%	Xylazin	CEVA Tiergesundheit GmbH Düsseldorf, Deutschland	Xylazin

Tabelle 2.2 Verwendete Geräte und Medizinprodukte

Geräte und Medizinprodukte		
Gerätename	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

Geräte und Medizinprodukte		
Gerätename	Hersteller	Im Text bezeichnet
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 Schleuseneinführungs- besteck, 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	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland	Plasma-Monovette
7,5-ml-Serum-S-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

2.5 Instrumentierung

Während der Instrumentierung wurde sämtlichen Versuchstieren unter sterilen Kautelen ein PAK, eine arterielle Kanüle und ein Harnblasenkatheter gelegt.

2.5.1 Anästhesie

Am Tag vor der Instrumentierung wurde ein Schaf zur 12-stündigen Nahrungskarenz aus der Herde ausgesondert. Das Tier erhielt weiterhin frisches Wasser *ad libitum*, um eine Exsikkose zu vermeiden.

Zur Einleitung der Anästhesie wurden intragluteale Injektionen von 20-25 mg·kg⁻¹ S-Ketamin und 0,2 ml Xylazin verabreicht. Nach durchschnittlich 15 Minuten erreichten die Tiere ein Toleranzstadium bei erhaltener Spontanatmung aber Fehlen sämtlicher Schmerzäußerungen oder Abwehrbewegungen. Bei Bedarf wurden noch bis zu 20 mg·kg⁻¹ S-Ketamin nachinjiziert. Während der gesamten Narkosezeit atmeten die Tiere spontan Raumluft. Für die Instrumentierung wurden die Tiere in Rückenlage mit gepolsterten Bandagen an ihren vier Extremitäten auf einem Operationstisch fixiert.

2.5.2 Pulmonalarterienkatheter

Der PAK ermöglicht die Messung bzw. Berechnung von Parametern der systemischen und pulmonalen Hämodynamik. Er wird über eine Schleuse, die in einer hinreichend großlumigen Vene liegt, eingeführt. Die Spitze liegt nach Passage der V. cava sup., des rechten Vorhofs und der rechten Kammer in einem mittelgroßen Pulmonalarterienast.

Der hier verwendete PAK hat zwei Schenkel mit jeweils zwei Lumina: Das erste Lumen des distalen Schenkels endet an der Katheterspitze und wird in einem Pulmonalarterienast platziert. Hierdurch wird u.a. die Messung des pulmonalarteriellen Drucks ermöglicht.

An der Spitze des Katheters befindet sich ein Ballon, der über das zweite Lumen mit ca. 1,5 ml Luft befüllbar ist. Das Füllen dieses Ballons („Wedgen“) führt zur vollständigen Okklusion eines Gefäßastes, so dass der Druck hinter

dem Ballon unabhängig vom pulmonalarteriellen Druck messbar wird (pulmonalkapillärer Verschlussdruck = PCWP). Dieser Wert reflektiert die Vorlast des linken Herzens (s. Kap. 2.7.1.3).

Dreißig Zentimeter proximal der Katheterspitze befinden sich die Öffnungen der beiden Lumina des proximalen Schenkels (Lumen 3 u. 4), die in situ in der oberen Hohlvene liegen. Dabei dient das dritte Lumen der Messung des CVP und der Injektion der Kochsalzlösung für die HZV-Messung (s. 2.7.1.2). Hierzu ist diesem Lumen ein Thermistor-Adapter vorgeschaltet, der an den Cardiac-Output-Computer angeschlossen wird. Infusionen werden über das vierte Lumen zugeführt.

Weiterhin verfügt die Katheterspitze über einen Temperatur-Messfühler (Thermistor), der mit einem Stecker am extrakorporalen Katheterende verbunden ist.

2.5.2.1 Platzieren der Schleuse

Die folgenden Schritte dienen dem Einführen der Schleuse in die rechte Jugularvene:

Die rechte Halsseite wurde rasiert, gereinigt und desinfiziert. Nachdem die rechte Vena jugularis sichtbar war, wurde das Punktionsgebiet mit einem Loch Tuch steril abgedeckt.

Die durch leichten manuellen Druck gestaute Vene wurde mit einer 18 G-Kanüle unter Aspiration mit einer 10 ml Spritze punktiert. Nach Positionierung der Nadel im Gefäßlumen wurde ein Seldingerdraht ca. 17 cm tief über die Kanüle in das Gefäß eingeführt und die Kanüle anschließend entfernt. Das Einbringen der Schleuse erfolgte nach Erweiterung des Stichkanals mit einem Skalpell unter Zuhilfenahme eines Dilatators über den liegenden Draht. Man bezeichnet diese Technik der Katheteranlage als Seldinger-Technik [173]. Der Draht und der Dilator wurden nach dem Verschieben der Schleuse herausgezogen und die Schleuse mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert.

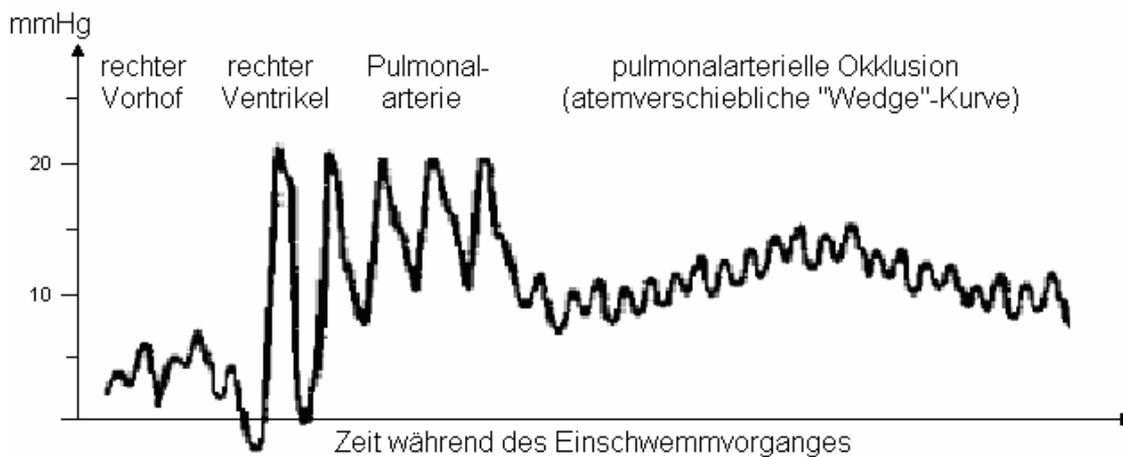
Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde nun über den Schleusenseitenarm mit Hilfe eines Perfusors kontinuierlich Propofol ($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) infundiert.

2.5.2.2 Einschwemmen des Pulmonalarterienkatheters

Vor dem Einschwemmen wurden sämtliche Lumina des PAKs mit steriler isotonischer Kochsalzlösung gespült und der Konnektor des distalen Lumens mit dem Druckwandler-Set verbunden (s. 2.7.1.1). Der Druck an der Katheterspitze wurde sowohl digital als auch im zeitlichen Verlauf als Kurve auf der geeichten Monitoranlage angezeigt (s. Abb. 2.1). Sowohl während der Katheteranlage als auch während des Versuchs befand sich um den PAK eine Schutzhülle, die eine Lagekorrektur unter sterilen Bedingungen auch zu einem späteren Zeitpunkt ermöglichte.

Es erfolgte die sterile Abdeckung des Schleuseneingangs mit einem großen Lochtuch. Der PAK wurde daraufhin steril entgegengenommen und 15 cm tief durch das Rückschlagventil des Schleuseneingangs eingeführt, wobei zu beachten war, dass die natürliche Krümmung des Katheters dem anatomischen Verlauf der zu passierenden Gefäße entsprach, um eine Fehlpositionierung zu vermeiden. Nachdem der Monitor den Druck der oberen Hohlvene anzeigte, erfolgte das Aufblasen des Ballons mit 1,5 ml Luft, so dass der Katheter beim weiteren Einschwemmen dem Blutstrom folgen konnte. Sobald der Katheter etwa 30-35cm tief eingeführt war, zeigte der Monitor eine ventrikuläre Druckkurve mit einem systolischen Druck um 25 mmHg und einem diastolischen Wert um 0 mmHg. Beim weiteren Vorschieben erhöhte sich der diastolische Druck beim Überschreiten der Pulmonalklappe (sog. „Diastolensprung“). Wurde der Katheter schließlich bis auf 50-60 cm eingeführt, kam es zur vollständigen Okklusion eines mittelgroßen Pulmonalarterienastes. Der Monitor zeigte nun die „Wedge-Kurve“, die die Druckverhältnisse hinter dem Ballon wiedergab. Entlüftete man den Ballon, erschien wieder die Pulmonalarterienkurve. Der Katheter war nun korrekt platziert und wurde arretiert.

Abbildung 2.1 Druckkurve während des Einschwemmens des Pulmonalarterienkatheters



Legende: Verlauf der Druckkurve abgeleitet von der Spitze des Pulmonalarterienkatheters während des Einschwemmvorganges [221].

2.5.3 Arterielle Kanüle

Zur kontinuierlichen Messung des systemarteriellen Drucks und zur Entnahme von arteriellen Blutproben wurde die linke Femoralarterie katheterisiert.

Zur Vorbereitung der Arterienpunktion erfolgte zunächst die Reinigung, Desinfektion und sterile Abdeckung der linken Leiste des Schafes. Die linke Arteria femoralis wurde getastet und mit einer 18 G-Kanüle punktiert, so dass Blut pulssynchron aus der Kanüle austrat. Es erfolgte die Katheteranlage in oben beschriebener Seldinger-Technik und die Fixierung in der Leistenhaut.

2.5.4 Harnblasenkatheter

Zur Dokumentation der Urinausscheidung und Probenentnahme erfolgte die Anlage eines Harnblasenkatheters:

Unter Zuhilfenahme eines Scheidenspekulums und eines Metallspatels wurde der Scheidenvorhof gespreizt und der Bereich um den Meatus der Harnröhre desinfiziert. Der Harnblasenkatheter wurde daraufhin transurethral unter sterilen Bedingungen eingeführt, mit 10 ml Aqua destillata geblockt und an einen

Urinauffangbeutel angeschlossen. Sowohl das Ablesen der Urinmenge als auch die Entleerung bzw. Probenentnahme war jederzeit möglich.

2.5.5 Perioperative antimikrobielle Prophylaxe

Um das Risiko einer akzidentellen Kontamination der Wundflächen während der Instrumentation bzw. postoperativ durch Schmierinfektionen zu antizipieren, erhielten die Tiere nach Einführen der Schleuse einmalig 1000 mg Ceftriaxon i.v.

2.5.6 Postoperative Maßnahmen

Nach Sicherung sämtlicher Konnektoren und Ventile wurden – zur Prophylaxe einer intraluminalen Thrombusbildung – sämtliche flüssigkeitsführenden Lumina über Druckleitungen an das Druckwandler-Set angeschlossen und kontinuierlich mit einer heparinisierten ($10.000 \text{ I.E.} \cdot \text{l}^{-1}$) Baxter-Lösung gespült.

Die Propofol-Infusion wurde nach Abschluss der Instrumentierung beendet und das noch schlafende Tier in eine hockende Position gebracht. Daraufhin wurden sämtliche Katheterleitungen zum Schutz vor Luxation bei Bewegung des Tieres mit Bändern im Fell befestigt. Zum Aufwachen wurde das Tier in den Käfig (s.u.) überführt.

2.6 Tierhaltung

Während des Versuchs befanden sich die Tiere in Einzelkäfigen, die so beschaffen waren, dass Rotationsbewegungen, die zu Selbstverletzung und Dislokation der Katheter führen könnten, verhindert wurden. Es bestand jedoch jederzeit die Möglichkeit, Futter und Frischwasser *ad libitum* aufzunehmen. Die Tiere begannen direkt nach dem Erwachen aus der Narkose mit der Nahrungsaufnahme und ließen keine Zeichen der Schmerzempfindung erkennen.

Durch einen speziellen Gitterboden fielen die Fäkalien in einen Metall-Auffangkorb unter dem Käfig.

Da Schafe ursprünglich Herdentiere sind, war es notwendig, immer zwei Schafe gleichzeitig in ihren Käfigen im Versuchslabor zu halten, um sie vor der Depri-

vation zu bewahren. Die Pflege und Versorgung der Tiere sowie die Reinigung der Käfige und die Entsorgung der Exkremente wurden durch die Tierpfleger der ZTE fachkundlich durchgeführt.

Zur Aufrechterhaltung der Flüssigkeitshomöostase erhielten die Tiere kontinuierlich SH-Lösung ($1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) über das vierte Lumen des PAKs. Die Infusionsrate wurde unter Verwendung eines Dial-Flow-Infusionsreglers adjustiert.

2.7 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

2.7.1 Hämodynamische Messungen

Nach Erholung von der Instrumentierung (Ruhephase mindestens 24 Stunden) wurde das Druckwandler-Set, das die Druckänderungen in den Lumina des PAKs (Lumen 1 u. 3) und der arteriellen Kanüle aufnahm, an eine Monitoranlage mit integriertem Verstärker angeschlossen (s.u.), um die Darstellung der hämodynamischen Parameter zu ermöglichen.

2.7.1.1 Prinzip des Druckwandlers

Die Druckwandler übertragen die durch den Blutstrom verursachten Druckschwankungen über eine Silikonmembran auf eine Metallmembran. Hierdurch kommt es zur Dehnung eines Biegeelementes, in welchem ein Dehnmessstreifen integriert ist. Da sich der elastische Widerstand proportional zur Dehnung verhält, wird über eine Widerstandsmessbrücke eine elektrische Spannung erzeugt, die sich proportional zur Druckschwankung an der Silikonmembran verhält. Die so erzeugte Spannung wird durch den Verstärker amplifiziert und an die Monitoranlage übertragen.

Nach Kalibrierung der Monitoranlage war es nun möglich, den CVP, den pulmonalarteriellen Druck, den PCWP und den arteriellen Druck abzulesen. Die Werte wurden sowohl digital – wahlweise als systolische, diastolische oder Mitteldrücke – als auch analog als Kurve mit der Zeit als Abszisse angezeigt.

Zum Feststellen des Wedge-Druckes war es erforderlich, den Ballon des PAKs zu befüllen, so dass die Wedge-Kurve sichtbar wurde.

Die Bestimmung der HR war durch Auszählen der Systolen in der arteriellen Druckkurve möglich.

2.7.1.2 Messung des Herzzeitvolumens

Zur Ermittlung des HZVs wurden sowohl der Konnektor des distalen Thermistors als auch der Thermistor-Adapter des proximalen Lumens an einen „*Cardiac-Output-Computer*“ angeschlossen. Nach rascher Injektion von 10 ml einer 2-5 °C kalten NaCl-Lösung über das dritte Lumen zeigte der Computer die Temperaturänderung am distalen Thermistor als Kurve gegen die Zeit an. Durch Integrieren der Fläche unter der Kurve nach der Stewart-Hamilton-Gleichung wurde nach dem umgekehrten Fick'schen Prinzip der Blutfluss (Q) an der Katheterspitze errechnet, der sich umgekehrt proportional zum Kurvenintegral verhält:

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

Legende: Q = Blutfluss an der Katheterspitze [$\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$] (\approx HZV), V_i = injiziertes Volumen, T_i = Temperatur der injizierten Lösung (gemessen am proximalen Thermistor), T_b = Bluttemperatur (gemessen am distalen Thermistor), K_1 = Dichtefaktor (Injektat / Blut), K_2 = Berechnungskonstante, dT_b/dt = Änderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit (Differentialquotient).

Der errechnete Wert entspricht dem HZV. Diese Messmethode wird als Thermodilutionstechnik bezeichnet [75] und hat – nach dreimaliger Durchführung und Mittelung – eine Variationsbreite von lediglich 4%.

Über den Thermistor des PAKs bestimmte der „*Cardiac-Output-Computer*“ auch kontinuierlich die Körperkerntemperatur (T) des Schafs.

Die gemessenen und berechneten hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 2.3 aufgeführt.

KOF steht dabei für die individuelle Körperoberfläche, die mit eingerechnet werden musste, um die Vergleichbarkeit bei Versuchstieren unterschiedlichen Körpergewichts zu gewährleisten. Die Körperoberfläche wird nach der Meeh'schen Formel berechnet, wobei 0,084 eine spezifische Konstante für das Schaf darstellt:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = 0,084 \cdot (\text{Körpergewicht [kg]})^{2/3}$$

Tabelle 2.3 Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik.

Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik		
Parameter (engl. Bezeichnung)	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
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 [l·min ⁻¹ ·m ⁻²]	HZV / KOF
Schlagvolumenindex (stroke volume index)	SVI [ml·m ⁻²]	(HZV · 1000) / (HR · KOF)
Systemvaskulärer Widerstandsindex (systemic vascular resistance index)	SVRI [dyne·s·cm ⁻⁵]	(MAP – CVP) / (CI · 80)
Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (pulmonary vascular resistance index)	PVRI [dyne·s·cm ⁻⁵]	(MPAP – PCWP) / CI · 80

Parameter der systemischen und pulmonalen Hämodynamik		
Parameter (engl. Bezeichnung)	Abkürzung [Einheit]	Berechnung
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (left ventricular stroke work index)	LVSWI [g·m·m ⁻²]	(CI·(MAP - PCWP)·13,6) / HR
Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (right ventricular stroke work index)	RVSWI [g·m·m ⁻²]	(CI·(MPAP - CVP)·13,6) / HR

2.7.1.3 Abschätzung des pulmonalvaskulären Widerstands

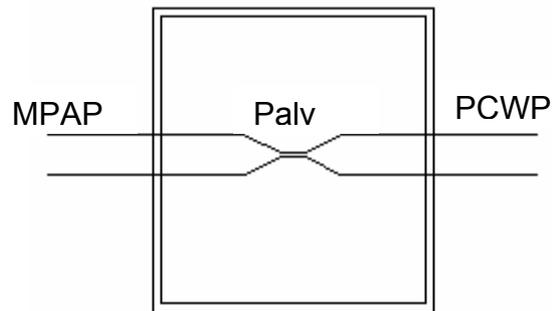
In der klinischen Routine wird der Strömungswiderstand der pulmonalen Zirkulation in den meisten Fällen durch Bestimmung des PVRI unter Verwendung einer Standardformel (s. Tab. 2.3) berechnet, sie sich vom Ohm'schen Gesetz ableitet ($R = \Delta p / Q$): $PVRI = ((MPAP - PCWP) / CI) \cdot 80$.

Sollte die pulmonale Strombahn tatsächlich diesem Gesetz folgen, so ergäbe sich bei Auftragung des CI gegen die Druckdifferenz $\Delta p = (MPAP - PCWP)$ eine Gerade, die den Koordinatenursprung passierte und die Steigung $(1/80 \cdot PVRI)$ besäße: $(MPAP - PCWP)_{CI} = 1/80 \cdot PVRI \cdot CI$.

Diese Gleichung ist nur für starre Röhren gültig, deren Flussrate lediglich durch den Einfluss- und den Ausflussdruck bestimmt wird, wobei der MPAP den Einfluss- und der PCWP den Ausflussdruck darstellt. Tatsächlich sind die Lungengefäße – insbesondere die kapillären und venösen – jedoch komprimierbar, so dass Drücke, die von außen auf dieses System einwirken, die Flussrate beeinflussen [137].

Veranschaulicht wird dieses Phänomen am Modell des sogenannten „Starling Resistors“ (s. Abb. 2.2). Dieses Modell beschreibt das Verhalten von Strömungen in komprimierbaren Röhren innerhalb eines geschlossenen Systems. Der Druck innerhalb dieses geschlossenen Systems wird *in vivo* im Wesentlichen durch den Alveolardruck (p_{alv}) bestimmt [137].

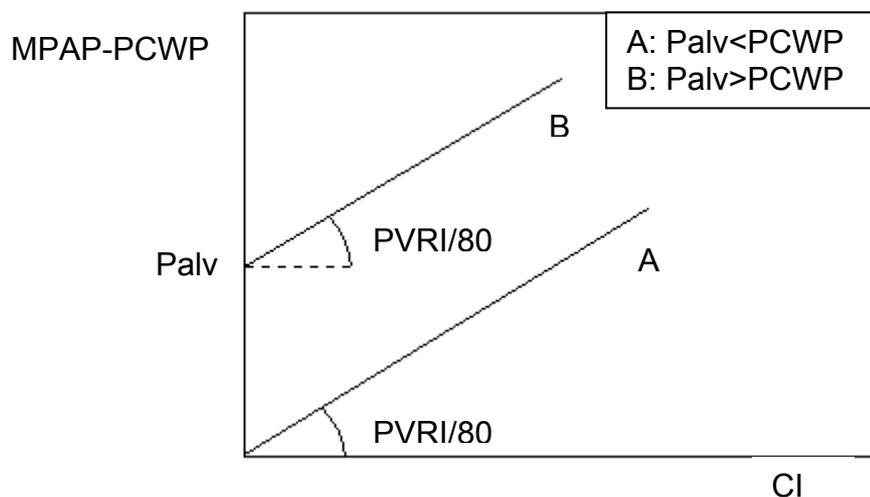
Abbildung 2.2 Modell des „Starling-Resistors“



Legende: MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck; Palv = Alveolardruck; PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Erläuterungen s. Text, modifiziert nach [137]).

Ein orthograde Blutfluss innerhalb dieses Systems kann nur stattfinden, wenn der MPAP sowohl den p_{alv} als auch den PCWP überschreitet. Unter der Bedingung $p_{alv} \leq PCWP$ findet ein Fluss ab einem $MPAP > PCWP$ statt; die o. g. Geradengleichung wird also erfüllt. Sollte allerdings $p_{alv} > PCWP$ gelten, so muss auch der $MPAP > p_{alv}$ sein, um einen Fluss zu gewährleisten. In diesem Fall ist die o. g. Gleichung ungültig und muss durch eine parallele Gerade mit einem y-Achsenabschnitt beim Wert p_{alv} ersetzt werden (s. Abb. 2.3). Die exakten Werte für den p_{alv} sind unter klinischen Bedingungen allerdings nicht messbar und stellen somit eine Fehlerquelle dar. Da bereits unter physiologischen Bedingungen im Bereich der Lungenspitzen der p_{alv} den pulmonalvenösen und pulmonalkapillären Druck überschreiten kann, ist selbst bei gesunden Individuen der nach der Standardformel berechnete PVRI lediglich ein Richtwert. Unter pathologischen Bedingungen (z.B. obstruktive Lungenerkrankungen) oder Ausnahmesituationen wie PEEP-Beatmung kann der berechnete PVRI stark vom tatsächlichen Strömungswiderstand der Pulmonalgefäße abweichen, was den PVRI unter diesen Umständen zu einer unbrauchbaren Variable macht [137].

Abbildung 2.3 Verhalten des pulmonalvaskulären Widerstandes bei unterschiedlichen Alveolardrücken

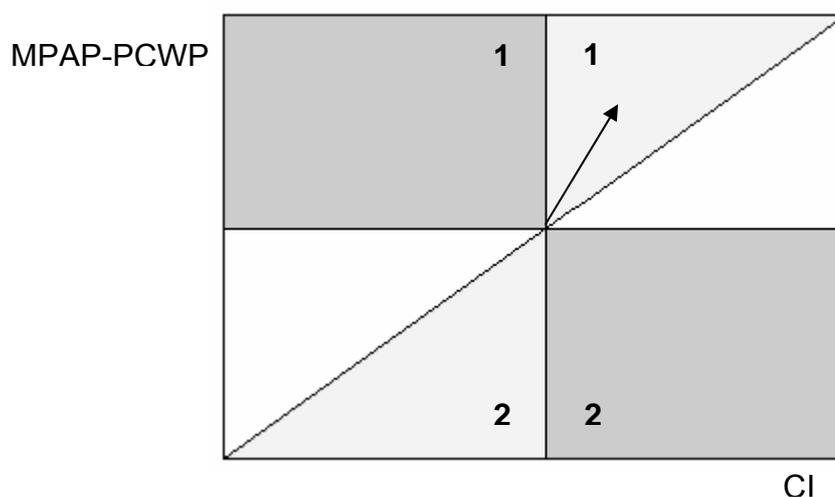


Legende: MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck; Palv = Alveolardruck; PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (Erläuterungen s. Text, modifiziert nach [137]).

Um diesem Problem und der mathematischen Kopplung von PVRI, CI und der Differenz (MPAP–PCWP) entgegenzuwirken, wurden in der vorliegenden Studie – zusätzlich zur Berechnung des PVRI – Druck-Fluss-Diagramme zur Abschätzung des pulmonalen Gefäßwiderstands angefertigt (s. Abb. 2.4, 3.7-3.9). In diesen Diagrammen ist die pulmonalvaskuläre Druckdifferenz (MPAP-PCWP) gegen den CI aufgetragen. Die Veränderung dieses Verhältnisses von einem Messzeitpunkt zum nächsten ist jeweils als Pfeil dargestellt. Zur Beurteilung des Verhaltens der Pulmonalgefäße wird das Koordinatensystem in vier Quadranten eingeteilt, deren gemeinsamer Eckpunkt auf dem Ursprung des jeweiligen Pfeils liegt. Der pulmonale Gefäßwiderstand ist je nach Lage der Pfeilspitze zu interpretieren: Zeigt der Pfeil in den linken oberen Quadranten, liegt ein Anstieg der Druckdifferenz bei gleichzeitig reduziertem CI vor, ein Phänomen, das nur durch einen tatsächlichen Anstieg des pulmonalen Strömungswiderstandes, z.B. im Sinne einer Vasokonstriktion erklärt werden kann. Umgekehrtes gilt für den rechten unteren Quadranten. Etwas komplizierter ist die Interpretation von Pfeilspitzen, die im rechten oberen bzw. linken unteren Quadranten liegen. Eine Gerade vom Koordinaten-Ursprung

durch den Pfeilursprung, die somit die Steigung des initial gemessenen PVRI besitzt, teilt die beiden Quadranten in vier kongruente Dreiecke ein. Bei ansteigendem CI ist ein Druckanstieg, der größer ist als vom ursprünglichen PVRI vorgegeben, nur durch eine Vasokonstriktion zu erklären, während bei fallender Druckdifferenz eine Reduktion des CI, die geringer ist als vom PVRI vorgegeben, als Vasodilatation zu deuten ist. Die zwei nicht definierten Dreiecke stellen Zonen der Unsicherheit dar, da der aktuelle p_{aIV} nicht bekannt ist.

Abbildung 2.4 Abschätzung des pulmonalen Vasotonus



Legende: Abschätzung des pulmonalen Vasotonus unter Verwendung der Variablen CI (Herzindex), MPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck) und PCWP (pulmonalkapillärer Verschlussdruck). 1 = Vasokonstriktion, 2= Vasodilatation (modifiziert nach [137], Erläuterungen s. Text)

2.7.2 Blutgasanalysen

Über den PAK und die arterielle Kanüle konnten jederzeit mit Hilfe von heparinisierten Speziälspritzen pulmonalarterielle (gemischt-venöse) und arterielle Blutproben (2 ml) für Blutgasanalysen abgenommen werden. Die Proben wurden von einem Blutgasanalysegerät unter Korrektur der voreingestellten Messtemperatur von 37,0 °C auf die aktuelle Körperkerntemperatur verarbeitet. Die dabei gemessenen und errechneten Parameter sind in Tabelle 2.4 darge-

stellt. Der Index a bzw. v gibt dabei jeweils an, ob es sich um eine arterielle (a) oder gemischtvenöse (v) Probe handelt.

Tabelle 2.4 Blutgasanalysen.

Blutgasanalyse		
Parameter	Abkürzung [Einheit]	Messmethode
Gesamthämoglobin-Konzentration	ctHb [g·dl ⁻¹]	cHHb + cO ₂ Hb + cCOHb + cMetHb ¹⁾
Hämatokrit	Hkt [%]	0,0485·ctHb + 8,3·10 ⁻³
Sauerstoffsättigung	S _{a/v} O ₂ [%]	cO ₂ Hb / (cHHb + cO ₂ Hb) ¹⁾
Sauerstoffpartialdruck	p _{a/v} O ₂ [mmHg]	E799 pO ₂ -Elektrode
Kohlenstoffdioxidpartialdruck	p _{a/v} CO ₂ [mmHg]	E788 pCO ₂ -Elektrode
pH-Wert	pH _{a/v} [-log ₁₀ CH ⁺]	E777 pH-Elektrode
Standardhydrogenkarbonat-Konzentration	cHCO ₃ ⁻ _{a/v} [mmol·l ⁻¹]	24,47 + 0,919·Z + Z·a·(Z-8) ²⁾
Standard-Basenüberschuss (<i>“standard base excess”</i>)	BE [mmol·l ⁻¹]	cBase für ctHb = 3mmol·l ⁻¹
Laktat-Konzentration	cLac [mmol·l ⁻¹]	E7077 Lactat-Elektrode
Glukose-Konzentration	cGlu [mg·dl ⁻¹]	E7066 Glucose-Elektrode

Legende:

1) Das Gesamthämoglobin (total hemoglobin = tHb) setzt sich u.a. aus oxygeniertem (O₂Hb), desoxygeniertem (HHb), Methämoglobin (MetHb), Carboxy-Hämoglobin (COHb) und Sulfhämoglobin (SulfHb) zusammen. Die Sauerstoffsättigung (SO₂) entspricht dem Verhältnis des oxygenierten zum effektiven Hämoglobin (ceHb = cO₂Hb + cHHb). Da als Gesamtmenge nur die ceHb und nicht die ctHb verwendet wird, bezeichnet man den errechneten Wert auch als partielle Sauerstoffsättigung (S_pO₂). Die Konzentrationen der einzelnen Hämoglobin-Fraktionen werden adsorptions-photometrisch gemessen.

$$2) a = 4,04 \cdot 10^{-3} + 4,25 \cdot 10^{-4} \cdot \text{ctHb}$$

$$Z = \text{cBase} - 0,3062 \cdot \text{ctHb} \cdot (1 - \text{SO}_2)$$

cBase = Basenkonzentration (komplexe Berechnung aus Vorgabewerten für pH, pCO₂, cHCO₃⁻)

2.7.3 Parameter des globalen Sauerstofftransports

Aus den Messwerten der Blutgasanalysen und den hämodynamischen Messungen wurden die Parameter der globalen Sauerstoffversorgung berechnet.

Die einzelnen Parameter und ihre Berechnung zeigt Tabelle 2.5.

Tabelle 2.5 Parameter der globalen Sauerstoffversorgung.

Parameter der globalen Sauerstoffversorgung		
Parameter (engl. Bezeichnung)	Abkürzung [Einheit]	Berechnung
gemischt-venöse Sauerstoffsättigung	S _v O ₂ [%]	c _v O ₂ Hb / c _v HHb + c _v O ₂ Hb
Sauerstoffangebotsindex (oxygen delivery index)	DO ₂ l [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	CI·S _a O ₂ ·ctHb·1,34·10 ¹)
Sauerstoffverbrauchsindex (oxygen consumption index)	VO ₂ l [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	CI·(S _a O ₂ -S _v O ₂)·ctHb·1,34·10 ¹)
Sauerstoffextraktionsrate (oxygen extraction ratio)	O ₂ -ER [%]	((S _a O ₂ - S _v O ₂) · 100) / S _a O ₂

Legende:

- 1) Der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs ist in diesen Formeln aus Gründen der Vereinfachung vernachlässigt worden.

In Tabelle 2.5 fällt auf, dass DO₂l und VO₂l einer mathematischen Kopplung unterliegen. Diese resultiert aus der gemeinsamen Verwendung der Variablen CI, ctHb und S_aO₂. Lediglich durch die S_vO₂ unterscheiden sich die beiden Definitionen. Folglich bietet die Berechnung des VO₂l keine Zusatzinformation zum DO₂l unter der Bedingung, dass S_vO₂ bzw. O₂-ER bekannt sind.

Als Resultat dieser mathematischen Kopplung findet sich in zahlreichen klinischen Sepsis-Studien eine Korrelation von DO₂l und VO₂l proportional zum therapeutisch induzierten Anstieg des CI [28,194]. Bei Gesunden ist der VO₂l

weitgehend unabhängig vom CI, was die Gültigkeit der Definition nach dem umgekehrten Fick'schen Prinzip in Frage stellt.

Um die mathematische Kopplung zu umgehen, ist es möglich, den VO_2I mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie zu ermitteln. Hierbei werden die in- und expiratorischen O_2 - und CO_2 -Volumina bestimmt und hieraus der VO_2I berechnet. Sepsis-Studien, die diese Methode verwendeten, fanden nur bei extrem eingeschränktem CI und DO_2I eine pathologische Abhängigkeit des VO_2I vom DO_2I („*Oxygen-Supply-Dependency*“) [200]. Auf Grund der Notwendigkeit der Sedierung und Intubation kam die Methode der indirekten Kalorimetrie für die hier vorliegende Studie am wachen Schaf nicht in Frage.

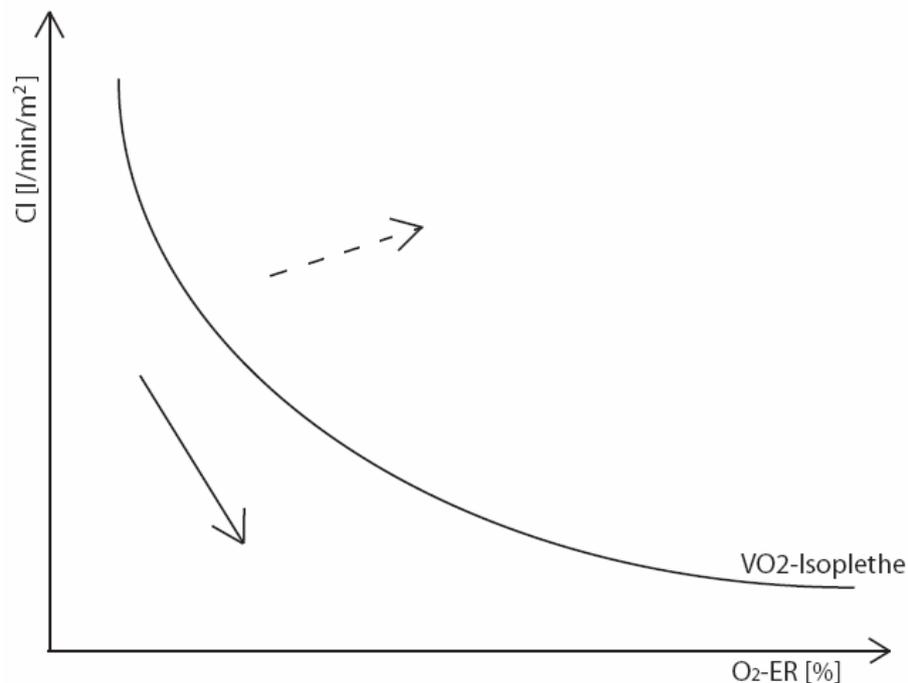
Vincent et al. entwickelten eine elegante Methode zur Evaluation einer potenziellen pathologischen DO_2/VO_2 -Abhängigkeit unter Umgehung der mathematischen Kopplung [177,204]. Sie untersuchten das Verhalten der O_2 -ER bei Schwankungen des CI am gesunden und am hämodynamisch kompromittierten Menschen. Hierzu stellten sie graphisch die O_2 -ER im Verhältnis zum CI dar. Zusätzlich bestimmten sie sogenannte VO_2 -Isoplethen, d.h. Linien, an denen der gemessene VO_2 identisch war. Die VO_2 -Isoplethen ähneln in ihrem Verlauf einer Hyperbel: Mit abnehmendem CI nähern sie sich tangential einer Parallelen der O_2 -ER-Achse und umgekehrt. Befindet sich nach Änderung des CI die O_2 -ER auf derselben Isoplethen (VO_2 konstant), liegt keine pathologische DO_2/VO_2 -Abhängigkeit vor. Kommt es zum „Isoplethen-Sprung“, ist das Vorliegen einer „*Oxygen-Supply-Dependency*“ wahrscheinlich.

Da für Schafe bislang keine VO_2 -Isoplethen bestimmt wurden, ist die exakte Verwendung dieser Methodik am vorliegenden Modell noch nicht möglich. Dennoch lassen sich bestimmte Schlussfolgerungen ziehen:

Die VO_2 -Isoplethen verhalten sich wie Hyperbeln, die die CI-Achse und die O_2 -ER-Achse als Asymptoten benutzen. Eine solche hyperbole Funktion hat an keinem definierten Punkt eine Steigung in den Bereichen $[0;\infty]$ bzw. einen Steigungswinkel zwischen 0 und 90° oder zwischen -90 und -180° . Die Steigung eines beliebigen Punktes auf dieser Hyperbel liegt im Bereich $[-\infty;0]$ (s. Abb. 2.5). In der hier geführten Analyse wird in den entsprechenden Abschnitten folglich davon ausgegangen, dass für die erhobenen Messwerte im

Falle einer nicht mit dem Hyperbelverlauf zu vereinbarenden Steigung eine pathologische DO_2/VO_2 -Abhängigkeit anzunehmen ist.

Abbildung 2.5 Darstellung des Herzindex gegen die Sauerstoffextraktionsrate



Legende: Ursprung und Ziel des durchgezogenen Pfeils sind mit zwei Punkten auf einer fiktiven Hyperbel (VO_2 -Isoplethe) vereinbar. Die Steigung des gestrichelten Pfeils schließt eine Lage von Ursprungs- und Endpunkt auf derselben Hyperbel (VO_2 -Isoplethe) aus. Es kann eine DO_2/VO_2 -Abhängigkeit angenommen werden. CI = Herzindex; O_2 -ER = Sauerstoffextraktionsrate; VO_2 = Sauerstoffverbrauch.

2.7.4 Urinproben

Der verwendete Urinauffangbeutel war so konstruiert, dass zu jedem Zeitpunkt eine Bestimmung der produzierten Urinmenge und eine Entnahme von Proben (jeweils 1 ml) über ein Ausflussventil möglich waren.

Um die vollständige Entleerung des Harnblaseninhalts in den Auffangbeutel zu gewährleisten, musste sich dieser stets unterhalb des Harnblasenniveaus

befinden. Nach Urinmengenbestimmung und Probengewinnung wurde der Beutel jeweils entleert.

Folgende Nierenfunktionsparameter wurden aus den Urin- und Blutproben (s. Tab. 2.6) bestimmt:

Kreatinin-Clearance [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$]: $\text{Cl}_{\text{Krea}} = (\text{cKrea}_U \cdot \text{UV}_{24\text{h}}) / (\text{cKrea}_S \cdot t)$

Fraktionelle Na^+ -Exkretion [%]: $\text{FE}_{\text{Na}} = (\text{cNa}_U \cdot \text{cKrea}_S \cdot 100) / (\text{cNa}_S \cdot \text{Krea}_U)$;

t steht hierbei für die Urinsammelzeit, $\text{UV}_{24\text{h}}$ für das berechnete 24-Stunden-Äquivalent der abgelesenen Urinmenge.

2.7.5 Labormedizinische Analysen

Zu den im Versuchsprotokoll definierten Messzeitpunkten (s. Tab. 2.7) wurden den Tieren jeweils 10 ml Blut in Serum- und EDTA-Plasma-Monovetten aus dem arteriellen Katheter entnommen. Nach der Probenentnahme wurden die Monovetten sofort bei 2000 rpm für 20 min zentrifugiert. Nachdem die korpuskulären Elemente sich am Monovettengrund abgesetzt hatten, wurden je 3x1 ml Serum bzw. Plasma in NUNC-Röhrchen pipettiert und bei -80°C tiefgekühlt. Die stündlich entnommenen Urinproben wurden ebenfalls in NUNC-Röhrchen tiefgefroren. Die labormedizinischen Analysen sind in Tab. 2.6 zusammengestellt.

Tabelle 2.6 Labormedizinische Analysen.

Labormedizinische Analysen			
Parameter (Abk.)	Einheit	Probenmaterial	Messmethode
Alanin-Aminotransferase (ALT)	$\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Arginin-Vasopressin (AVP)	$\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$	EDTA-Plasma	RIA ²⁾ Bühlmann, Allschwill (CH)
Aspartat-Aminotransferase (AST)	$\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Gesamt-Bilirubin (cBili)	$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim

Labormedizinische Analysen			
Parameter (Abk.)	Einheit	Probenmaterial	Messmethode
Gesamt-Cholesterin (cChol)	mg·dl ⁻¹	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Harnstoff-N (cUrea)	mg·dl ⁻¹	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Laktatdehydrogenase (LDH)	U·l ⁻¹	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Lipase (Lip)	U·l ⁻¹	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Serum-Kalium (cK _S)	mmol·l ⁻¹	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Serum-Kreatinin (cKrea _S)	mg·dl ⁻¹	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Serum-Natrium (cNa _S)	mmol·l ⁻¹	Serum	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Serum-Osmolalität (Osmo _S)	mosmol·l ⁻¹	Serum	Osmometer Automatic Knauer
Troponin I (cTrop I)	ng·ml ⁻¹	Serum	Troponin I-Immulite [®] FC-EIA ¹⁾ , Bühlmann, Allschwil (CH)
Urin-Kalium (cK _U)	mmol·l ⁻¹	Urin	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Urin-Kreatinin (cKrea _U)	mg·dl ⁻¹	Urin	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim
Urin-Natrium (cNa _U)	mmol·l ⁻¹	Urin	Hitachi 747 Automatic Analyzer Boehringer Mannheim

Legende:

- 1) FC-EIA = Festphasen-Chemilumineszens-Enzymimmunoassay
- 2) 2) RIA = Radioimmunoassay

2.7.6 Versuchsprotokoll

Der gesamte Versuch erstreckte sich pro Versuchstier über eine Zeit von 24 Stunden. Nach Versuchsende wurden die überlebenden Tiere mit einer intravenösen Bolusinjektion von $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Propofol tief narkotisiert. Die nachfolgende Injektion von 100 ml 7,45 %iger Kaliumchloridlösung induzierte eine Asystolie, die schließlich den Tod des Versuchstieres verursachte.

Jede Einzelmessung im Rahmen des Versuchs bestand aus einer Bestimmung der o.g. hämodynamischen Parameter, der Blutgase, der Körpertemperatur und der produzierten Urinmenge.

2.7.6.1 Messzeitpunkte (s. Tab. 2.7)

Die erste Messung fand am gesunden Tier direkt zu Versuchsbeginn statt. Dieser Zeitpunkt wird im Folgenden als Baseline 1 (BL1) bezeichnet.

Im Anschluss an die BL1-Messung erfolgte über den gesamten Versuchszeitraum die Applikation von hochgereinigtem LPS des gram-negativen Stäbchenbakteriums *Salmonella typhosa*.

Das Endotoxin war jeweils vor dem Versuch in der gewünschten Konzentration ($12 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) angesetzt und in Perfusorspritzen ($V = 50 \text{ ml}$) abgefüllt worden. Der LPS-Gehalt jeder Perfusorspritze betrug $600 \mu\text{g}$.

Die Applikation des Endotoxins erfolgte als kontinuierliche Infusion über das vierte Lumen des PAKs. Die Infusionsgeschwindigkeit des verwendeten Perfusors wurde hierzu auf $0,05 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ eingestellt, was einer LPS-Applikation von $10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ entspricht.

Um dem durch die Endotoxinämie verursachten intravasalen Volumendefizit entgegenzuwirken, wurde die Infusionsrate der SH-Lösung auf $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ erhöht.

Nach 16-stündiger Endotoxinämie fand die nächste Messung statt. Dieser Messzeitpunkt wird im Folgenden als BL2 bezeichnet.

Von nun an fanden stündliche Messungen bis zum Erreichen des Versuchsendes statt (Zeitpunkte 1 h bis 8 h).

2.8 Einschlusskriterien

Um in das Experiment eingeschlossen zu werden, mussten die Tiere zur BL1 gesund sein und folgende Kriterien erfüllen: Die Körperkerntemperatur musste unter 40°C liegen, die HR durfte 100 min⁻¹ nicht übersteigen und der MAP 85 mmHg nicht unterschreiten. Außerdem musste die Laktatkonzentration des arteriellen Blutes unter 1 mmol·l⁻¹ liegen.

2.9 Gruppeneinteilung

Sämtliche der 19 Versuchstiere erfüllten die oben definierten Einschlusskriterien und erhielten somit in den 16 Stunden nach der BL1-Messung eine kontinuierliche LPS-Infusion. Während der Endotoxinämie verstarben 5 Schafe an einem ARDS mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz und wurden vom Versuch ausgeschlossen. Unmittelbar vor der BL2 wurden die 14 überlebenden Schafe in zwei gleichgroße Therapiegruppen (n=7) aufgeteilt. Die Zuweisung der einzelnen Tiere zu ihrer Gruppe erfolgte randomisiert und verblindet.

Die erste Gruppe (im Folgenden als „AVP-Gruppe“ bezeichnet) erhielt direkt nach der BL2-Messung für den Rest des Versuchs eine kontinuierliche Infusion von AVP (0,04 U·min⁻¹) über den PAK verabreicht.

Die Tiere der zweiten Gruppe (im Folgenden als „Kontrollgruppe“ bezeichnet) erhielten lediglich die Trägerlösung (physiologische NaCl-Lösung).

Nach der Messung zum Zeitpunkt 6 h wurde den Tieren beider Gruppen ein Methylprednisolon-Bolus (30 mg·kg⁻¹) über das dritte Lumen des PAKs injiziert.

Tabelle 2.7 Versuchsprotokoll

Versuchsprotokoll		
Messzeitpunkt [Stunden (Bezeichnung)]	AVP-Gruppe	Kontrollgruppe
0 (BL1)	Messung (incl. Blutentnahme) LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung (incl. Blutentnahme) LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)
16 (BL2)	Messung (incl. Blutentnahme) LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung (incl. Blutentnahme) LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)
17 (1h)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)
18 (2h)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)
19 (3h)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)
20 (4h)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)
21 (5h)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)
22 (6h)	Messung (incl. Blutentnahme) LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) Methylprednisolon ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Messung (incl. Blutentnahme) LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$) Methylprednisolon ($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)
23 (7h)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) AVP-Infusion ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$)	Messung LPS-Infusion ($10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) NaCl-Infusion ($0,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)
24 (8h)	Messung (incl. Blutentnahme) Versuchsende	Messung (incl. Blutentnahme) Versuchsende

Legende: BL = Baseline.

2.10 Statistische Auswertung

Von sämtlichen Messwerten wurden die Mittelwerte \pm SEM (Standardfehler) ermittelt. Für die statistische Auswertung wurde die Software Sigma Stat 2.03

verwendet. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte nach Kolmogorov-Smirnov. Unterschiede innerhalb und zwischen den beiden Gruppen wurden mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse für Messwertwiederholungen (ANOVA) mit nachfolgendem *post-hoc*-Vergleich nach Student-Newman-Keuls berechnet. Für sämtliche Testungen wurde eine Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Ordnung von $p < 0,05$ als statistisch signifikant interpretiert.

3 Ergebnisse

Von den ursprünglich instrumentierten 19 Versuchstieren erreichten 14 das Versuchsende (s. Kap. 2.9). Das mittlere Körpergewicht der überlebenden Tiere betrug 37 ± 1 kg. Bei der BL1-Messung zeigten sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede in den gemessenen Parametern zwischen der Kontroll- und der AVP-Gruppe (s. Tab. 3.1-3.5).

3.1 Effekte der kontinuierlichen Endotoxinämie

Nach der 16-stündigen LPS-Infusion zeigten die Tiere klinische Anzeichen von Unruhe, Tachypnoe und muköse Sekretion aus Nüstern und Konjunktiven. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der AVP-Gruppe in der BL2-Messung (s. Tab. 3.1-3.5).

3.1.1 Systemische Hämodynamik

Nach Einleitung der kontinuierlichen Endotoxinämie wiesen sämtliche Versuchstiere eine hyperdynamie-hypotensive Zirkulation auf (s. Tab. 3.1). Diese war zum Zeitpunkt BL2 durch einen Anstieg von CI und HR sowie eine Verminderung von MAP, SVRI und LVSWI gekennzeichnet (s. Abb. 3.1-3.4).

3.1.2 Pulmonale Hämodynamik

Durch die kontinuierliche Endotoxinämie entwickelte sich initial eine ausgeprägte pulmonalarterielle Hypertonie. In der ersten Stunde der Endotoxin-Infusion erreichte der MPAP Spitzenwerte von 60 mmHg, pendelte sich zum Zeitpunkt BL2 aber auf 23 ± 1 mmHg ein ($p < 0,05$ vs. BL1) und blieb für den weiteren Versuchsablauf konstant (s. Abb. 3.5). Der PVRI stieg um 19% an (s. Tab. 3.2 und Abb. 3.6).

Das Druck/Fluss-Diagramm in Abbildung 3.7 zeigt für fünf der sieben Kontrolltiere eine pulmonale Vasokonstriktion. Für ein Tier ergab sich eine pulmonale Vasodilatation. Allerdings waren die Veränderungen von CI und transpulmo-

naler Druckdifferenz bei diesem Tier relativ gering (CI 5,6 vs. 5,7 l·min⁻¹·m⁻²; MPAP-PCWP 9 vs. 7 mmHg). Beim siebten Tier war das Verhalten des pulmonalen Vasotonus anhand des Druck/Fluss-Diagramms nicht zu evaluieren, da der p_{alv} nicht bekannt war (s. Kap. 2.7.1.3), so dass man subsumieren kann, dass die LPS-Infusion bei etwa 70% der Tiere zu einer pulmonalen Vasokonstriktion geführt hat.

3.1.3 Globaler Sauerstofftransport

Unter der Endotoxininfusion kam es bei unverändertem ctHb zu einem Anstieg des DO_2I . Während die O_2 -ER signifikant sank und die S_vO_2 um 5% anstieg, blieb der VO_2I konstant. S_aO_2 , p_aO_2 und p_aCO_2 blieben ebenfalls unverändert (s. Tab. 3.3).

Die graphische Evaluation der CI/ O_2 -ER-Quotienten ergab lediglich für ein Schaf einen Vektor, der nicht mit einem vom CI unabhängigen VO_2I vereinbar ist (s. Abb. 3.14). Die hämodynamischen Veränderungen waren bei diesem Tier zudem minimal. Es ist also nicht davon auszugehen, dass zur BL2 eine DO_2/VO_2 -Abhängigkeit vorlag (s. Kap. 2.7.3).

3.1.4 Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt

Die LPS-Infusion führte zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen Laktat-Konzentration von $0,6 \pm 0,1$ auf $1,3 \pm 0,3$ mg·dl⁻¹ und der Körperkerntemperatur von $39,4 \pm 0,1$ auf $40,9 \pm 0,2$ °C zum Zeitpunkt BL2 ($p < 0,05$ vs. BL1). Die übrigen gemessenen Parameter des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt blieben konstant (s. Tab. 3.4).

3.1.5 Stoffwechsel und Organfunktion

Nach der 16-stündigen Endotoxinämie wurde ein signifikanter Anstieg der Serum-Kreatinin- und der Serum-Bilirubin-Konzentration sowie eine Reduktion der Serum-Cholesterin-Konzentration beobachtet. Die Kreatinin-Clearance zeigte sich bei gesteigerter Urinproduktion tendenziell erniedrigt. Zusätzlich

stellte sich eine 23%ige Reduktion der AVP-Plasmakonzentration ($4,7 \pm 1,2$ vs. $3,8 \pm 1,3 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) ein (s. Tab. 3.5).

3.2 Effekte der kontinuierlichen AVP-Infusion

Die Infusion von $0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ AVP führte in der AVP-Gruppe zu keinen erkennbaren Veränderungen des klinischen Zustandes oder des Verhaltens der Versuchstiere. Die gemessenen AVP-Effekte werden im Folgenden dargestellt:

3.2.1 Systemische Hämodynamik

Die kontinuierliche Infusion von AVP führte im Vergleich zur BL2-Messung zu einer Umkehr der Endotoxin-Effekte auf die systemische Hämodynamik. Entsprechend stiegen MAP und SVRI an, während CI und HR sanken (s. Tab 3.1). Im Verlauf der AVP-Infusion trat innerhalb von sechs Stunden eine sukzessive Reduktion des MAP und des SVRI ein. Der graphische Vergleich der wichtigsten hämodynamischen Variablen ist in den Abbildungen 3.1-3.4 dargestellt.

3.2.2 Pulmonale Hämodynamik

Hinsichtlich der pulmonalen Hämodynamik führte die kontinuierliche AVP-Infusion zu signifikanten Veränderungen des pulmonalarteriellen Strömungswiderstands. Zu Beginn der AVP-Infusion kam es im Vergleich zur BL2-Messung zu einem signifikant erhöhten PVRI (s. Abb. 3.6). Zusätzlich stellte sich ein Anstieg des PCWP ein, der von einem erhöhten CVP und einer Reduktion des RVSWI begleitet wurde. Die AVP-assoziierten Effekte auf die pulmonale Hämodynamik waren im weiteren Verlauf rückläufig, so dass zum Zeitpunkt 6 h keiner dieser Parameter im Vergleich zur BL2-Messung verändert war (s. Tab. 3.2). Das Druck/Fluss-Diagramm (Abb. 3.9) lässt nach 6-stündiger AVP-Infusion bei drei der sieben Schafe eine pulmonale Vasokonstriktion gegenüber der BL2-Messung vermuten.

3.2.3 Globaler Sauerstofftransport

Die kontinuierliche AVP-Infusion verursachte keine Veränderungen der arteriellen Blutgaspartialdrücke oder der S_aO_2 . Im Vergleich zur BL2-Messung und gegenüber der Kontrollgruppe waren DO_{2I} und S_vO_2 signifikant reduziert, während die O_2 -ER um 43% anstieg ($p < 0,05$ vs. BL2). Interessanterweise war die Suppression des DO_{2I} zu Beginn der AVP-Infusion am ausgeprägtesten, so dass dieser Parameter nach 6 h signifikant höher war als bei der 1 h-Messung (s. Abb. 3.11). Ebenso kam es während der AVP-Infusion zu einem Wiederanstieg der S_vO_2 (s. Abb. 3.10).

Während die Betrachtung der CI/O_2 -ER-Graphen in der Kontrollgruppe bei drei Tieren den Verdacht auf eine DO_{2I}/VO_2 -Abhängigkeit zulässt, zeigte sich in der AVP-Gruppe kein pathologischer Befund (s. Abb. 3.15 und 3.16). Das Vorliegen einer „*Oxygen-Supply-Dependency*“ in der AVP-Gruppe ist zu diesem Messzeitpunkt nicht anzunehmen.

3.2.4 Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt

Im Vergleich zur BL2-Messung und zur Kontrollgruppe gab es keine AVP-assoziierten Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt.

Die Serum- Na^+ - sowie die Serum- K^+ -Konzentration zeigten sich im Verlauf der AVP-Infusion reduziert, und zwar sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zur BL1-Messung. Obwohl kein signifikanter Gruppeneffekt bezüglich der Plasma-Osmolalität und der Laktatkonzentration bestand, war die Plasma-Osmolalität unter der AVP-Infusion tendenziell erniedrigt ($\Delta 6 \text{ mosmol}\cdot\text{kg}^{-1}$), während die Laktatkonzentration gegenüber der BL1-Messung signifikant anstieg (s. Tab. 3.4).

3.2.5 Stoffwechsel und Organfunktion

Hinsichtlich der Organfunktion zeigten sich signifikante Gruppeneffekte von Troponin I, GOT, GPT, LDH und Bilirubin, die in der AVP-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe erhöht waren.

Durch einen signifikanten Anstieg der Kreatinin-Clearance stellte sich eine Reduktion der Serum-Kreatinin-Konzentration ein.

Die AVP-Spiegel stiegen nach der exogenen Substitution deutlich an und unterschieden sich gegenüber der Kontrollgruppe ($298 \pm 15 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ vs. $4,6 \pm 1,4 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$; $p < 0,001$ vs. Kontrolle).

3.3 Effekte der Bolusinjektion von Methylprednisolon

3.3.1 Systemische Hämodynamik

Die Injektion von Methylprednisolon führte in der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Reduktion von CI und HR sowie zu einem tendenziellen Anstieg des SVRI im Vergleich zur 6 h-Messung (s. Tab. 3.1). Die restlichen Parameter der systemischen Hämodynamik wurden durch die Methylprednisolon-Injektion nicht verändert.

In der AVP-Gruppe stellte sich ein signifikanter Wiederanstieg des MAP ein (s. Abb. 3.1), der von einem tendenziellen Anstieg von SVRI und CI begleitet war (s. Abb. 3.2, 3.4 und Tab. 3.1). Auch der LVSWI stieg eine Stunde nach Methylprednisolon-Gabe signifikant an.

3.3.2 Pulmonale Hämodynamik

Die Applikation von Methylprednisolon verursachte in keiner der beiden Gruppen Veränderungen in der pulmonalen Hämodynamik (s. Tab. 3.2).

3.3.3 Globaler Sauerstofftransport

Abgesehen von einer tendenziellen Reduktion des DO_2I in der Kontrollgruppe ($\approx 15\%$) verursachte die Methylprednisolon-Injektion keine Veränderungen der Parameter des globalen Sauerstofftransports in beiden Gruppen (s. Tab. 3.3)

3.3.4 Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt

Die Injektion des Methylprednisolon-Bolus führte in der Kontrollgruppe im Vergleich zur 6 h-Messung zu einer signifikanten Reduktion der Körperkerntemperatur und der Serum-K⁺-Konzentration.

In der AVP-Gruppe kam es lediglich zu einer tendenziellen Reduktion der Körperkerntemperatur ($p=0,054$) im Vergleich zur 6 h-Messung (s. Tab. 3.4).

3.3.5 Stoffwechsel und Organfunktion

Abgesehen von tendenziellen Schwankungen der Kreatinin-Clearance in beiden Gruppen verursachte die Methylprednisolon-Injektion keine Veränderungen in den gemessenen Indikatoren der Organfunktion (s. Tab. 3.5).

Tabelle 3.1 Parameter der systemischen Hämodynamik

Parameter	Gruppe	BL 1	BL 2	6 h	8 h
MAP [mmHg]	Kontrolle	95 ± 2	86 ± 4 [#]	82 ± 4 [#]	86 ± 5 [#]
	AVP	97 ± 1	89 ± 2 [#]	103 ± 3 ^{§#*}	110 ± 4 ^{§#§*}
SVRI [dyne·cm ⁻⁵ ·m ⁻²]	Kontrolle	1163 ± 60	874 ± 74 [#]	804 ± 64 [#]	968 ± 74
	AVP	1276 ± 69	908 ± 76 [#]	1305 ± 100 ^{§*}	1372 ± 120 [§]
HR [Schläge·min ⁻¹]	Kontrolle	91 ± 4	116 ± 6 [#]	121 ± 4 [#]	106 ± 4 ^{§#}
	AVP	96 ± 4	121 ± 7 [#]	94 ± 7 ^{§*}	91 ± 4 ^{§*}
CI [l·min ⁻¹ ·m ⁻²]	Kontrolle	6,3 ± 0,3	7,5 ± 0,6 [#]	7,7 ± 0,5 [#]	6,5 ± 0,2 [§]
	AVP	5,9 ± 0,3	7,5 ± 0,5 [#]	5,3 ± 0,4 ^{§*}	6,2 ± 0,3 [§]
CVP [mmHg]	Kontrolle	5 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1
	AVP	5 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
PCWP [mmHg]	Kontrolle	10 ± 1	11 ± 1	12 ± 1	12 ± 1
	AVP	10 ± 1	12 ± 1	13 ± 1 [#]	13 ± 1 [#]
SVI [ml·Schlag ⁻¹ ·m ⁻²]	Kontrolle	67 ± 3	64 ± 3	64 ± 3	62 ± 2
	AVP	62 ± 4	64 ± 5	67 ± 6	70 ± 6
LVSWI [g·m ⁻¹ ·m ⁻²]	Kontrolle	78 ± 4	66 ± 4 [#]	61 ± 4	62 ± 5
	AVP	73 ± 5	67 ± 6	80 ± 8 [*]	94 ± 9 ^{§#}

Legende: CI = Herzindex, CVP = zentraler Venendruck, HR = Herzfrequenz, LVSWI = linksventrikulärer Schlagarbeitsindex, MAP = arterieller Mitteldruck, PCWP = pulmonalkapillärer Wedge-Druck, SVI = Schlagvolumenindex, SVRI = systemvaskulärer Widerstandsindex, [#]p<0,05 vs. BL1, [§]p<0,05 vs. BL2, [§]p<0,05 vs. 6 h, ^{*}p<0,05 vs. Kontrolle.

Tabelle 3.2 Parameter der pulmonalen Hämodynamik

Parameter	Gruppe	BL 1	BL 2	6 h	8 h
MPAP [mmHg]	Kontrolle	18 ± 1	23 ± 1 [#]	25 ± 1 [#]	25 ± 1 [#]
	AVP	18 ± 1	25 ± 1 [#]	26 ± 2 [#]	25 ± 2 [#]
PVRI [dyne·cm ⁻⁵ ·m ⁻²]	Kontrolle	111 ± 6	132 ± 18	131 ± 7	120 ± 9
	AVP	110 ± 17	146 ± 14	185 ± 17	173 ± 17
RVSWI [g·m ⁻¹ ·m ⁻²]	Kontrolle	12 ± 1	14 ± 1 [#]	14 ± 1 [#]	14 ± 1 [#]
	AVP	11 ± 1	16 ± 1 [#]	16 ± 1 [#]	17 ± 1 [#]

Legende: MPAP = pulmonalarterieller Mitteldruck, PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex, RVSWI = rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex, [#]p<0,05 vs. BL1.

Tabelle 3.3 Parameter der globalen Sauerstoffversorgung

Parameter	Gruppe	BL 1	BL 2	6 h	8 h
p_aO_2 [mmHg]	Kontrolle	108 ± 3	105 ± 3	101 ± 3	100 ± 3
	AVP	111 ± 4	105 ± 2	101 ± 3	100 ± 4
p_aCO_2 [mmHg]	Kontrolle	37 ± 0	38 ± 1	41 ± 1	40 ± 2
	AVP	37 ± 2	38 ± 1	40 ± 1	40 ± 1
S_aO_2 [%]	Kontrolle	98 ± 0	97 ± 1	95 ± 1	96 ± 1
	AVP	99 ± 0	98 ± 1	97 ± 1	97 ± 1
S_vO_2 [%]	Kontrolle	61 ± 2	66 ± 2	66 ± 2	63 ± 2
	AVP	61 ± 2	66 ± 2 [§]	55 ± 4 ^{§*}	57 ± 4 [§]
DO_2I [ml·min ⁻¹]	Kontrolle	773 ± 50	995 ± 83 [#]	963 ± 73	822 ± 45
	AVP	757 ± 76	1070 ± 76 [#]	853 ± 49 ^{§*}	896 ± 48 [§]
VO_2I [ml·min ⁻¹]	Kontrolle	284 ± 22	310 ± 17	292 ± 13	286 ± 17
	AVP	311 ± 31	369 ± 22	380 ± 11 [*]	370 ± 16 [*]
O_2 -ER [%]	Kontrolle	36,9 ± 2,3	31,8 ± 1,9 [#]	31,3 ± 2,5 [#]	35,1 ± 2,0
	AVP	39,2 ± 1,8	32,0 ± 1,8 [#]	45,8 ± 3,3 ^{#§*}	42,3 ± 3,2 [§]
ctHb [g·dl ⁻¹]	Kontrolle	10,7 ± 0,3	10,7 ± 0,2	10,0 ± 0,2 ^{#§}	10,3 ± 0,2
	AVP	11,0 ± 0,3	10,9 ± 0,3	10,6 ± 0,4	10,7 ± 0,3

Legende: ctHb = Gesamthämoglobinkonzentration, DO_2I = Sauerstoffangebotsindex, O_2 -ER = Sauerstoffextraktionsrate, p_aCO_2 = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, p_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, S_aO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung, S_vO_2 = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung, VO_2I = Sauerstoffverbrauchsindex [#]p<0,05 vs. BL1, [§]p<0,05 vs. BL2, [§]p<0,05 vs. 6 h, ^{*}p<0,05 vs. Kontrolle.

Tabelle 3.4 Parameter des Säure-Basen-Haushalts, der Elektrolyte und der Körperkerntemperatur

Parameter	Gruppe	BL 1	BL 2	6 h	8 h
pH _a [-log ₁₀ cH ⁺]	Kontrolle	7,44 ± 0,01	7,46 ± 0,01	7,44 ± 0,01	7,47 ± 0,02
	AVP	7,45 ± 0,01	7,47 ± 0,01	7,47 ± 0,01	7,47 ± 0,01
c _a HCO ₃ ⁻ [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	25,3 ± 0,6	26,6 ± 0,7	27,4 ± 0,9	28,0 ± 1,0
	AVP	25,2 ± 1,3	26,9 ± 0,8	27,5 ± 1,3	27,6 ± 1,3
BE [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	1,7 ± 0,8	2,7 ± 0,6	3,5 ± 0,9	4,1 ± 1,1
	AVP	2,5 ± 1,4	3,3 ± 0,8	4,1 ± 1,2	4,2 ± 1,2
cNa _s [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	144 ± 1	144 ± 1	146 ± 1	146 ± 1
	AVP	145 ± 1	146 ± 1	142 ± 2 ^{#*}	142 ± 2 ^{#*}
cK _s [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	4,7 ± 0,1	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,4	3,6 ± 0,3 ^{#§§}
	AVP	4,6 ± 0,1	4, ± 0,3	3,4 ± 0,3 ^{#§*}	3,1 ± 0,3 ^{#§}
Hkt [%]	Kontrolle	29,7 ± 1,9	30,9 ± 1,6	29,2 ± 1,5	29,9 ± 1,3
	AVP	31,3 ± 1,1	31,9 ± 1,3	32,7 ± 1,3	33,1 ± 1,0
Osmol (P) [mosmol·l ⁻¹]	Kontrolle	311 ± 2	305 ± 1	308 ± 2	309 ± 3
	AVP	310 ± 3	306 ± 2	302 ± 4 [#]	302 ± 4 [#]
cLac [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	0,6 ± 0,1	1,3 ± 0,3 [#]	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3
	AVP	0,7 ± 0,1	1,4 ± 0,3 [#]	1,7 ± 0,4 [#]	1,6 ± 0,4 [#]
T [C°]	Kontrolle	39,4 ± 0,1	40,9 ± 0,2 [#]	40,6 ± 0,2 [#]	40,1 ± 0,2 ^{#§§}
	AVP	39,6 ± 0,1	40,7 ± 0,2 [#]	40,6 ± 0,1 [#]	40,2 ± 0,1 ^{#§}

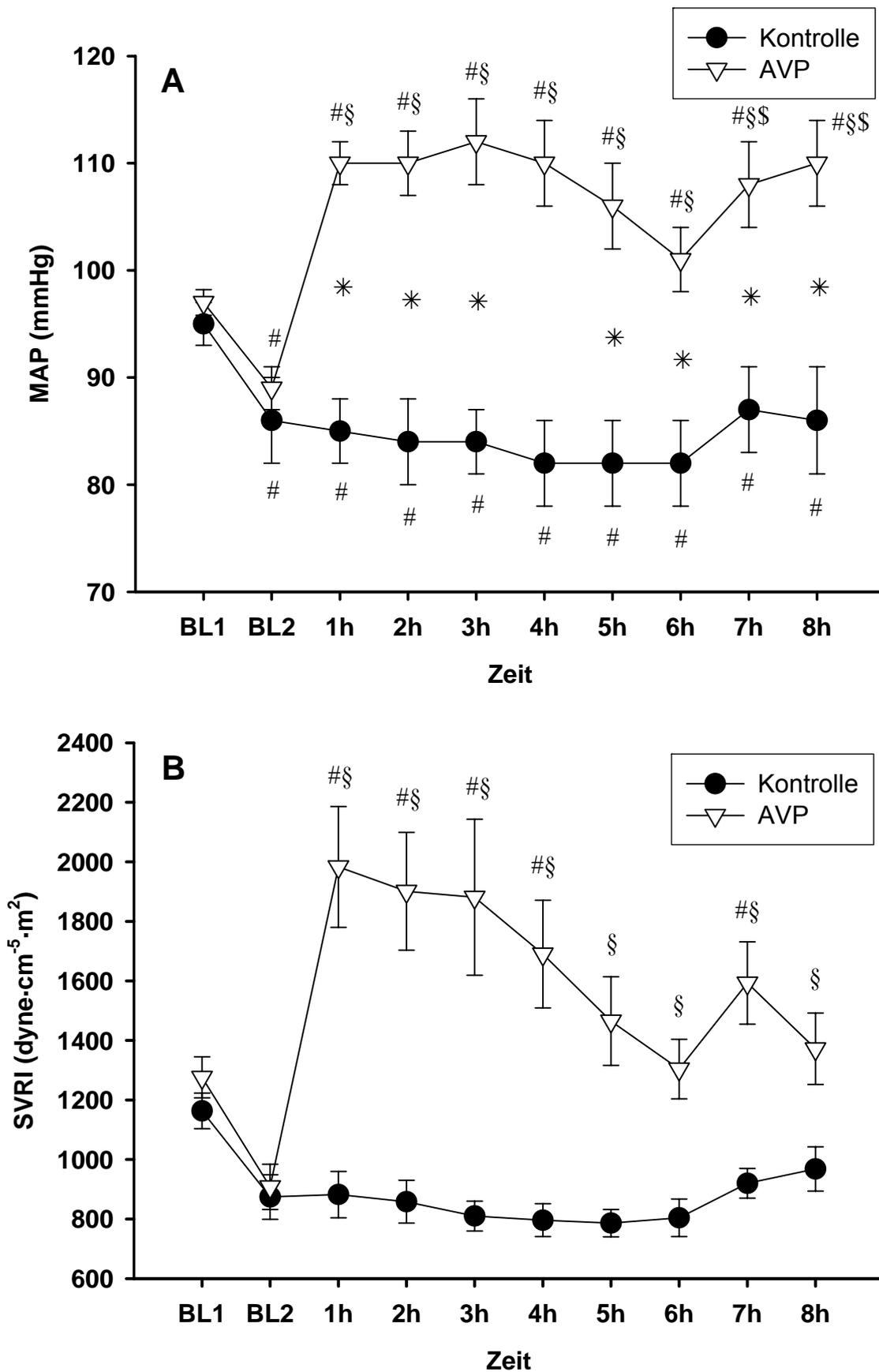
Legende: BE = Standard-Basenüberschuss, c_aHCO₃⁻ = arterieller Hydrogenkarbonatkonzentration, cK⁺ = Kaliumkonzentration, cLac = Laktatkonzentration, cNa⁺ = Natriumkonzentration, Hkt = Hämatokrit, Osmol (P) = Plasmaosmolalität, pH_a = arterieller pH-Wert, T = Körperkerntemperatur, [#]p<0,05 vs. BL1, [§]p<0,05 vs. BL2, [§]p<0,05 vs. 6 h, ^{*}p<0,05 vs. Kontrolle.

Tabelle 3.5 Parameter der Organfunktion

Parameter	Gruppe	BL 1	BL 2	6 h	8 h
Trop I [ng·ml ⁻¹]	Kontrolle	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,20 ± 0,01	0,24 ± 0,04
	AVP	0,20 ± 0,01	0,28 ± 0,06	0,43 ± 0,11 ^{#*}	0,43 ± 0,11 ^{#*}
GOT [U·l ⁻¹]	Kontrolle	250 ± 22	240 ± 20	229 ± 23	231 ± 18
	AVP	270 ± 24	276 ± 19	294 ± 22 [*]	311 ± 27 ^{§*}
GPT [U·l ⁻¹]	Kontrolle	42 ± 4	40 ± 4	37 ± 4	39 ± 3
	AVP	46 ± 4	42 ± 4	49 ± 4 [*]	52 ± 4 ^{§*}
LDH [U·l ⁻¹]	Kontrolle	498 ± 47	428 ± 33	372 ± 34	380 ± 25
	AVP	505 ± 46	491 ± 45	543 ± 52 [*]	580 ± 76 [*]
cBili [mg·dl ⁻¹]	Kontrolle	0,13 ± 0,02	0,22 ± 0,03 [#]	0,22 ± 0,04 [#]	0,21 ± 0,03 [#]
	AVP	0,13 ± 0,02	0,23 ± 0,03 [#]	0,33 ± 0,03 ^{#§*}	0,3 ± 0,03 ^{#§*}
cChol [mg·dl ⁻¹]	Kontrolle	57 ± 2	47 ± 2 [#]	44 ± 3 [#]	45 ± 3 [#]
	AVP	55 ± 4	46 ± 4 [#]	45 ± 4 [#]	46 ± 4 [#]
Lipase [U·l ⁻¹]	Kontrolle	7 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
	AVP	7 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
cKrea _s [mg·dl ⁻¹]	Kontrolle	0,67 ± 0,03	0,88 ± 0,09 [#]	0,89 ± 0,08 [#]	0,91 ± 0,09 [#]
	AVP	0,60 ± 0,05	0,84 ± 0,11 [#]	0,73 ± 0,13 [*]	0,76 ± 0,14 [*]
Urin [ml·h ⁻¹]	Kontrolle	59 ± 8	145 ± 14	99 ± 30	194 ± 46
	AVP	58 ± 7	137 ± 15	213 ± 32 ^{#*}	216 ± 32 [#]
Clearance [ml·min ⁻¹]	Kontrolle	157 ± 31	120 ± 17	115 ± 22	177 ± 50
	AVP	183 ± 17	110 ± 32	237 ± 63 [*]	178 ± 41
AVP [pg·ml ⁻¹]	Kontrolle	4,7 ± 1,2	3,8 ± 1,3	4,6 ± 1,4	5,2 ± 1,5
	AVP	4,1 ± 0,7	3,6 ± 0,9	298 ± 15 ^{#§*}	284 ± 35 ^{#§*}

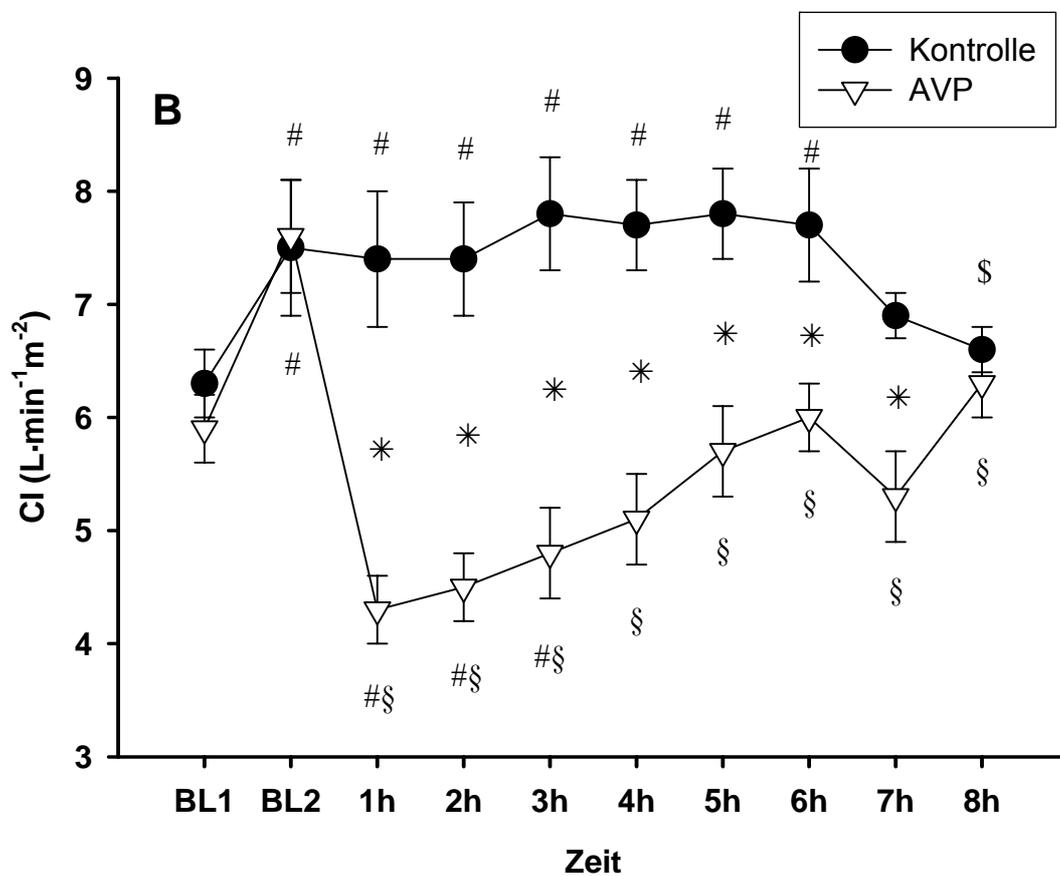
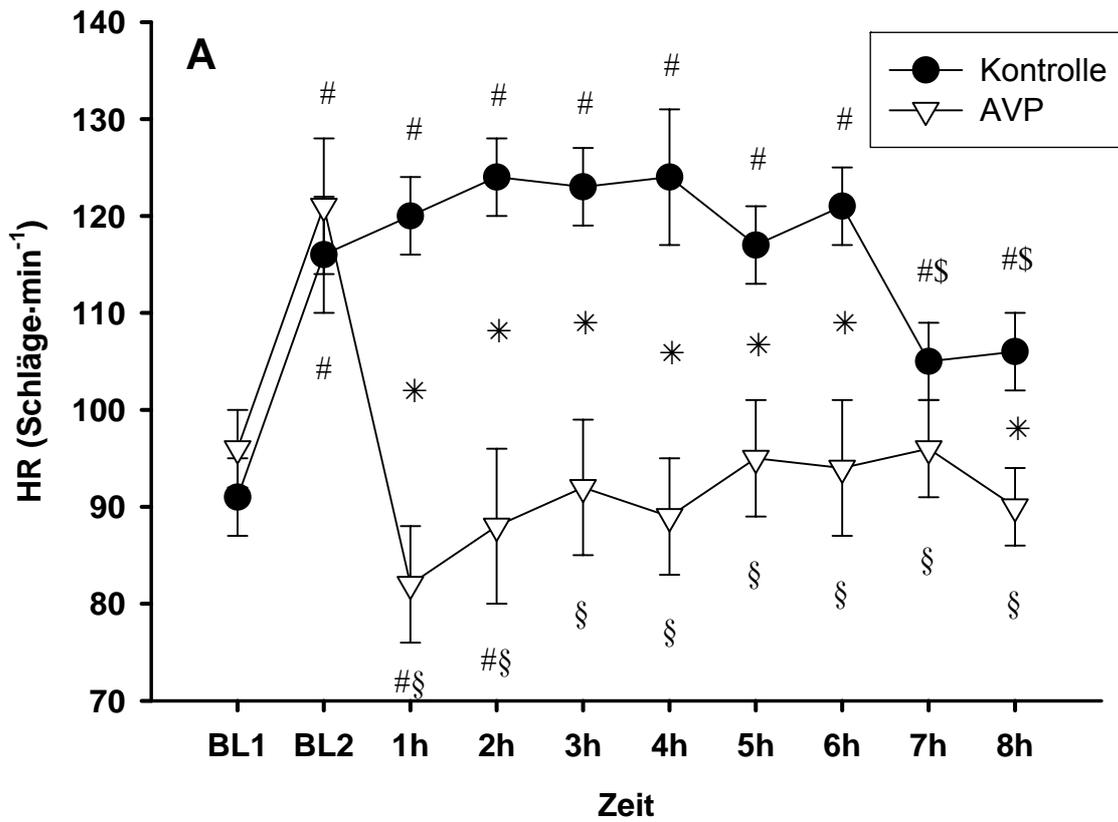
Legende: AVP = Arginin-Vasopressin-Plasmakonzentration, cBili = Bilirubin-konzentration, cChol = Cholesterinkonzentration, cKrea_s = Serumkreatinin-konzentration, Clearance = Kreatinin-Clearance, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Aktivität, LDH = Laktatdehydrogenase-Aktivität, Lipase = Lipase-Aktivität, Trop I = Troponin-I-Konzentration, Urin = Urinausscheidung, [#]p<0,05 vs. BL1, [§]p<0,05 vs. BL2, [§]p<0,05 vs. 6 h, ^{*}p<0,05 vs. Kontrolle.

Abbildung 3.1 Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes (A) und des systemvaskulären Widerstandsindex (B)



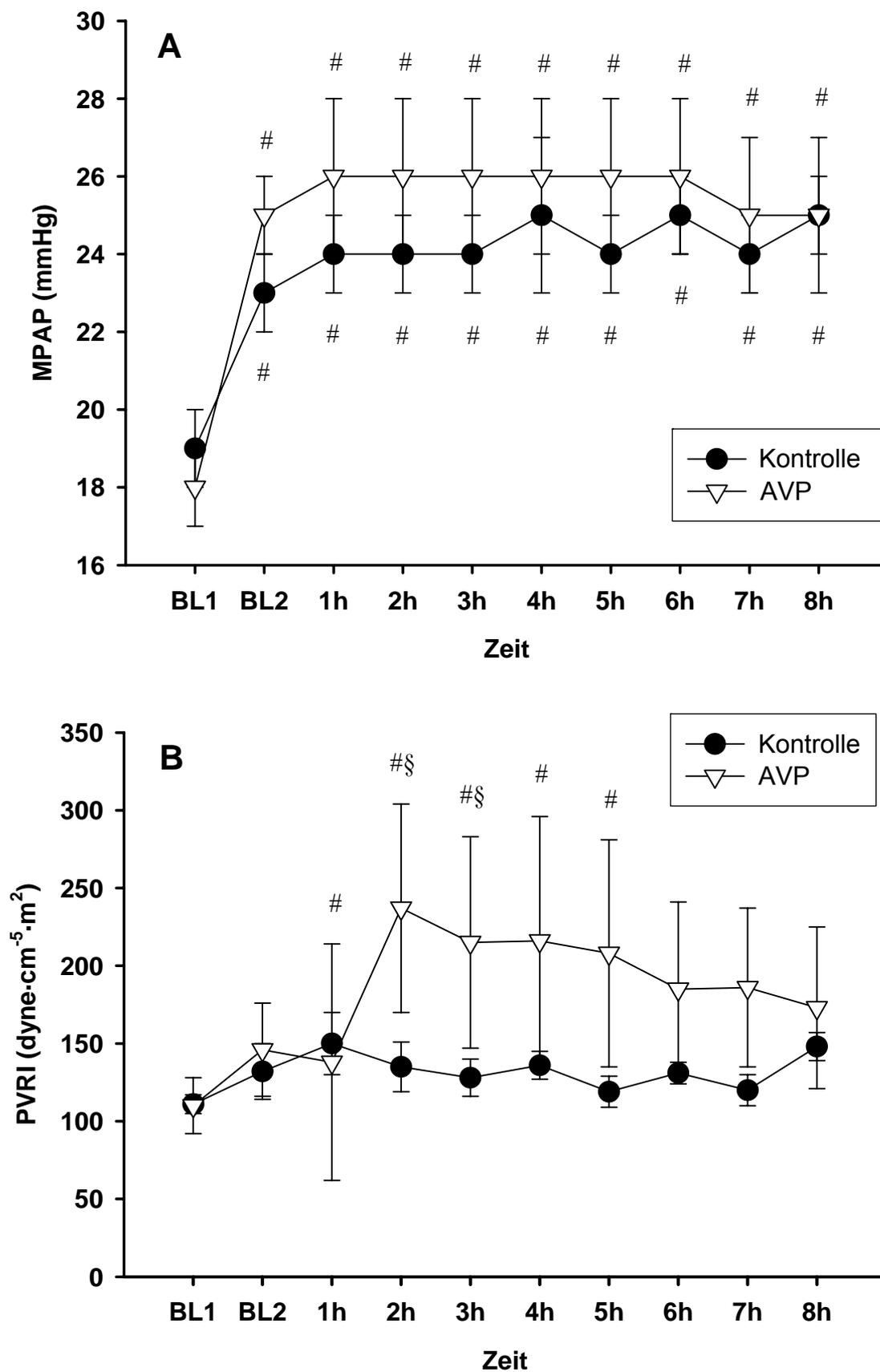
Legende: MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, SVRI = systemvaskulärer Widerstandsindex, #p < 0,05 vs. BL1, §p < 0,05 vs. BL2, \$p < 0,05 vs. 6 h, *p < 0,05 vs. Kontrolle.

Abbildung 3.2 Veränderung der Herzfrequenz (A) und des Herzindex (B)



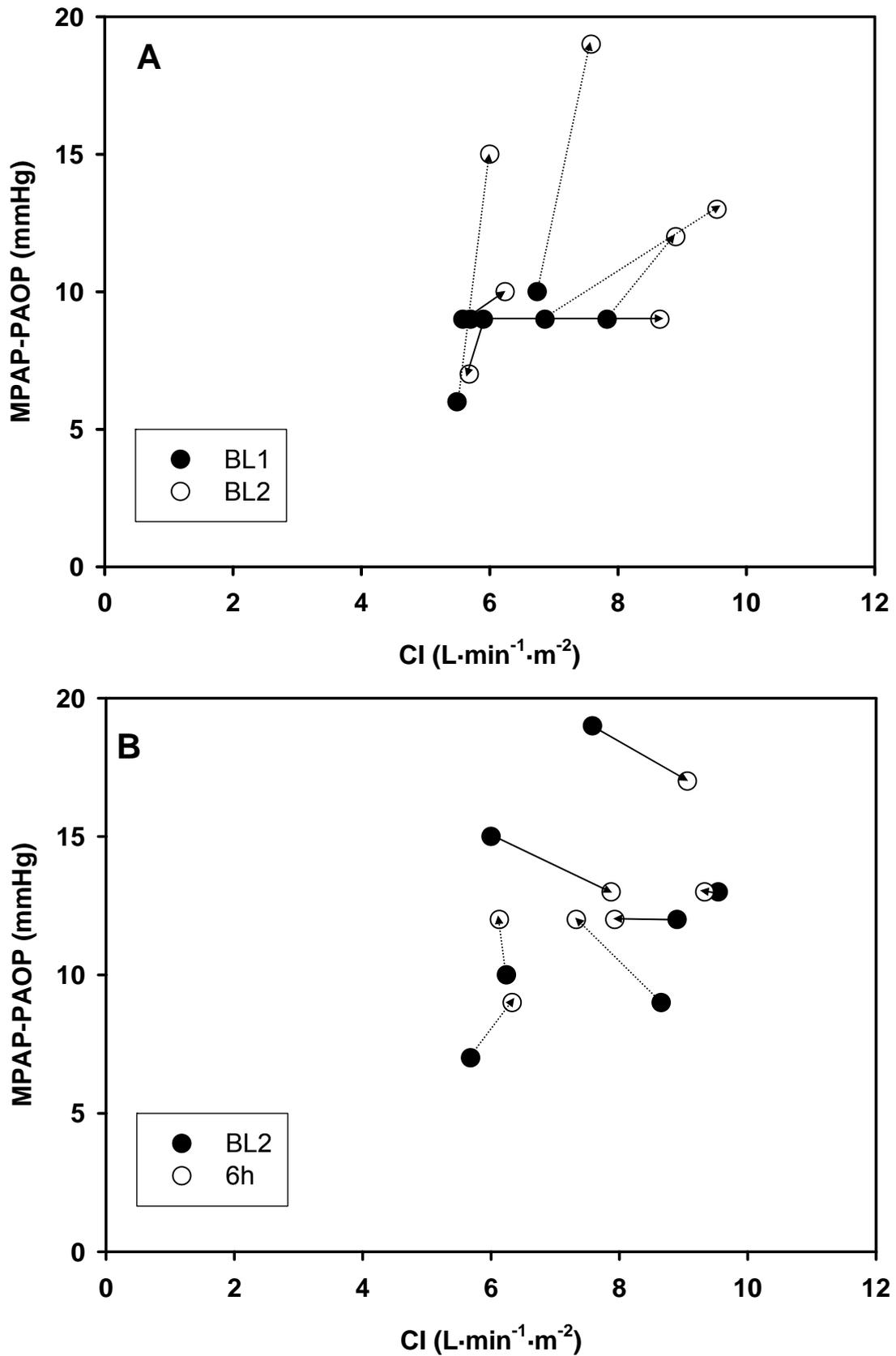
Legende: CI = Herzindex, HR = Herzfrequenz, #p < 0,05 vs. BL1, \$p < 0,05 vs. BL2, §p < 0,05 vs. 6 h, *p < 0,05 vs. Kontrolle.

Abbildung 3.3 Veränderung des mittleren pulmonalarteriellen Blutdruckes (A) und des pulmonalvaskulären Widerstandsindex (B)



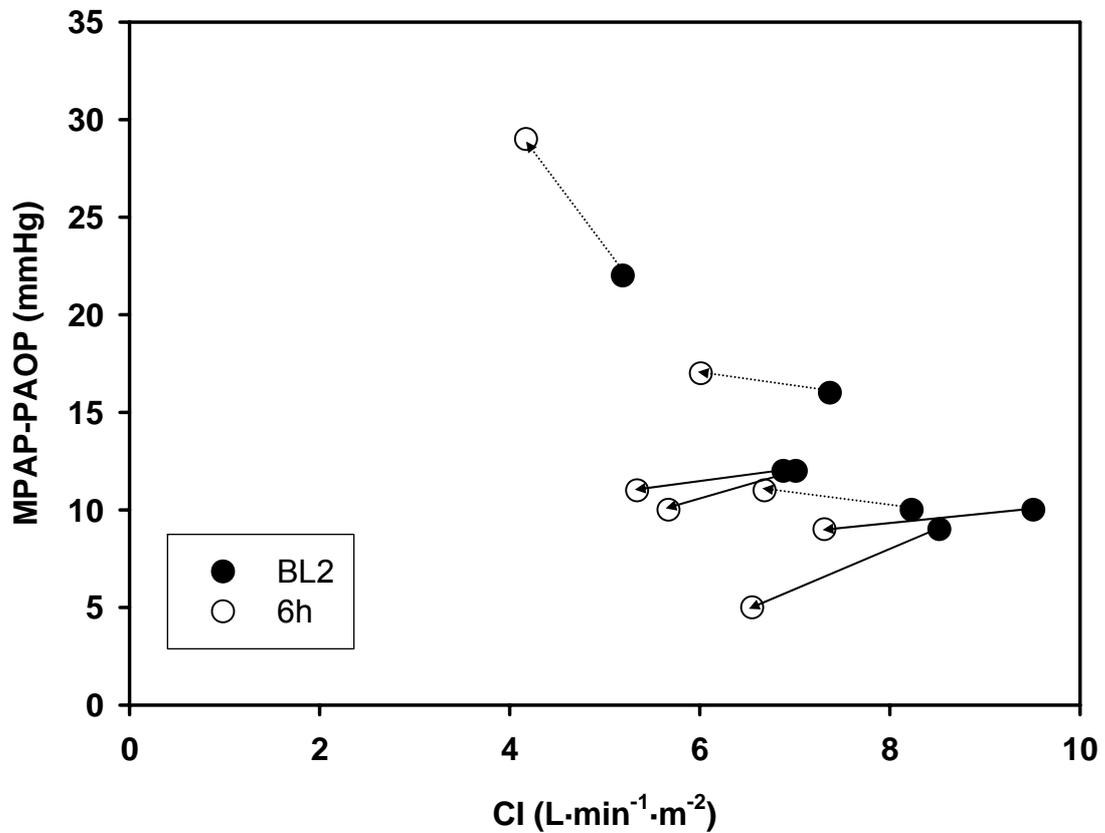
Legende: MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck, PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex, #p < 0,05 vs. BL1, §p < 0,05 vs. BL2, §p < 0,05 vs. 6 h, *p < 0,05 vs. Kontrolle.

Abbildung 3.4 CI vs. (MPAP-PAOP), BL1 vs. BL2 (A), CI vs. (MPAP-PAOP) in Kontrolltieren, BL2 vs. 6h (B)



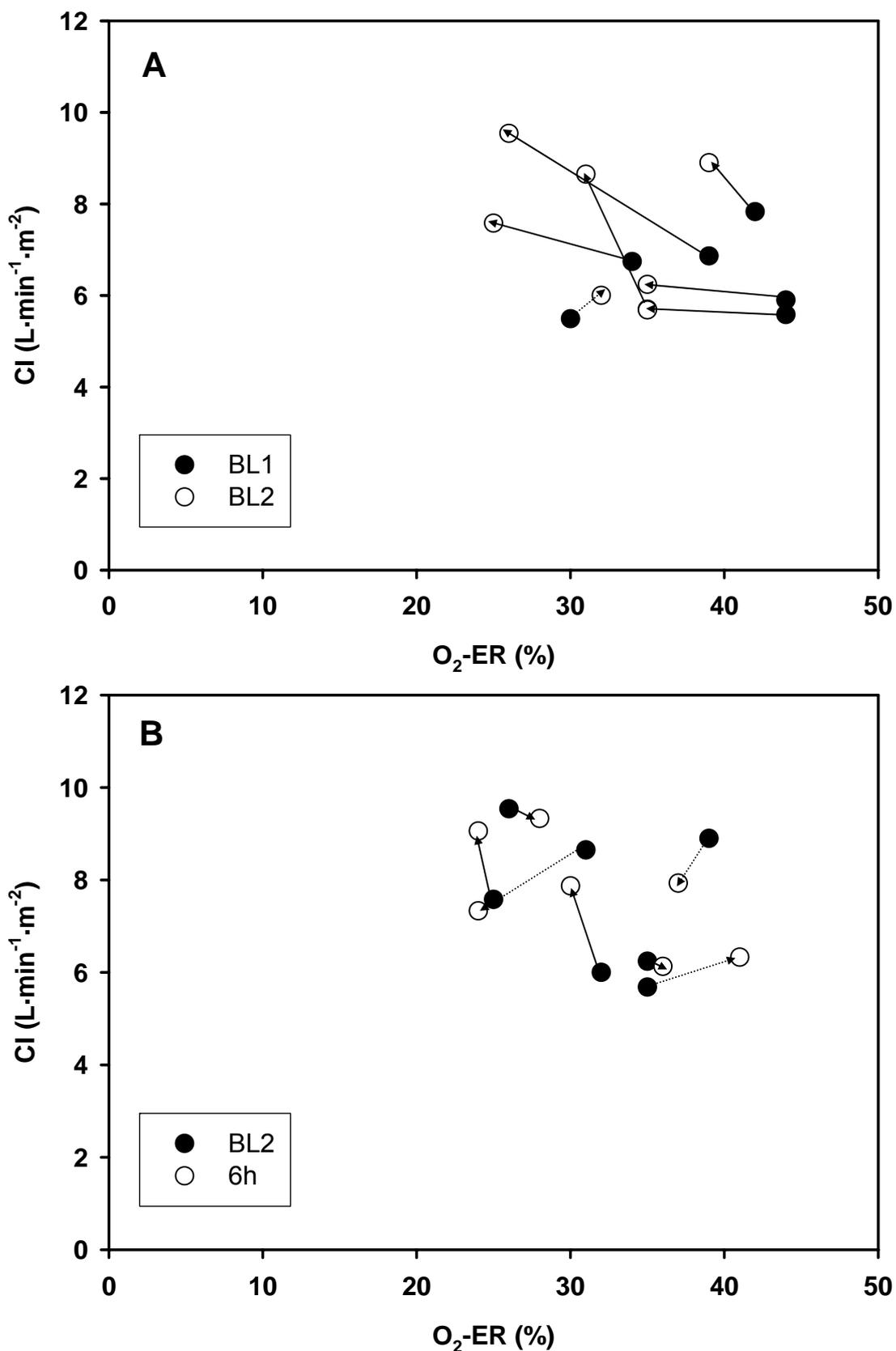
Legende: CI vs. (MPAP-PAOP) in Kontrolltieren, (A) BL1 vs. BL2, (B) BL2 vs. 6h. Die Pfeilbasis entspricht dem BL1- bzw. BL2-Wert des betreffenden Schafes, die Pfeilspitze dem BL2- bzw. 6h-Wert. Gestrichelte Pfeile weisen auf eine Vasokonstriktion hin.

Abbildung 3.5 CI vs. (MPAP-PAOP) in der AVP-Gruppe, BL2 vs. 6h



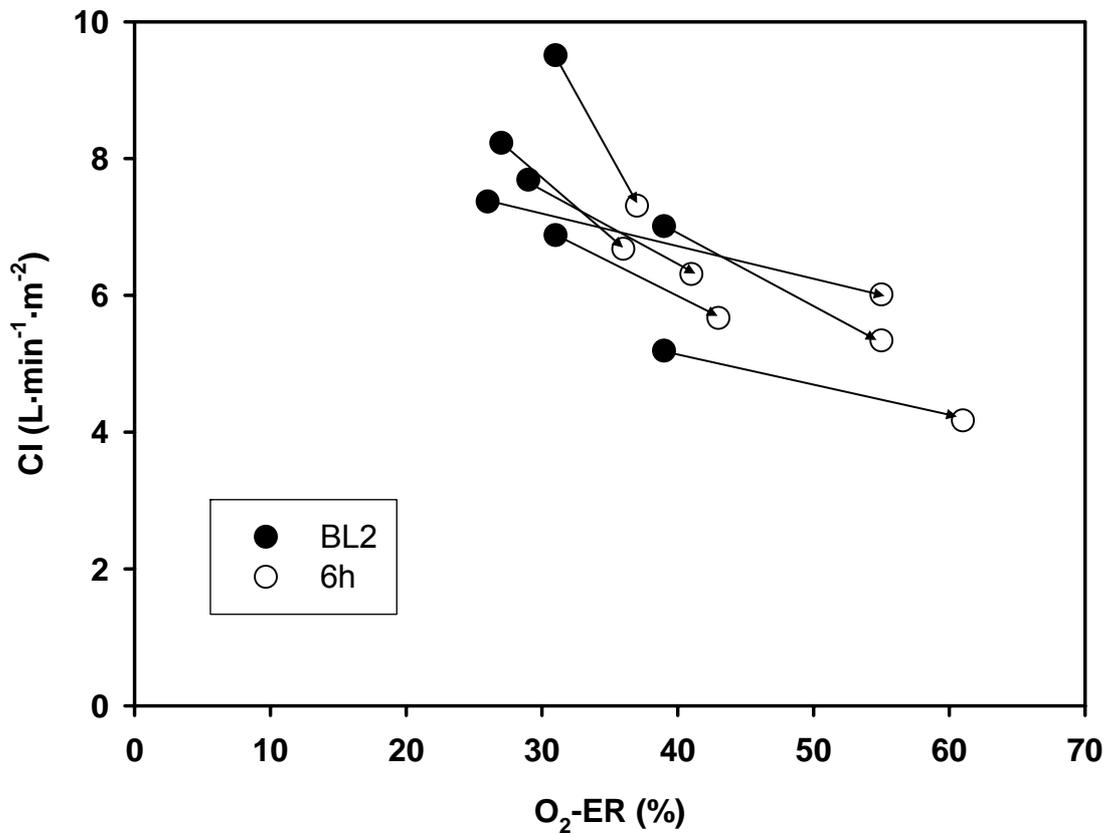
Legende: CI vs. (MPAP-PAOP) in der AVP-Gruppe, BL2 vs. 6h. Die Pfeilbasis entspricht dem BL2-Wert des betreffenden Schafes, die Pfeilspitze dem 6h-Wert. Gestrichelte Pfeile weisen auf eine Vasokonstriktion hin.

Abbildung 3.6 O₂-ER vs. CI, BL1 vs. BL2 (A), O₂-ER vs. CI in Kontrolltieren, BL2 vs. 6h (B)



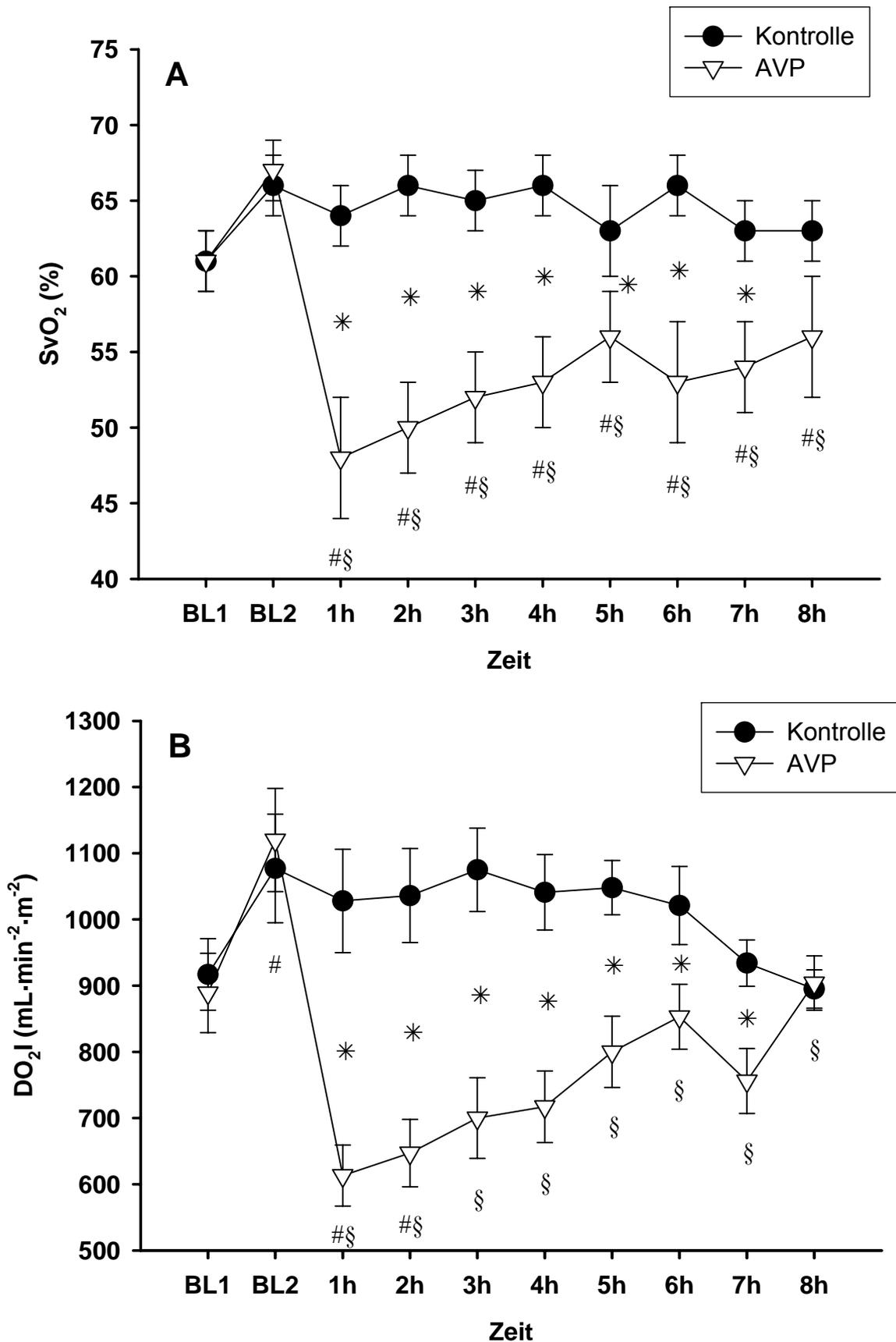
Legende: Darstellung des Herzindex (CI) gegen die Sauerstoffextraktionsrate (O₂-ER) in Kontrolltieren, (A) BL1 vs. BL2, (B) BL2 vs. 6h. Die Pfeilbasis entspricht dem BL1- bzw. BL2-Wert des betreffenden Schafes, die Pfeilspitze dem BL2- bzw. 6h-Wert. Gestrichelte Pfeile sind verdächtig auf das Vorliegen einer „Oxygen-Supply-Dependency“.

Abbildung 3.7 O₂-ER vs. CI in der AVP-Gruppe, BL2 vs. 6h



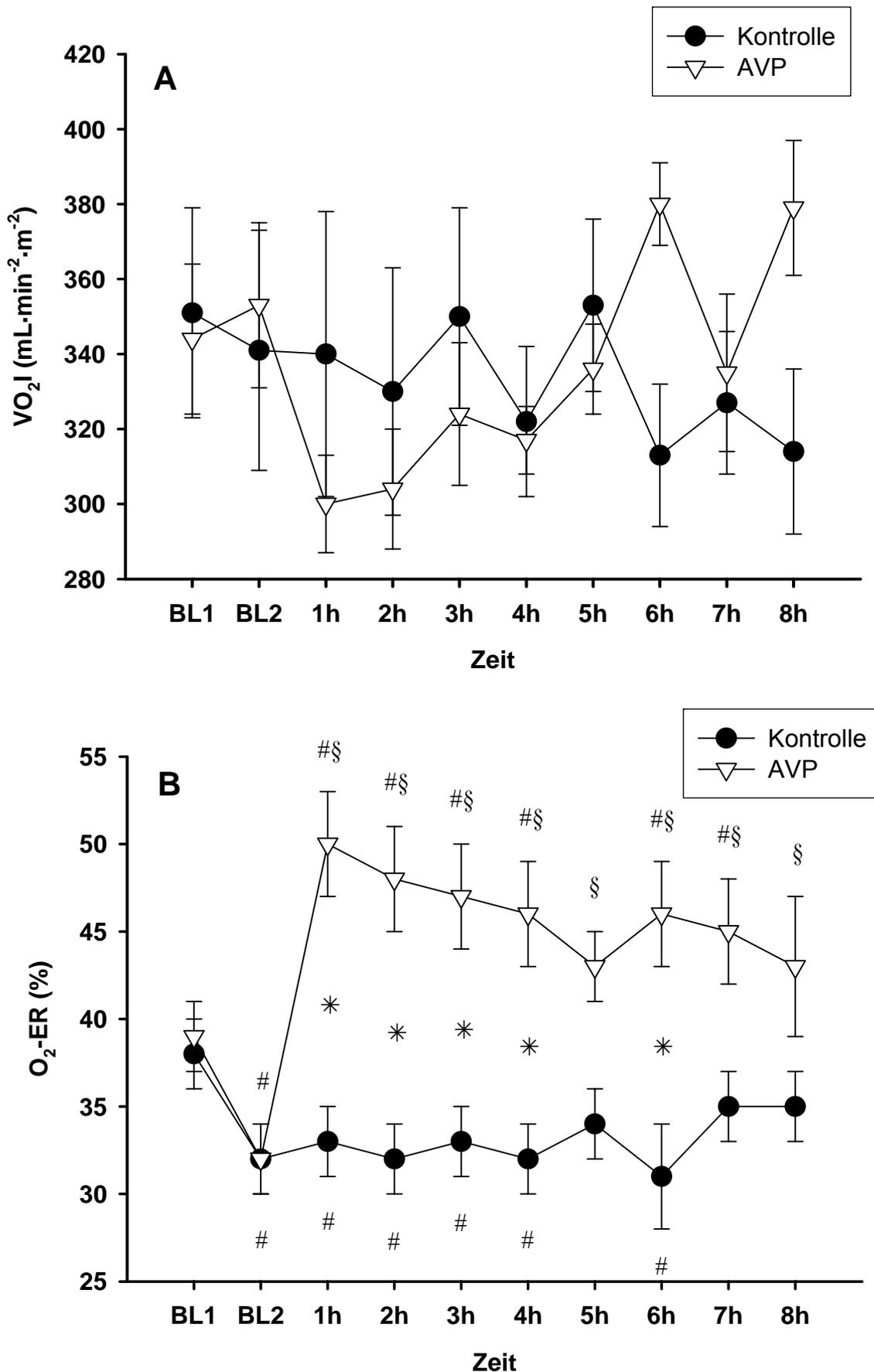
Legende: Darstellung des Herzindex (CI) gegen die Sauerstoffextraktionsrate (O₂-ER) in der AVP-Gruppe, BL2 vs. 6h. Die Pfeilbasis entspricht dem BL2-Wert des betreffenden Schafes, die Pfeilspitze dem 6h-Wert. Gestrichelte Pfeile sind verdächtig auf das Vorliegen einer „Oxygen-Supply-Dependency“.

Abbildung 3.8 Veränderung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (A) und des Sauerstoffangebotsindex (B)



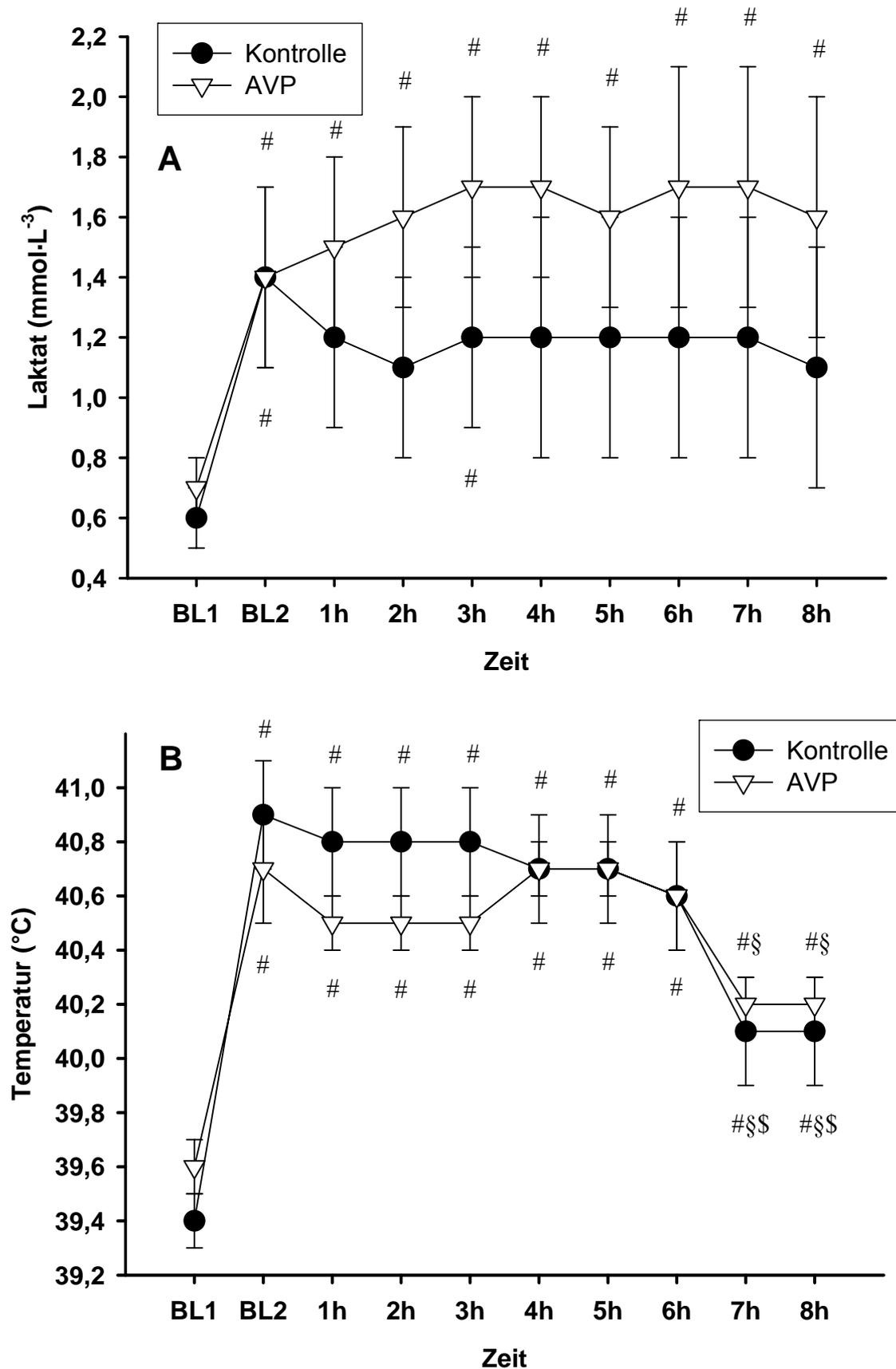
Legende: DO_2I = Sauerstoffangebotsindex, SvO_2 = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, # $p < 0,05$ vs. BL1, § $p < 0,05$ vs. BL2, § $p < 0,05$ vs. 6 h, * $p < 0,05$ vs. Kontrolle.

Abbildung 3.9 Veränderung des Sauerstoffverbrauchsindex (A) und der Sauerstoffextraktionsrate (B)



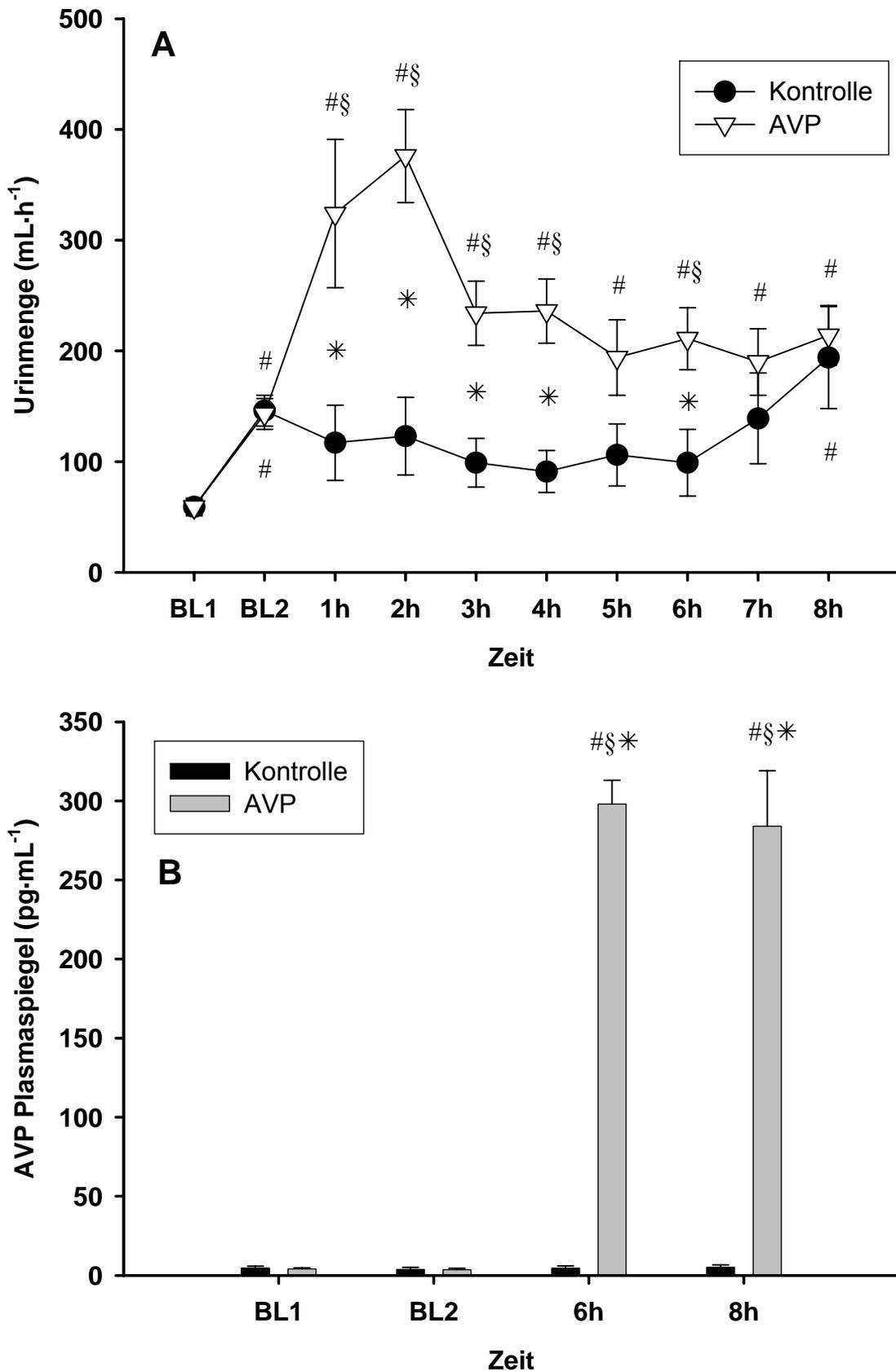
Legende: VO₂I = Sauerstoffverbrauchsindex, O₂-ER = Sauerstoffextraktionsrate, #p < 0,05 vs. BL1, §p < 0,05 vs. BL2, §p < 0,05 vs. 6 h, *p < 0,05 vs. Kontrolle.

Abbildung 3.10 Veränderung der arteriellen Laktatkonzentration (A) und der Körperkerntemperatur (B)



Legende: #p < 0,05 vs. BL1, §p < 0,05 vs. BL2, §p < 0,05 vs. 6 h, *p < 0,05 vs. Kontrolle.

Abbildung 3.11 Veränderung der Stundendiurese (A) und des Arginin-Vasopressin-Plasmaspiegels (B)



Legende: AVP = Arginin-Vasopressin, #p < 0,05 vs. BL1, §p < 0,05 vs. BL2, \$p < 0,05 vs. 6 h, *p < 0,05 vs. Kontrolle.

4 Diskussion

Im vorliegenden Experiment wurde die Modulation der Wirkung von AVP durch eine Bolusinjektion von Methylprednisolon an chronisch instrumentierten, endotoxämischen Schafen untersucht. Die Tiere wurden randomisiert zwei äquivalenten Gruppen zugeordnet, von denen die AVP-Gruppe eine kontinuierliche AVP-Infusion und die Kontrollgruppe lediglich die Trägersubstanz erhielt. Nach 6-stündiger Infusion der Studiensubstanz (AVP bzw. Placebo) wurde in beiden Gruppen ein Methylprednisolon-Bolus injiziert. Die hämodynamischen, pulmonalen und metabolischen Veränderungen im Verlauf des Versuches wurden mittels invasivem Monitoring, Blutgasanalysen und labormedizischer Untersuchung von Plasma-, Serum- und Urinproben überwacht.

Zu den wichtigsten Ergebnissen gehört die Beobachtung eines sukzessive nachlassenden AVP-Effektes innerhalb der ersten sechs Stunden. Der MAP konnte in der AVP-Gruppe durch die Methylprednisolon-Injektion auf Werte gesteigert werden, die den Messungen zu Beginn der AVP-Infusion entsprechen. Des Weiteren wurde die AVP-assoziierte Suppression des CI zumindest tendenziell antagonisiert.

Es konnte gezeigt werden, dass auch eine niedrig dosierte AVP-Infusion ($0,04 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$) bei arterieller Hypotonie in Folge systemischer Inflammation mit einem Anstieg von Parametern der hepatischen und myokardialen Gewebeschädigung einhergehen kann und möglicherweise negative Auswirkungen auf die Sepsis-assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie hat. Im Folgenden werden sowohl das verwendete Tiermodell als auch die erhobenen Ergebnisse kritisch diskutiert.

4.1 Die kontinuierliche Endotoxinämie am Schafmodell

4.1.1 Das Schaf als Versuchstier für die Sepsisforschung

Die Effekte von AVP und Methylprednidolon in der Endotoxinämie sollten nicht auf ein isoliertes Organsystem bezogen, sondern hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die systemische und pulmonale Hämodynamik und globale Stoffwechselprozesse betrachtet werden. Ein *in-vitro*-Modell kam somit für die Anfor-

derungen dieses Versuches nicht in Frage. Vielmehr wurde ein validiertes Tiermodell benötigt, dass 1.) die hämodynamischen, pulmonalen und metabolischen Veränderungen im Rahmen der systemischen Inflammation möglichst ähnlich den Verhältnissen beim Menschen widerspiegelt, 2.) die chronische Überwachung der betreffenden Parameter erlaubt und 3.) sich aus logistischen, ethischen und praktischen Gründen für diese Versuchsart anbietet. Als ein solches Modell zeichnet sich das chronisch instrumentierte Schaf aus, da es ein kontinuierliches, invasives Monitoring der systemischen und pulmonalen hämodynamischen Parameter erlaubt, das der Überwachung von Intensivpatienten sehr ähnelt [191]. Kleintiere, wie z.B. die Ratte, haben sich vor allem in Bezug auf die pulmonale Hämodynamik als nicht geeignet erwiesen, da ein vergleichbares invasives Monitoring nicht möglich ist [35,70]. Für die Verwendung des Schafes anstelle anderer Großtiere sprachen auch die internationale Verwendung dieser Spezies für die experimentelle Sepsisforschung [183,190,191], die ausgiebigen Erfahrungen der *Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der WWU Münster* mit diesem Tiermodell, die unkomplizierte logistische Verfügbarkeit der Tiere, die ethische Vertretbarkeit des Versuchs bei dieser Spezies und das ruhige Verhalten der Tiere während des Versuchs und der zugehörigen Messungen.

4.1.2 Eignung der kontinuierlichen Endotoxinämie als Sepsismodell

Die Sepsis ist klinisch definiert als systemische Entzündungsantwort auf einen infektiösen Fokus (s. Kap. 1.1.1.1) [6]. Im vorliegenden Versuch wurde zur Initiierung der inflammatorischen Reaktion kein infektiöses Agens, sondern das hochgereinigte Endotoxin des Bakteriums *Salmonella typhosa* verwendet. Insofern litten die Versuchstiere nicht im eigentlichen Sinne an einer Sepsis, sondern vielmehr an einem SIRS. Andererseits ist die Anwesenheit lebender Bakterien im zirkulierenden Blut (Bakteriämie) *per se* kein Kriterium zur Diagnosefindung der Sepsis [6], da die klinischen Reaktionen septischer Patienten häufig lediglich durch Übertritt avitaler, pro-inflammatorischer

Substanzen von einem umschriebenen infektiösen Fokus in die systemische Zirkulation verursacht werden [31,151].

Es existiert eine Reihe von Vorteilen der kontinuierlichen, intravenösen Endotoxinämie gegenüber der experimentellen Sepsis mit infektiösen Agentien: Zum einen ist das LPS im Gegensatz zu lebenden Bakterienstämmen exakt dosierbar und somit besser kontrollierbar [70]. Dieser Punkt ist insbesondere von Bedeutung, wenn – wie im vorliegenden Versuch – vor allem ein konstantes Krankheitsstadium und weniger ein Fortschreiten der Erkrankung gewünscht ist. Zweitens sind die Methoden der experimentellen Sepsis mit infektiösen Agentien regelmäßig mit komplizierteren Versuchsabläufen assoziiert. So führt bspw. die Infusion von lebenden *Pseudomonas aeruginosa*-, *Staphylococcus aureus*- oder *Escherichia coli*-Stämmen zu einer hohen Frühsterblichkeit [147]. Zudem zeigten sich keine Unterschiede in der hämodynamischen Antwort von Schafen auf die Infusion von LPS bzw. lebenden *Pseudomonas-aeruginosa*-Kulturen [34]. Die Methode der „cecal ligation and puncture“ (CLP) ist durch den peritonealen Eingriff ebenfalls mit einem erheblich größeren Versuchsaufwand sowie einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet [70]. Drittens konnte an gesunden, freiwilligen Probanden gezeigt werden, dass die Reaktionen auf die intravenöse Infusion von Endotoxin weitgehend den klinischen Befunden bei Patienten in der Frühphase einer septischen Erkrankung entsprechen [125,182]. Die zur Induktion dieser Reaktionen benötigten Dosierungen bei Mensch und Schaf sind vergleichbar [182,190].

Sollen zusätzlich Aussagen bezüglich der Mortalität der Versuchstiere getroffen werden (was im vorliegenden Versuch nicht der Fall war), ist ein Modell zu bevorzugen, dessen Pathophysiologie möglichst exakt der septischer Patienten entspricht. Für eine Betrachtung hämodynamischer Veränderungen und globaler Betrachtungen des Sauerstofftransports und der Organfunktion stellt die kontinuierliche Endotoxin-Infusion am chronisch instrumentierten Schaf jedoch ein validiertes, standardisierbares Versuchsmodell dar, das in vielen Eigenschaften der experimentellen Sepsis mit infektiösen Agentien überlegen ist.

4.1.3 Reaktionen der Versuchstiere auf die Endotoxin-Infusion

4.1.3.1 Systemische Hämodynamik

Sechszehn Stunden (BL2) nach Beginn der kontinuierlichen LPS-Infusion zeigten alle Versuchstiere eine hypotensive-hyperdynamische Zirkulation mit gesteigertem CI und HR sowie erniedrigtem SVRI und MAP. Diese Veränderungen der systemischen Hämodynamik spiegeln die typischen klinischen Befunde in der Frühphase der Sepsis beim Menschen wider [148]. Voraussetzung für diese hyperdynamische Kreislaufsituation ist allerdings eine ausreichende Volumensubstitution, da sich ohne diese sowohl beim Menschen als auch im Tiermodell eine hypodynamische Zirkulation mit erniedrigtem CI einstellt [13,148]. Diese ist zwar ebenfalls durch eine Tachykardie gekennzeichnet, weist allerdings einen erniedrigten SVI auf. Der SVRI ist in diesem Zusammenhang häufig initial gesteigert und fällt im weiteren Verlauf ab [211].

Die hyperdynamische Zirkulation der Versuchstiere war zusätzlich durch eine Erniedrigung des LVSWI gekennzeichnet. Dieser Befund wird regelmäßig bei Patienten im Frühstadium des septischen Schocks erhoben. In diesem Zusammenhang konnten Ellrodt und Kollegen bei 35 Patienten im septischen Schock in 94% der Fälle eine Erniedrigung dieses Parameters nachweisen [60]. Diese erklärt sich pathophysiologisch durch die Abnahme des MAP bei konstantem SVI, da der LVSWI als Produkt dieser beiden Variablen definiert ist (s. Tab. 2.3). Die Reduktion des LVSWI in der Sepsis bzw. Endotoxinämie deutet auf eine funktionelle Schädigung des Herzmuskels hin, ein Krankheitsbild, das auch als „septische Kardiomyopathie“ bezeichnet wird [60,156].

Alterationen der kardialen Performance, die die septische Kardiomyopathie charakterisieren, sind bei nahezu allen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nachweisbar [60,156]. Frühere Ansichten gingen dabei von Unterschieden in der Pathophysiologie des rechten und linken Ventrikels in der Sepsis aus. Als Argumente wurden Perfusionsunterschiede und die erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels angeführt [176]. Heute deuten jedoch zahlreiche Anhaltspunkte auf eine parallele Entstehung einer rechts- und linksventrikulären Kardiomyopathie hin [111].

Das Myokard zeigt schon im Initialstadium der Sepsis eine verminderte Kontraktilität. Um trotz dieser negativen Inotropie ein ausreichendes Schlagvolumen auswerfen zu können, kommt es zu einer kompensatorischen Dilatation beider Ventrikel. Funktionell äußert sich dies in einer Zunahme des enddiastolischen und endsystolischen Volumens bei verminderter Ejektionsfraktion (EF) [156].

Zur Aufrechterhaltung des erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Volumens bedarf es eines höheren enddiastolischen Drucks als bei nicht-septischen Vergleichspatienten. Dies ist der Ausdruck einer verminderten linksmyokardialen Compliance (dV/dp) [100,106]. Das Schlagvolumen ist nahezu unverändert oder sogar gesteigert, während der LVSWI, das Produkt aus SVI und MAP, oft stark erniedrigt ist [60,156].

Eine bereits vorbestehende Kardiomyopathie verhindert eine adäquate Steigerung des CI und geht mit einer erhöhten Letalität einher. Ist eine Erhöhung des CI pharmakologisch induzierbar, impliziert dies eine günstigere Prognose [44].

Über die Ursache der septischen Kardiomyopathie gibt es zwei Theorien:

Die erste legt eine kardiale Organdysfunktion mit globaler myokardialer Hypoperfusion zugrunde, während die zweite von der Existenz einer bisher nicht isolierten Substanz, dem „*myocardial depressant factor*“ (MDF), ausgeht [111]. Cunnion et al. konnten nachweisen, dass das Myokard in der Sepsis im Vergleich zu Gesunden normal bis supranormal perfundiert wird [52], wodurch die Theorie des MDF in den Vordergrund rückte. Einen einzigen, isolierbaren MDF gibt es jedoch nach heutiger Ansicht nicht [28,111]. Es wurde jedoch für eine Reihe von Substanzen, wie z.B. $TNF-\alpha$ und $IL-1\beta$, gezeigt, dass sie einzeln und in Kombination zu ähnlichen Veränderungen der Myokardkontraktilität wie in der Sepsis führen [111]. $TNF-\alpha$ und $IL-1\beta$ induzieren eine frühe und eine späte Komponente der myokardialen Dysfunktion. Die frühe Komponente beinhaltet eine Beeinträchtigung der β_1 -Adrenozeptor-Signaltransduktion auf G-Protein-Ebene und eine verstärkte NO-Freisetzung durch die eNOS [82,111]. NO ist unter physiologischen Bedingungen mitverantwortlich für die diastolische Relaxation der Kardiomyozyten [82,150]. In der Sepsis hemmt die gesteigerte lokale NO-Konzentration jedoch die myokardiale Kontraktilität durch

Verminderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration [111]. Die späte Komponente der myokardialen Dysfunktion beruht auf einer Induktion der iNOS [111]. Zusätzlich kommt es im Rahmen der septischen Kardiomyopathie offenbar zu einer Ca^{2+} -Desensitivierung, die durch sogenannte „*calcium sensitizer*“ (z.B. Levosimendan) antagonisierbar ist [133].

Bei überlebenden Patienten bildet sich die septische Kardiomyopathie innerhalb von 7-10 Tagen zurück [146].

Die im vorliegenden Versuch nachgewiesene massive Vasodilatation ist höchstwahrscheinlich ein Resultat der erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit von K_{ATP} -Kanälen sowie einer gesteigerten Synthese von NO durch iNOS und nNOS [115] (s. Kap. 1.1.3.5). Die Therapie der resultierenden arteriellen Hypotonie wird durch das Versagen der endothelialen Barrierefunktion (s. 1.1.3.4) sowie die verminderte Wirksamkeit konventioneller Vasopressoren erschwert. Die Pathophysiologie der eingeschränkten Effektivität dieser Substanzen ist eng mit der Entstehung der Vasodilatation selbst verknüpft:

Sämtliche Vasopressoren bewirken letztendlich über eine Steigerung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration eine vermehrte Myosin-Aktin-Wechselwirkung, die zu einer Kontraktion von Gefäßmuskelzellen und somit zu einer Zunahme des Vasotonus führt (s. 1.1.3.4.4) [115]. In der Sepsis ist dieser Funktionskreis an verschiedenen Stellen beeinträchtigt. Das Resultat ist eine stark verminderte Wirksamkeit diverser Vasopressoren wie Noradrenalin, Angiotensin II und Endothelin [45,90,187].

Damit eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzelle zustande kommen kann, müssen Ca^{2+} -Ionen durch spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle ($\text{Ca}^{2+}_{\text{vg}}$ -Kanäle) von extrazellulär nach intrazellulär gelangen. Durch die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle ist die glatte Muskelzelle in der Sepsis aufgrund des K^{+} -Ausstroms jedoch hyperpolarisiert, weshalb die Offenwahrscheinlichkeit der $\text{Ca}^{2+}_{\text{vg}}$ -Kanäle drastisch abnimmt [99]. Die Vasopressor-Wirkung ist also bereits auf Ebene der Ca^{2+} -Konzentration eingeschränkt.

NO führt zu einer Aktivierung der MLCP und somit zu einer Verhinderung der Myosin-Aktin-Wechselwirkung [115]. Da diese jedoch Voraussetzung für jegliche Gefäßmuskelkontraktion ist, wird durch diesen NO-Effekt auch die

Vasopressor-Wirkung eingeschränkt. Des Weiteren sorgt die NO-induzierte Öffnung von K_{Ca} -Kanälen dafür, dass es bei jedem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zu einem unverhältnismäßig hohen K^+ -Ausstrom kommt [115]. Folge ist eine Hyperpolarisation und somit eine erniedrigte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration. Ein weiterer Erklärungsansatz für die Katecholamin-Hyposensitivität der septischen Vasodilatation ist möglicherweise eine Downregulation von α_1 -Adrenozeptoren [115].

4.1.3.2 Pulmonale Hämodynamik

Innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der kontinuierlichen LPS-Infusion entwickelte sich bei allen Versuchstieren eine pulmonalarterielle Hypertonie, die ihr Maximum nach 1-2 Stunden erreichte (MPAP-Anstieg bis 60 mmHg). Im weiteren Verlauf der Endotoxinämie stabilisierte sich der MPAP für den Rest des Versuches auf supranormale Plateauwerte von 23 ± 1 mmHg zum zur BL2 (s. Abb. 3.5). Ein gesteigerter pulmonaler Vasotonus, der mit einem PVRI-Anstieg assoziiert ist, ist ein sehr häufiger Befund sowohl während experimenteller Endotoxinämie als auch bei Patienten mit Sepsis [106,168]. Dies führt zur Rechtsherzbelastung, die in Kombination mit einer septischen Kardiomyopathie zum Rechtsherzversagen führen kann.

Ein gesteigerter MPAP kann sowohl ein Resultat der hyperdynamen Zirkulation mit gesteigertem CI als auch ein Phänomen einer pulmonalen Vasokonstriktion mit Anstieg des PVRI sein. Zwar suggeriert der tendenziell gesteigerte PVRI (als errechnetes Maß des pulmonalen Gefäßwiderstandes) eine pulmonale Vasokonstriktion, ist jedoch kein hinreichender Beweis für selbige. Die graphische Auftragung des transpulmonalen Druckgradienten (MPAP – PCWP) gegen den CI stellt eine valide Methode zur Beurteilung des pulmonalen Gefäßwiderstandes dar [137] und ergab für fünf der sieben Kontrolltiere eine pulmonale Vasokonstriktion (s. Abb 3.7).

Die bei sämtlichen Tieren aufgetretene charakteristische zweizeitige Veränderung der pulmonalen Hämodynamik mit initialen Spitzenwerten und stabiler Plateauphase ist in nahezu identischer Ausprägung bereits an wachen Schafen unter Endotoxin-Infusion vorbeschrieben worden [37,63]. Der initiale

Anstieg des MPAP findet zeitgleich mit einer massiven Freisetzung von TXA_2 sowie Thromboxan B_2 (TXB_2) und 6-Keto-Prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ (6-KPGF $_{1\alpha}$) im Lungengewebe statt [38,213]. Diese Mediatoren scheinen hauptsächlich für die Frühreaktion der Widerstandserhöhung in der pulmonalen Strombahn verantwortlich zu sein, da diese durch nicht-selektive Inhibitoren der COX-Isoenzyme mitigiert werden kann [38].

Während die o.g. Produkte der COX für die stabile Plateauphase der pulmonalarteriellen Hypertonie höchstwahrscheinlich keine zentrale Bedeutung haben, scheinen erhöhte lokoregionale Endothelin-1-Konzentrationen und die intrapulmonale Aggregation neutrophiler Granulozyten, welche Metaboliten des Lipoxygenase-Stoffwechsels und freie Radikale freisetzen, pathogenetisch essentiell für diese Spätreaktion zu sein [38,179].

4.1.3.3 Globaler Sauerstofftransport

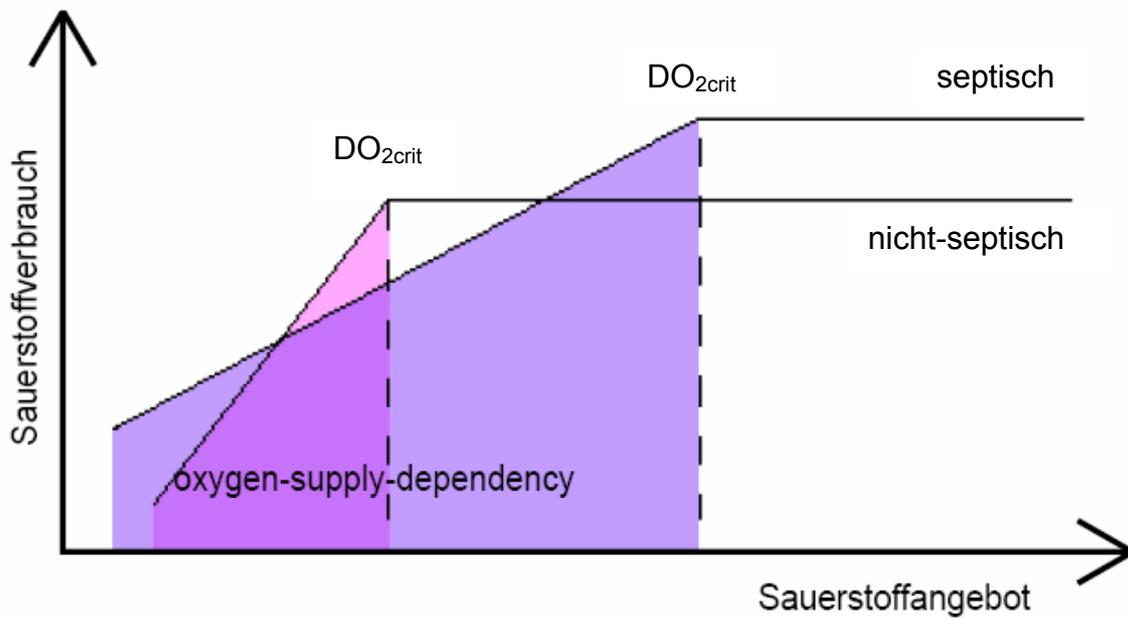
Parallel zur Steigerung des CI kam es im vorliegenden Versuch zum Anstieg des DO_2I bei reduzierter $\text{O}_2\text{-ER}$, so dass ein konstanter VO_2I resultierte. Auch die S_vO_2 stieg tendenziell an (61% BL1 vs. 66% BL2). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren experimentellen Untersuchungen am Schafmodell [214,215] und klinischen Erfahrungen mit septischen Patienten [108,134]. So kommt es im Rahmen der Frühreaktionen der hyperdynamen Sepsis regelmäßig zu einer – dem Anstieg des CI proportionalen – Steigerung des DO_2I ; es sei denn, es stellen sich parallel zur hyperdynamen Zirkulation eine respiratorische Insuffizienz mit Reduktion von $p_a\text{O}_2$ und S_aO_2 (z.B. bei Koinzidenz eines ARDS) oder eine Erniedrigung der ctHb (z.B. im Rahmen einer Blutung oder massiver Hämodilution) ein. Beides war bei den Versuchstieren nicht der Fall.

Die inflammatorische Stoffwechsellage im Rahmen von Sepsis bzw. Endotoxinämie kann mit einer Steigerung des VO_2I einhergehen. Diese ist u. a. durch hohe endogene (und häufig auch exogene) Katecholaminkonzentrationen begründet, die zu einer Induktion der $3\text{Na}^+-2\text{K}^+\text{-ATPase}$, der aeroben Glykolyse sowie anderer energieverbrauchender Stoffwechselvorgänge und somit zu einer Steigerung der oxidativen Phosphorylierung führen [100]. Des Weiteren

reagieren erhöhte Konzentrationen freier Radikale (RNS, ROS) mit in Blut und Gewebe gelösten O₂-Molekülen und führen zu einer zusätzlichen Steigerung des VO₂I [28,44]. Andererseits ist der septische Organismus häufig durch eine verminderte Fähigkeit zur Sauerstoffextraktion gekennzeichnet, was trotz gesteigertem DO₂I sogar zu einer Reduktion des aeroben Zellstoffwechsels führen kann. Die Unfähigkeit der einzelnen Zelle, den ihr angebotenen Sauerstoff adäquat zu verstoffwechseln wird auch als „zytopathische Hypoxie“ bezeichnet [65]. Der VO₂I ist somit bei der systemischen Inflammation als variabel zu betrachten und kann sowohl erniedrigt, konstant als auch gesteigert sein. Ein isolierter Status der Parameter des globalen Sauerstofftransports erlaubt per se keine Aussage bezüglich der Prognose septischer Patienten [44]. Ob der im vorliegenden Versuch ermittelte VO₂I tatsächlich dem eigentlichen „O₂-Bedarf“ der Versuchstiere entspricht, ist nicht eindeutig zu beantworten. Beim gesunden Patienten ist der VO₂I unabhängig vom DO₂I. Bei einer Reduktion des letzteren wird die O₂-ER gesteigert und somit der VO₂I konstant gehalten. Da die O₂-ER nur innerhalb gewisser Grenzen gesteigert werden kann, nimmt man ein kritisches Sauerstoffangebot (DO_{2crit}) an, unterhalb dessen der VO₂I vom DO₂I abhängig ist („*Oxygen-Supply-Dependency*“) [28]. In der Sepsis ist das DO_{2crit} typischerweise erhöht, da die O₂-ER nicht in dem Maße gesteigert werden kann, wie es beim gesunden Organismus möglich ist (siehe Abbildung 4.1). Untersuchungen an nicht-septischen Patienten haben körpergewichtsbezogene DO_{2crit}-Werte von 6-8 ml O₂·kg⁻¹·min⁻¹ ermittelt [109]. Bei septischen Patienten hingegen wurde von sehr viel höheren Werten berichtet (DO_{2crit} ≈ 15 ml O₂·kg⁻¹·min⁻¹) [194]. Dies erklärt, dass sich selbst bei supranormalem DO₂ in der Sepsis häufig eine „*Oxygen-Supply-Dependency*“ nachweisen lässt. Diese Tatsache veranlasst zu der Vermutung, dass der Organismus durch die Steigerung des VO₂ versucht, eine „Sauerstoffschuld“ auszugleichen. Da jedoch Untersuchungen, die zur Berechnung des VO₂ die indirekte Kalorimetrie verwendeten, diese Zusammenhänge nicht nachweisen konnten [200], muss man einräumen, dass die Zunahme des DO_{2crit} in der Sepsis bis heute nicht zweifelsfrei bewiesen ist. Ein niedriger VO₂ sollte jedoch,

insbesondere bei septischen Patienten, als ein Warnsignal einer potenziellen VO_2/DO_2 -Abhängigkeit betrachtet werden.

Abbildung 4.1 Lineare Auftragung des Sauerstoffverbrauchs gegen das Sauerstoffangebot



Legende: Bei septischen Patienten besteht schon bei viel höheren DO_2 -Werten eine pathologische Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) vom -angebot (DO_2). Man bezeichnet diesen Schwellenwert als „kritisches Sauerstoffangebot“ (DO_{2crit}) (modifiziert nach [28]).

Die hohen DO_2 -Werte in der BL2-Messung der vorliegenden Untersuchung ($26,6 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) lassen das Vorliegen einer „Oxygen-Supply-Dependency“ zu diesem Zeitpunkt unwahrscheinlich erscheinen. Auch die graphische Evaluation der CI/O_2 -ER-Quotienten nach Silance und Vincent [177,204] (s. Abb. 3.14) geben keinen Hinweis auf eine VO_2/DO_2 -Abhängigkeit. Demgegenüber ist es jedoch möglich, dass die Eröffnung anatomischer Shunts zu einer Maldistribution des Blutes und somit auch des Sauerstoffs geführt hat [97]. Damit vereinbar ist eine Koexistenz von hyperperfundierten Arealen mit ausreichender Sauerstoffversorgung und demgegenüber hypoperfundierten Gewebereichen, in denen das lokale DO_2 nicht den regionalen Sauerstoffbedarf deckt. Indizien für diese These sind die Reduktion von S_vO_2

und O₂-ER bei gesteigerten Laktatspiegeln. Letztere können Ausdruck einer regionalen Minderperfusion Hypoxie-empfindlicher Gewebe (z.B. Darmmukosa) sein [204]. Es gibt jedoch eine Reihe von physiologischen und pathophysiologischen Theorien, die eine gesteigerte Laktatkonzentration in Abwesenheit von Hypoperfusion und Ischämie erklären können, so dass einige Autoren Laktat für einen unzuverlässigen Marker der Gewebhypoxie halten [100]. Insbesondere werden hier die Mechanismen der zytopathischen Hypoxie angesprochen, die Ausdruck einer Störung der Verwertung des Sauerstoffs auf zellulärer Ebene ist [65]:

Die Reduktion des O₂-Moleküls im Mitochondrium dient letztlich der Bereitstellung von ATP, dem zentralen zellulären Energieträger. Die Stoffwechselwege der ATP-Synthese sind in der Sepsis jedoch zum Teil blockiert. So hemmen TNF- α und IL-1 β beispielsweise die Aktivität der Komplexe I + II der mitochondrialen Atmungskette (NADH:Ubichinon-Oxidoreduktase und Succinat:Ubichinon-Oxidoreduktase) [219]. Als Folge kommt es zur Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung mit verminderter ATP-Synthese und reduziertem Sauerstoffverbrauch. Wahrscheinlich stellt sich als Folge eine Downregulation des Multi-Enzym-Komplexes Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) ein [219]. Die PDH wandelt im Rahmen der Glykolyse entstehendes Pyruvat in Acetyl-Coenzym-A (Acetyl-CoA) um, das in den Citrat-Zyklus eingeschleust wird. Das sich aufstauende Pyruvat wird zu einem Teil durch die LDH unter Oxidation von NADH zu Laktat reduziert. Dies ist ein Erklärungsansatz für die in der Sepsis häufig beobachtete Hyperlaktatämie in Abwesenheit einer nachweisbaren Gewebhypoxie.

Die kumulierenden RNS führen zu einer Aktivierung von Reparaturenzymen (PARP, PARS), die zur Verminderung des NAD⁺- und ATP-Pools beitragen [65]. Es kommt zu einer negativen Beeinflussung des Glukose-Stoffwechsels und des Elektronentransports. Das NAD⁺ muss durch die LDH-Reaktion nachproduziert werden. Das Resultat ist eine Aggravierung der Hyperlaktatämie.

Nicht nur während zirkulatorisch bedingter Gewebhypoxidose (anaerobe Glykolyse), sondern auch bei gesteigerter zellulärer Glukose-Utilisation (z.B.

stimuliert durch β -Adrenozeptoren) und hoher Blutglukosekonzentration (z.B. im Rahmen eines Postaggressionssyndroms [44]) führt die Glykolyse zur Kumulation von Pyruvat und Acetyl-CoA (aerobe Glykolyse) [79]. Die Aktivität der Atmungskette reicht nicht aus, um diese Energieträger vollständig aerob zu metabolisieren. Somit resultiert wiederum durch Umsetzung des kumulierenden Pyruvats durch die LDH eine erhöhte Laktatkonzentration.

Laktat wird jedoch im Körper nicht nur produziert, sondern auch von zahlreichen Organen wie Herz- und Skelettmuskulatur, Leber und Niere verbraucht. Bei Funktionsminderung oder Hypoperfusion dieser Organe ergibt sich eine positive Nettobilanz des Laktatstoffwechsels [118].

Es ist also im vorliegenden Versuch nicht zweifelsfrei zu entscheiden, ob der Anstieg der Laktatkonzentration der Ausdruck einer peripheren Minderperfusion oder Ausdruck anderer, von der Mikrozirkulation unabhängiger Phänomene ist. Dennoch erlaubt die Messung der Laktatkonzentration eine gewisse Abschätzung der Schwere der Erkrankung, da Werte von mehr als $2 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ bei septischen Patienten mit einer erhöhten Letalität einhergehen [72]. Ebenso kann der Trend der Laktatkonzentration im Krankheitsverlauf prognostisch richtungsweisend sein [44].

Die Parameter des Säure-Basen-Haushalts waren im vorliegenden Versuch nicht signifikant gegenüber der BL1 verändert. Septische Patienten sind hingegen oft durch das Vorliegen einer respiratorischen, metabolischen oder kombinierten Azidose gekennzeichnet [28,44]. Diese Befunde sind allerdings eher typisch für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit Komplikationen wie ARDS, insuffizienter Gewebsoxygenierung oder zytopathischer Hypoxie. So waren die Schafe, die während des Versuchs gestorben sind – und somit nicht in die Statistik eingingen – regelmäßig durch eine kombinierte Azidose mit erniedrigtem pH_a , BE und erhöhtem p_aCO_2 charakterisiert.

4.1.3.4 Stoffwechsel, Elektrolyte und Organfunktion

Durch die LPS-Infusion kam es zu einem signifikanten Anstieg des Gesamt-Bilirubins und des Serumkreatinins bei gleichzeitigem Abfall des Gesamt-Cholesterins. Die Steigerung des Gesamt-Bilirubins deutet auf eine Störung des

Leberstoffwechsels hin. Dabei kann es sich einerseits um eine Reduktion der Aufnahmekapazität der Hepatozyten für das unkonjugierte Bilirubin oder um die Folge einer direkten Zellschädigung, z.B. ischämischer Genese, mit Freisetzung von unkonjugiertem sowie bereits konjugiertem Bilirubin handeln. Andererseits können LPS-assoziierte Mikrozirkulationsstörungen für eine Reduktion der Bilirubin-Clearance verantwortlich sein. Eine Hämolyse als Ursache der Hyperbilirubinämie ist sehr unwahrscheinlich, da weder die ctHb noch die LDH-Aktivität signifikant verändert waren. Eine Hyperkaliämie (als weiterer unspezifischer Hinweis auf eine intravasale Hämolyse) lag ebenfalls nicht vor. Für den Anstieg des Serumkreatinins existieren ebenfalls mehrere Erklärungsansätze. Zum einen könnte die Reduktion des MAP zu einer Verminderung des Nierenperfusiondruckes und somit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) geführt haben. Durch diese Befundkonstellation würden eine Reduktion der Kreatinin-Clearance und ein daraus resultierender Anstieg des Serumkreatinins hinreichend erklärt werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass Mikrozirkulationsstörungen, z.B. im Rahmen einer DIC, zu einer Verminderung des glomerulären Blutflusses und der Filtrationsfraktion geführt haben. Die Auswirkungen auf Kreatinin-Clearance und Serum-Kreatinin wären dabei identisch [44]. Die Konstellation aus gesteigerter Urinproduktion und tendenzieller Reduktion der Kreatinin-Clearance lässt allerdings am wahrscheinlichsten auf eine verminderte GFR bei gleichzeitig insuffizienter tubulärer Rückresorption (im Sinne einer sog. „Schockniere“) schließen [27,170].

Die AVP-Konzentration sowie die Serum-Osmolalität waren tendenziell erniedrigt. Da sämtliche Tiere – zumindest relativ zur BL1-Messung – unter einer arteriellen Hypotonie litten, wäre physiologischerweise ein Anstieg der AVP-Konzentration im Plasma zu erwarten gewesen. Eine relative Erniedrigung der AVP-Spiegel ist bei Patienten mit Sepsis jedoch (wie weiter unten detailliert diskutiert wird) ein bekanntes Phänomen und wird durch die vorliegende Untersuchung gestützt (s. Kap. 1.2.3 u. 4.2.1) [112].

4.2 Beurteilung der Effekte der kontinuierlichen AVP-Infusion

4.2.1 Derzeitige Stellung von Vasopressin in der Kreislauftherapie bei Sepsis

Die Sepsis und insbesondere der septische Schock sind durch eine massive Vasodilatation im systemischen Kreislauf mit der Folge einer arteriellen Hypotonie charakterisiert (s. Kap. 1.1.3.5). Diese kann so ausgeprägt sein, dass zur Gewährleistung einer adäquaten Organperfusion die Steigerung des SVRI durch exogene Vasopressoren notwendig wird. Noradrenalin gilt in dieser Indikation als Standardpharmakon [56,89]. Je nach individueller Situation kommen jedoch auch andere Substanzen wie Adrenalin, Dopamin, Dobutamin (bei zusätzlich eingeschränkter Inotropie) und – auf Grund seines schnellen Wirkungseintritts – gelegentlich auch Phenylephrin zum Einsatz. Allen diesen Substanzen ist gemeinsam, dass sie zu den Katecholamin-Derivaten gehören und über α_1 - und zum Teil auch α_2 -Rezeptoren eine Vasokonstriktion bewirken. In der Sepsis ist jedoch auf Grund der stark erhöhten NO-Freisetzung, der Öffnung von K_{ATP} -Kanälen, gestörtem intrazellulärem Ca^{2+} -Stoffwechsel und der Downregulation von α_1 -Rezeptoren die Wirksamkeit exogener Katecholamine eingeschränkt [115]. Die in der Sepsis per se gesteigerten endogenen Katecholamin-Spiegel sorgen zusätzlich für eine verminderte Ansprechbarkeit adrenerger Rezeptoren. Im Extremfall ist es auch unter hochdosierter Katecholamin-Therapie nicht möglich, den MAP auf einen adäquaten Mindestwert (z.B. 60 mmHg) anzuheben [58]. Man bezeichnet dieses Phänomen, das mit einer extrem hohen Mortalität (näherungsweise 100%) assoziiert ist [78], als Katecholamin-refraktäre arterielle Hypotonie. Landry et al. konnten zeigen, dass die endogenen AVP-Spiegel septischer Patienten inadäquat niedrig sind (s. Kap. 1.2.3) und bereits Dosierungen, die bei gesunden Menschen keine fassbaren hämodynamischen Veränderungen hervorrufen ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$), bei Katecholamin-refraktärer arterieller Hypotonie eine signifikante Steigerung von MAP und SVRI bewirken [112,113]. Es sind mehrere mögliche Ursachen für diesen relativen AVP-Mangel in der Sepsis postuliert worden, von denen die wichtigsten hier näher erläutert werden (s. Tab. 1.3):

1.) Im Initialstadium der Sepsis kommt es durch den Verlust des Gefäßwiderstandes zu einer Barorezeptor-vermittelten Entleerung der neurohypophysären AVP-Speicher in die systemische Zirkulation [175]. LPS ist in diesem Zusammenhang der bedeutendste Stimulus zur Ausschüttung der AVP-Reserven [92]. Nach Entleerung der Speicher ist die AVP-Ausschüttung im weiteren Verlauf von der Hormonproduktion der magnozellulären Neurone anhängig. Bei eingeschränkter Produktion resultiert somit eine ausgeprägte arterielle Hypotonie.

2.) Anders als bei nicht-septischen Patienten führt die AVP-Infusion in der Sepsis häufig nicht zu der Vasopressin-typischen Reflexbradykardie [112,149]. Es scheint also eine autonome Fehlregulation vorzuliegen, die möglicherweise im späteren Verlauf der Sepsis auch die vegetativ gesteuerte AVP-Freisetzung inhibiert [220].

3.) Die hohe Konzentration von NO in der Sepsis führt zu einer zentralen Inhibition der AVP-Freisetzung [77].

4.) Während moderate Katecholaminspiegel die AVP-Sekretion stimulieren (α_1 -Rezeptoren), haben die in der Sepsis (teils iatrogen-bedingt) oft exzessiv hohen Noradrenalin-Spiegel hemmenden Einfluss auf die hypothalamische AVP-Produktion (α_2 - und β -Rezeptoren) [55].

5.) Papanek et al. konnten zeigen, dass hohe Steroid-Konzentrationen die Freisetzung von AVP aus der Neurohypophyse hemmen [145]. Da sich in der Sepsis häufig supranormale Cortisol-Spiegel finden [169], könnten diese ebenfalls zum relativen AVP-Mangel in der Sepsis beitragen.

Die Grundlage der Sepsis-Therapie mit AVP ist durch die Tatsache gegeben, dass AVP bereits in geringen Dosierungen ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) den arteriellen Blutdruck steigert und die AVP-Plasmaspiegel auf adäquate Werte ($20-30 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) anhebt [112,113]. Ursächlich für diese Rezeptorhypersensitivität gegenüber exogenen V_1 -Agonisten sind wahrscheinlich die niedrigen AVP-Spiegel, die möglicherweise mit einer Modulation und verbesserten Ansprechbarkeit von vaskulären V_1 -Rezeptoren einhergehen [112,113,214]. Des Weiteren bewirkt AVP eine Schließung von K_{ATP} -Kanälen sowie eine Hemmung der iNOS-Induktion und des NO-vermittelten cGMP-Anstiegs [197,206] (s. Kap.

1.1.3.4.4 u. Tab. 1.4). Diese Effekte stellen grundlegende Voraussetzungen für die hohe Wirksamkeit von AVP und die Resensibilisierung für andere Vasopressoren in der Sepsis dar [115].

Neben dem favorisierten Effekt auf den arteriellen Blutdruck ist die Therapie mit Vasopressin-Analoga möglicherweise auch mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert (s. Kap. 1.2.4). Als einer der wichtigsten Faktoren wird die Vasopressin-assoziierte Suppression des CI durch Abnahme der HR betrachtet [61]. Die Zunahme des SVRI bei gleichzeitiger HZV-Reduktion kann bedeutsame Einschränkungen der Organdurchblutung und somit eine Verschlechterung des Krankheitszustandes zur Folge haben (s. 4.2.3) [61].

Eine Reflexbradykardie mit Abfall des CI durch niedrig-dosierte AVP-Infusion wird bei septischen Patienten jedoch eher selten beobachtet, was zum einen durch die autonome Dysregulation erklärbar ist [112,113,149]. Zum anderen wird AVP in der Sepsis meist nicht in hohen pharmakologischen Dosen verabreicht, sondern lediglich auf Werte angeglichen, die einer physiologischen Reaktion auf die arterielle Hypotonie entsprechen [202].

Seit der Entdeckung der gesteigerten Wirksamkeit von Vasopressin-Analoga bei Sepsis häufen sich die klinischen Studien und Fallberichte, die sich mit der Therapie dieses Krankheitsbildes durch die Applikation von AVP oder seinem Analogon TP befassen. Die verwendeten AVP-Dosierungen reichen von $0,01 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ bis zu $1,8 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ [108,112]; bei Anwendung von TP wurden entweder repetitive Bolusinjektionen von weniger als 1 mg [15] bis zu 2 mg [140] oder eine kontinuierliche Infusion von $250\text{-}500 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ appliziert [103]. Unter den bisher publizierten klinischen Studien sind jedoch nur drei randomisierte, Placebo-kontrollierte Untersuchungen zur Anwendung von AVP bei septischen Patienten zu finden [58,124,149]. Die übrigen Veröffentlichungen sind Fallberichte und retrospektive Analysen. Das Gesamtkollektiv der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien umfasst insgesamt 82 Patienten, von denen lediglich 42 mit AVP behandelt wurden. Da keine der bisherigen Untersuchungen die Beeinflussung der Mortalität als Endziel hatte, kann derzeit keine Aussage bezüglich einer Prognoseverbesserung durch Applikation von

AVP gemacht werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die niedrig-dosierte AVP-Therapie ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) bei septischen Patienten zu einer Stabilisierung des MAP und einer Steigerung der Urinausscheidung und Kreatinin-Clearance beiträgt [124,149], während höhere Dosierungen ($>0,08 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) bei septischen Patienten offenbar weder einen zusätzlichen signifikanten Blutdruckanstieg noch eine weitere Reduktion des Katecholaminbedarfs bewirken [39] und höchstwahrscheinlich das Auftreten unerwünschter Wirkungen, wie z.B. klinisch manifester intestinaler und myokardialer Ischämien, begünstigen [135].

Da es bisher keine prospektiven, Placebo-kontrollierten Studien, sondern nur Fallberichte zur TP-Anwendung bei Sepsis und SIRS gibt, sind wertende Aussagen über die Wirkungen von TP bei arterieller Hypotonie im Rahmen systemischer Entzündungsreaktionen schwierig. Bisherige Erfahrungen zeigen jedoch, dass auch TP die Vasodilatation antagonisieren und den MAP stabilisieren kann, so dass ein erleichtertes Ausschleichen konventioneller Vasopressoren möglich ist [103,134,140]. Die Blutdrucksteigerung geht allerdings in klinischen und präklinischen Studien regelmäßig mit einer deutlichen Reduktion von CI und HR einher [103,134,140,215].

Trotz der insgesamt vielversprechenden Ergebnisse der Vasopressin-Analoga bei septischen Patienten zeichnen sich potentiell gravierende Nebenwirkungen insbesondere auf Mikrozirkulation und Sauerstofftransport ab. Diese Effekte werden in Kapitel 4.2.3 detailliert diskutiert. Da bisher noch keine Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Vasopressin-Analoga im Rahmen von Multicenterstudien stattgefunden hat, ist noch keine gesicherte Indikation für die Verwendung dieser Substanzen in der klinischen Standardtherapie von Patienten mit Sepsis auszusprechen.

4.2.2 Reaktionen der Versuchstiere auf die AVP-Infusion

Im vorliegenden Versuch erhielten die 7 Schafe der AVP-Gruppe eine kontinuierliche, zentralvenöse Infusion von $0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ AVP, während der Kontrollgruppe lediglich die Trägersubstanz appliziert wurde. Diese Intervention führte

in der AVP-Gruppe zu komplexen Alterationen hämodynamischer, pulmonaler und metabolischer Variablen. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studie zu vereinfachen und die Variabilität der in den verschiedenen tierexperimentellen und klinischen Studien verwendeten AVP-Dosierungen zu veranschaulichen, werden diese im weiteren Text in der Einheit [$\text{mU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] angegeben. Die in der vorliegenden Studie applizierte mittlere Dosierung beträgt somit $1,08 \text{ mU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

4.2.2.1 Systemische Hämodynamik

Die kontinuierliche Infusion von durchschnittlich $1,08 \text{ mU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ AVP führte bei den in der vorliegenden Studie untersuchten endotoxämischen Schafen zu einem Anstieg des MAP und des SVRI bei gleichzeitiger Reduktion von CI und HR. Diese AVP-assoziierten Effekte sind sowohl bei endotoxämischen Versuchstieren [110,214] als auch bei septischen Patienten [59,108] mehrfach beschrieben worden. Die verwendete AVP-Dosis führt hingegen bei gesunden Patienten im Allgemeinen zu keinen relevanten hämodynamischen Veränderungen [92]. Auch bei gesunden Schafen ist die benötigte AVP-Dosis für eine äquivalente Blutdrucksteigerung signifikant höher als unter Endotoxinämie [214]. Als erstes berichteten Landry et al. von einer verstärkten AVP-induzierten Blutdrucksteigerung bei septischen Patienten [112,113]. Die Autoren schrieben diese Wirkungsverstärkung den inadäquat niedrigen AVP-Konzentrationen bei Patienten mit prolongierter Sepsis zu und wiesen diesen „relativen AVP-Mangel“ in einer Vergleichsstudie von Patienten mit Sepsis einerseits und solchen mit kardiogenem Schock andererseits nach. Es wird derzeit spekuliert, dass durch die niedrigen AVP-Spiegel bei Endotoxinämie bzw. Sepsis die AVP-Rezeptoren (insbesondere die V_1 -Rezeptoren) hypersensibel gegenüber zirkulierendem AVP sind. Gemeinsam mit einer potenziellen „Upregulation“ von V_1 -Rezeptoren könnte dieser relative AVP-Mangel die beschriebene AVP-Hypersensitivität erklären [112,113,115]. Weitere Erklärungsmodelle befassen sich mit der AVP-assoziierten Blockade von K_{ATP} -Kanälen und der verminderten NO-induzierten cGMP-Synthese [77,206]. Durch diese beiden Mechanismen antagonisiert AVP zwei Haupt-

ursachen der Sepsis-induzierten Vasodilatation und reetabliert gleichzeitig die Wirksamkeit endo- und exogener (non-vasopressinerg) Vasopressoren. Des Weiteren werden die Kopplung von α_1 -Adrenozeptor und V_1 -Rezeptor auf G_q -Protein-Ebene, Interaktionen zwischen verschiedenen G-Proteinen und eine Antagonisierung der durch Arrestine vermittelten α_1 -Adrenozeptor-Downregulation für die AVP-assoziierte Wiederherstellung der Katecholaminwirkung mitverantwortlich gemacht [93].

Die Reduktion des CI ist im vorliegenden Versuch in erster Linie durch die signifikant erniedrigte HR, zum anderen allerdings auch durch eine tendenzielle Reduktion des SVI bedingt. Diese „Umkehr“ der hyperdynamen Kreislaufreaktion mit Anstieg von MAP und SVRI bei reduziertem CI und HR ist ein häufiges Phänomen im Rahmen der Kreislauftherapie mit AVP bei Patienten mit Sepsis bzw. Versuchstieren unter Endotoxämie [59,108,214]. Als eine Ursache wurde eine V_1 -vermittelte Stimulation von Barorezeptoren identifiziert, die auf die Erhöhung der kardialen Nachlast hin eine Reflexbradykardie initiieren [92]. Bei fortgeschrittener septischer Erkrankung bleibt die AVP-induzierte Reduktion von CI und HR jedoch trotz Steigerung von MAP und SVRI mitunter aus. Es wird diskutiert, dass die bei kritisch kranken Patienten häufig vorliegende „autonome Insuffizienz“ das Auftreten der AVP-vermittelten Reflexbradykardie verhindert [112,130,149]. Es häufen sich jedoch die Indizien dafür, dass vor allem ein ausgeglichener Volumenstatus und eine niedrige Dosis ($\leq 0,04 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1} \approx 0,6 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ AVP bei 70 kg Körpergewicht bzw. $\leq 6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ TP) des Vasopressin-Analogons für die Erhaltung von CI und HR essentiell sind [13,61]. In diesem Zusammenhang konnten Asfar et al. in einer Untersuchung an endotoxämischen Ratten nachweisen, dass das Vasopressin-Analogon TP bei nicht adäquat Volumen-substituierten Tieren eine Suppression von CI und regionalem Blutfluss bewirkt, während sich diese Variablen nach aggressiver Volumentherapie (Zielwert MAP $>90 \text{ mmHg}$) unter TP-Infusion stabilisierten [13]. Die inadäquate Volumentherapie ist ein häufiges Problem der bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen zur Applikation von Vasopressin-Analoga bei Sepsis. In Folge dessen lag in einigen Studien bereits zu Versuchsbeginn eine allenfalls normodyname Zirkulation vor [85,126]. Nach

allgemeinem Konsens besteht die Grundlage des hämodynamischen Managements bei Patienten mit akuter septischer Erkrankung jedoch in einer aggressiven Volumensubstitution zur Optimierung von SVI und CI, möglichst bevor zusätzliche vasoaktive Substanzen zum Einsatz kommen [56,89].

In der vorliegenden Untersuchung kam es weder durch die Endotoxin-Applikation (BL2) noch durch die AVP-Infusion zu einer Reduktion von CVP oder PCWP, die als Indikatoren der rechts- bzw. linksventrikulären Vorlast gelten. Der Hkt blieb ebenfalls für den gesamten Versuchszeitraum konstant. In Folge dessen scheidet offenbar eine inadäquate Volumentherapie als Ursache der Suppression von CI und HR durch die AVP-Infusion in dieser Studie aus. Den Schafen – mit einem Durchschnittsgewicht von 37,1 kg – wurde die gleiche AVP-Dosis verabreicht, wie sie häufig bei erwachsenen Patienten im septischen Schock zur Substitution angesetzt wird. Die gewichtsbezogene AVP-Dosis ist also im vorliegenden Versuch etwa um den Faktor 2 höher als in einem Großteil der klinischen Studien [112,113,124,149,193]. Somit könnte diese Dosisabweichung zur Reduktion von CI und HR beigetragen haben. Diese These wird auch durch die hohen AVP-Plasmakonzentrationen von $298 \pm 15 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ nach sechsständiger AVP-Infusion gestützt (Zielwert bei der „low-dose“-AVP-Substitution $20\text{-}30 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$). Andererseits beschrieben Tsuneyoshi et al. ähnlich hohe AVP-Spiegel ($289,3 \pm 64,7 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) unter Infusion von $0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ AVP ($\emptyset 0,53 \text{ mU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) bei septischen Patienten, ohne dass Beeinträchtigungen von CI oder HR auftraten [193]. Allerdings wurden diese hohen AVP-Konzentration erst nach einer Infusionszeit von 16 Stunden gemessen. Dies könnte für eine Kumulation des Hormons sprechen, da nach Mohring et al. exogene AVP-Dosierungen von $0,96 \text{ mU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ über 20 min zu AVP-Spiegeln von lediglich $\approx 100 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ führen [130].

Ein in dieser Form bisher nicht beschriebenes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist die sukzessive und signifikante Reduktion des MAP und des SVRI im Verlauf der ersten sechs Stunden der AVP-Infusion (s. Abb. 3.1 u. 3.2). Prinzipiell kommen zur Erklärung dieses Phänomens zwei Theorien in Frage:

1. Die Reduktion von SVRI und MAP ist durch eine Zunahme der systemischen Entzündungsreaktion mit Aggravation der Vasoplegie bedingt.
2. Die Wirksamkeit von AVP hat bei diesen endotoxämischen Schafen im Verlauf der Infusion nachgelassen, ohne dass eine Dynamik des Krankheitsbildes stattgefunden hat.

Die Tatsache, dass sich in der Kontrollgruppe keinerlei Veränderung der Hämodynamik in den Stunden 1 bis 6 zeigte, spricht primär gegen eine Progression der LPS-assoziierten hämodynamischen Dysfunktion. Des Weiteren ist gerade das hier verwendete Tiermodell dafür bekannt, eine konstante inflammatorische Wirtsreaktion über längere Zeit konstant aufrecht zu erhalten [70,191,214]. Viele Indizien und Theorien sprechen hingegen für eine Abnahme der AVP-Wirksamkeit über den Infusionszeitraum:

Die endogenen AVP-Konzentrationen sind in der protrahierten Sepsis inadäquat niedrig, während sie in der Frühphase der Erkrankung bzw. nach akuter LPS-Infusion um den Faktor 50 gegenüber Normwerten gesteigert sein können [167,174]. Über die Modulation der AVP-Rezeptoren – insbesondere der V_1 -Rezeptoren – im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion existieren bisher nur wenige Informationen. Bucher et al. berichteten erstmals von einer Zytokin-vermittelten Downregulation von V_1 -Rezeptoren unter akuter Endotoxinämie *in vitro* und *in vivo* [43]. Schon im Jahre 1964 berichteten Patil et al. von einer Tachyphylaxie gegenüber repetitiven Bolusinjektionen von exogenem AVP ($300 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1}$) [152]. Diese war durch D-*levo*-Ephedrin teilweise und durch Reserpin komplett antagonisierbar. Es gibt zahlreiche Fallberichte, die eine gesteigerte AVP-Sensibilität unter „low-dose“-AVP-Infusion bei protrahiertem septischen Schock beschreiben. Andere experimentelle Untersuchungen zeigen hingegen eine verminderte Vasopressor-Wirkung von AVP unter Endotoxin-Einfluss [91,167,185]. Die Pathophysiologie scheint hier offensichtlich komplex zu sein und bedarf einer detaillierten Analyse der Literatur:

Während Bucher et al. die Effekte einer *akuten* Endotoxinämie auf V_1 -Rezeptoren sowie deren Ansprechbarkeit untersuchten und dabei eine „Downregulation“ entdeckten [43], zeigten Schaller und Kollegen, dass die AVP-Spiegel in der *akuten* Endotoxinämie 54-fach gesteigert sind [167]. Fasst man

diese beiden Fakten zusammen, ist es einleuchtend, dass eine exogene AVP-Applikation in der *akuten* Endotoxinämie eine geringere Wirksamkeit haben wird als im gesunden Zustand, in welchem 1.) die V_1 -Rezeptoren nicht „down-reguliert“ und 2.) die Konzentration endogener AVP-Moleküle, mit denen das exogene Hormon um die Rezeptorbindung konkuriert, ca. 50-fach niedriger ist. Man muss also von einer verminderten Wirksamkeit von exogenen Vasopressin-Analoga bei der *akuten* Endotoxinämie ausgehen. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurden in der vorliegenden Untersuchung sowie in sämtlichen bisherigen klinischen Studien die Effekte einer AVP-Infusion bei *chronischer* Endotoxinämie bzw. *protrahierter* Sepsis beschrieben, in der die zugrundeliegende Pathophysiologie eine ganz andere ist: Hier sind die endogenen AVP-Konzentrationen inadäquat niedrig [112], und über den Zustand der V_1 -Rezeptoren ist wenig bekannt. Es ist vor diesem Hintergrund also nachvollziehbar, dass exogene AVP-Dosierungen, die bei Gesunden keine hämodynamische Wirkung haben, hier zu einem deutlichen Vasopressor-Effekt führen, da 1.) die V_1 -Rezeptoren auf Grund der niedrigen AVP-Konzentrationen nicht durch endogenes Hormon besetzt sind, 2.) AVP Schlüsselmechanismen der Sepsis-assoziierten Vasoplegie antagonisiert (NO-Synthese [77], K_{ATP} -Kanäle [206]; s. Kap. 4.2.1) und 3.) die AVP-assoziierten Baroreflexe bei arterieller Hypotonie (z.B. im Rahmen einer Sepsis) häufig fehlen [130,220]. Die Tatsache, dass der AVP-assoziierte Vasopressor-Effekt unter der sechsständigen Infusion kontinuierlich nachließ, impliziert, dass das Verhalten der vaskulären Vasopressin-Rezeptoren dem der Adrenozeptoren ähnelt: Hohe Konzentrationen des jeweiligen Liganden (hier $298 \pm 15 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ AVP) führen auf Dauer zur Desensibilisierung und möglicherweise „Downregulation“ des entsprechenden Rezeptors [8,186]. Unterstützt wird diese These u. a. durch eine detaillierte Analyse der Studie von Tsuneyoshi et al., in der die Reapplikation von $0,04 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ AVP nach vorhergehender 16-stündiger Infusion einen tendenziell nachlassenden Effekt zeigte (s. Abb. 2 der genannten Studie [193]). Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Die AVP-Plasmaspiegel bei Tsuneyoshi entsprachen denen der vorliegenden Untersuchung (s.o.).

Die Tatsache einer initial verstärkten Reaktion auf exogenes „*low-dose*“-AVP im Vergleich zur bereits initial reduzierten Katecholamin-Antwort in der Sepsis bzw. Endotoxinämie ist wahrscheinlich eher durch die deutliche Differenz der endogenen Plasmakonzentrationen der Liganden (hohe endogene Katecholaminspiegel vs. inadäquat niedrige AVP-Konzentrationen) als durch ein unterschiedliches Verhalten der jeweiligen Rezeptoren bedingt. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um definitive Aussagen zur Pathophysiologie der vaskulären Vasopressin-Rezeptoren unter *chronischer* Endotoxinämie bzw. Sepsis zu treffen und die Ursache der hier beobachteten Reduktion der Wirksamkeit von AVP zu eruieren.

4.2.2.2 Pulmonale Hämodynamik

Die kontinuierliche AVP-Infusion führte zu einem akuten Anstieg des PVRI. Die Tatsache, dass der MPAP trotz des gesteigerten PVRI nicht erhöht war, erklärt sich aus der Proportionalität des PVRI zum Quotienten MPAP/CI. Es ist somit fraglich, ob der Anstieg des PVRI als direkter Effekt der AVP-Infusion oder als Resultat der mathematischen Kopplung von PVRI und CI zu betrachten ist: Betrachtet man die Definition des PVRI ($PVRI = (MPAP - PCWP) / CI \cdot 80$), die sich vom Ohm'schen Gesetz der Hydraulik ableitet ($R = \Delta p / V$), ist es offensichtlich, dass sich aus einer potenziellen isolierten Reduktion des CI zwangsläufig ein Anstieg des PVRI errechnet. Dies gilt allerdings nur unter der Voraussetzung, dass der MPAP sich konstant verhält. Ein Absinken des CI (beispielsweise durch Blutverlust) ist allerdings praktisch immer auch mit einer Reduktion des MPAP kombiniert. Um diese mathematische Kopplung zu umgehen, ist es sinnvoll, Studien zu betrachten, in denen die direkten Effekte von Vasopressin-Analoga auf pulmonale Gefäßbetten untersucht wurden.

In diesem Zusammenhang untersuchten Leather et al. die rechtsventrikuläre Funktion und die pulmonale Hämodynamik unter Verwendung Vor- und Nachlast-unabhängiger Indizes während AVP-Infusion an chronisch-instrumentierten Hunden [116]. Hauptresultate waren ein negativ-inotroper Effekt auf den rechten Ventrikel, eine Erhöhung der pulmonalen Nachlast, sowie eine periphere pulmonale Vasokonstriktion. Die von Leather verwendete

AVP-Dosis übersteigt die in der hier vorliegenden Studie sowie den meisten klinischen Situationen verwendete Dosierung etwa um den Faktor 30. Daher ist es unklar, ob die festgestellten Effekte auf den pulmonalen Kreislauf tatsächlich von Relevanz für die Therapie des Sepsis-assoziierten vasodilatatorischen Schocks sind. Schließlich besagen Untersuchungen an Hunden am kardiopulmonalen Bypass, dass der pulmonale Strömungswiderstand auch bei hohen AVP-Plasmaspiegeln ($>500 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) nicht signifikant ansteigt [208]. Andere Autoren beschrieben allerdings eine pulmonale Vasokonstriktion bereits bei Plasmaspiegeln von etwa $300 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ [139]. Bei niedrigeren Konzentrationen ist eine V_1 -Rezeptor-abhängige NO-Freisetzung des pulmonalvaskulären Endothels beschrieben worden, die eine pulmonale Vasodilatation nach sich zieht [62]. Allerdings sind sämtliche Beschreibungen einer AVP-assoziierten pulmonalen Vasodilatation in Abwesenheit von Endotoxämie bzw. Sepsis gemacht worden. Demgegenüber häufen sich Fallberichte und Studien, in denen es durch Applikation von Vasopressin-Analoga zu einem Anstieg des PVRI kam [103,168,214]. Es ist durchaus denkbar, dass AVP zwar in Abwesenheit einer systemischen Inflammation die Pulmonalarterien dilatiert, bei Sepsis und Endotoxämie jedoch das Gegenteil bewirkt. Die NO-abhängige pulmonale Vasodilatation ist nämlich in der Sepsis beeinträchtigt, wodurch sich zum Teil die Sepsis-assoziierte pulmonale Hypertonie erklärt [81,181]. Bestätigt wird o.g. These durch eine Untersuchung an gesunden und endotoxämischen Schafen, bei denen TP den PVRI lediglich in der letzteren Gruppe erhöhte [215].

In der hier vorliegenden Untersuchung wiesen die angefertigten Druck / Fluss-Diagramme zur Abschätzung des pulmonalen Vasotonus lediglich bei dreien der sieben Tiere in der AVP-Gruppe auf eine pulmonale Vasokonstriktion hin (s. Abb. 3.9), so dass abschließende Aussagen zum definitiven Einfluss von AVP auf die Lungenstrombahn an dieser Stelle nicht zu treffen sind.

Um die Effekte von Vasopressin-Analoga auf die pulmonale Hämodynamik während systemischer Inflammation umfassend beurteilen zu können, sind u. a. kontrollierte Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung notwendig. Sollten sich unerwünschte pulmonalvaskuläre Wirkungen zeigen, könnte dies zu einer

Limitierung des klinischen Einsatzes, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Sepsis-assoziiierter pulmonaler Hypertonie bedeuten.

4.2.2.3 Globaler Sauerstofftransport

Die kontinuierliche AVP-Infusion führte zu einer signifikanten Reduktion von DO_2I , VO_2I und S_vO_2 bei gleichzeitigem Anstieg der O_2 -ER, während diese Variablen in der Kontrollgruppe konstant blieben. Diese Resultate sind kongruent mit den Ergebnissen anderer tierexperimenteller und klinischer Studien. An zwei äquivalenten Studien an gesunden und endotoxämischen Schafen wurden die Wirkungen einer kontinuierlichen Infusion von AVP (1,49 $mU \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ bei gesunden; 1,16 $mU \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ bei endotoxämischen Tieren) bzw. TP (35 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ bei gesunden; 30 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ bei endotoxämischen Tieren) auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport untersucht [214,215]. Beide Substanzen verursachten sowohl bei den gesunden als auch bei den endotoxämischen Tieren eine signifikante Reduktion von DO_2 und VO_2 bei gesteigerter O_2 -ER. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen führte in einer Studie an endotoxämischen Schafen von Sun et al. eine niedriger dosierte AVP-Infusion (0,34 bzw. 0,68 $mU \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) zu keiner signifikanten Veränderung dieser Parameter [183]. Auch in einigen klinischen Studien fand sich kein Einfluss von AVP auf die globalen Sauerstofftransport-Variablen. Tsuneyoshi et al. fanden bei 16 septischen Patienten unter Infusion von AVP ($\sim 0,53 mU \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) konstante DO_2 -, VO_2 - und O_2 -ER-Werte bei konstantem CI [193]. Dünser und Kollegen beschrieben in einer randomisierten Studie, in der 24 Patienten $\sim 0,89 mU \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ AVP erhielten, ebenfalls keine signifikante Änderung dieser Variablen [58].

Sowohl Bolusapplikation als auch kontinuierliche Infusion von TP gehen bei septischen Patienten häufig mit einer drastischen (bis zu 47%igen) Reduktion des CI einher [103,134,140]. Eine aktuelle Studie von Morelli und Kollegen beschreibt in diesem Zusammenhang eine etwa 30%ige Reduktion von CI, DO_2 und VO_2 durch TP-Bolusinjektion (1 mg) bei 15 Patienten im Katecholaminhyposensiblen septischen Schock [134].

Die Ursache der AVP-assoziierten Reduktion des systemischen DO_2 ist hauptsächlich in der Suppression des CI zu suchen. Offensichtlich wird dieser Zusammenhang bei Betrachtung der Definition des DO_2I (s. Tab. 2.5): Der DO_2I ist von den drei Variablen ctHb, S_aO_2 und CI abhängig. Da AVP in der vorliegenden Studie zu keiner signifikanten Veränderung von ctHb oder S_aO_2 geführt hat, scheint hier nur die Veränderung des CI den DO_2I beeinflusst zu haben. Auf eine Reduktion von CI und DO_2I reagiert der Körper im Allgemeinen mit einer Steigerung der O_2 -ER, um den zellulären Sauerstoffbedarf zu decken [177,204]. Dem gesunden Organismus ist es somit möglich, den VO_2I auch bei sinkenden DO_2I -Werten konstant zu halten. Im Gegensatz dazu ist die Fähigkeit zur Sauerstoff-Extraktion in der Sepsis teilweise stark eingeschränkt, so dass bei reduziertem DO_2I der VO_2I vom DO_2I abhängig wird und somit proportional zu diesem sinkt [28] (s. Kap. 4.1.3.3). Die in der vorliegenden Untersuchung angefertigten CI/ O_2 -ER-Diagramme geben allerdings keinen Hinweis auf das Vorliegen einer pathologischen Sauerstoffversorgung bei den Versuchstieren in der AVP-Gruppe nach 6-stündiger AVP-Infusion (s. Abb. 3.16).

Die Pathophysiologie der VO_2/DO_2 -Abhängigkeit („*Oxygen-Supply-Dependency*“) und der Einfluss von AVP und Analoga auf den O_2 -Transport werden in Kapitel 4.2.3 detailliert diskutiert.

4.2.2.4 Stoffwechsel, Elektrolyte und Organfunktion

Die AVP-Infusion führte zu keiner signifikanten Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts, jedoch zu einer Reduktion der Serum- Na^+ - und der Serum- K^+ -Konzentration. Des Weiteren kam es zur Steigerung der Urinausscheidung und der Kreatinin-Clearance.

Im Gesunden führt die endogene AVP-Sekretion durch verstärkte Rückresorption von freiem Wasser (antidiuretischer Effekt) typischerweise zur Verminderung der Urinproduktion [170]. Die größte antidiuretische Potenz wird bei Plasmakonzentrationen von 5-10 $pg\ ml^{-1}$ erreicht [193]. Höhere Plasmakonzentrationen führen zur „Downregulation“ und Desensibilisierung der für die Antidiurese verantwortlichen V_2 -Rezeptoren [92]. In diesen Fällen gewinnt der selektive vasokonstriktorische Einfluss der V_1 -Rezeptoren auf die efferente

glomeruläre Arteriole an Einfluss [92,93]. Durch diesen Mechanismus werden der intraglomeruläre Druck und die Primärharnproduktion gesteigert. Folglich steigt auf Grund der verminderten V_2 -Rezeptorwirkung auch das Endharnvolumen. Dieser diuretische Effekt durch exogene AVP-Applikation (sog. „Druckdiurese“ [93]) ist sowohl bei septischen als auch bei nicht-septischen Patienten beschrieben worden und führt zu einer Steigerung der Kreatinin-Clearance [92]. Des Weiteren könnte die gesteigerte Urinproduktion ebenso ein Korrelat des Tubulusschadens im Rahmen einer sog. „Schockniere“ sein [27,170].

Diese o.g. Effekte von AVP auf die Serum- Na^+ - und K^+ -Konzentration sind bisher nicht beschrieben worden. Es ist ebenso ein von der anti-/diuretischen Wirkung unabhängiger natriuretischer Effekt von AVP bekannt [120,170]. Dieser könnte für die Reduktion der Serum- Na^+ -Konzentration – und über die konsekutive Aktivierung des RAAS auch für die Erniedrigung der Serum- K^+ -Konzentration – mitverantwortlich sein.

Des Weiteren führte die AVP-Infusion zu einer Erhöhung von Troponin I, GOT, GPT, LDH, Bilirubin und arteriellem Laktat. Die Beobachtung eines Anstiegs der Bilirubin-Konzentration und der Transaminasen (GOT, GPT) steht in Kongruenz mit den Resultaten der bereits erwähnten Studien von Dünser und Kollegen und könnte auf die Entwicklung einer ischämischen Leberschädigung hindeuten [58,59]. Es ist bekannt, dass AVP ein potenter Vasokonstriktor der mesenterialen und hepatischen Strombahn ist [110,126]. Diese These stimmt mit der Beobachtung der in der vorliegenden Studie tendenziell erhöhten Laktatkonzentration überein. Ein Anstieg dieses Parameters kann ein Zeichen einer beeinträchtigten Gewebepfusion sein [204] (s. Kap. 4.1.3.3). Nicht auszuschließen ist jedoch, dass – vor dem Hintergrund einer potenziellen Leberschädigung – auch eine verminderte hepatische Laktatclearance zum Anstieg der Laktatkonzentration beigetragen hat [118]. Dennoch gibt – gerade unter Vasopressortherapie – ein Laktatanstieg stets einen Hinweis auf eine kompromittierte mukosale Perfusion in der mesenterialen Strombahn. In diesem Zusammenhang konnten van Haren und Kollegen nachweisen, dass die Zunahme des arterio-gastralen pCO_2 -Gradienten – einem Parameter der mukosalen Perfusion – linear mit der AVP-Plasmakonzentration korreliert ist

[88]: Werte ab $50 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ waren in dieser Studie mit einer Verdoppelung, Werte über $200 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ sogar mit einer Vervielfachung des arterio-gastralen pCO_2 -Gradienten vergesellschaftet. Die in der vorliegenden Untersuchung gemessenen AVP-Plasmaspiegel von $\approx 300 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ wären somit durchaus mit dem Vorliegen einer mesenterialen Ischämie vereinbar. Der Einfluss von Vasopressin-Analoga auf die mesenteriale und hepatische Perfusion wird im folgenden Kapitel detailliert besprochen.

4.2.3 Einfluss von Vasopressin-Analoga auf Mikrozirkulation, Sauerstofftransport, Metabolismus und Organfunktion

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwar keine direkten Parameter der regionalen Perfusion und Oxygenierung gemessen, dennoch wurden Surrogat-Variablen ermittelt, anhand derer indirekte Rückschlüsse auf die globale und regionale Perfusion gezogen werden können. So kam es unter der kontinuierlichen AVP-Infusion zu einer Reduktion der $S_v\text{O}_2$, einem Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration, der Leber-Aminotransferasen und der Troponin-I-Konzentration (s. 4.2.2.3 u. 4.2.2.4). In Kombination mit der Erniedrigung von CI und DO_2I ist somit eine verminderte Oxygenierung von Leber, Myokard und Darmmukosa anzunehmen. Im Folgenden wird die Pathophysiologie der Hypoperfusion und „*Oxygen-Supply-Dependency*“ unter AVP-Therapie erläutert:

Schon in geringen Dosierungen ($0,01\text{-}0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ AVP bzw. $6 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ TP) erhöhen AVP und dessen Analogon TP den SVRI und den MAP [13,112,113], während HR, CI und DO_2I signifikant absinken können [112,134]. Vasopressin-Analoga haben offensichtlich das Potenzial, die hyperdynamische, hypotensive Zirkulation „umzukehren“. Ob dieser Effekt jedoch auch mit einer Verbesserung des mikrovaskulären Blutflusses einhergeht, ist höchst fragwürdig, da das Konvertieren der Sepsis-assoziierten hyperdynamischen Zirkulation nach heutiger Ansicht therapeutisch nicht sinnvoll ist [205]. Sollten AVP und TP aufgrund der systemischen Vasopressor-Effekte einen Blutdruckanstieg bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der Mikrozirkulation bewirken, so könnte man die Therapie mit diesen Substanzen als „Monitor-Kosmetik“ bezeichnen [212].

Anhand der Parameter der systemischen Hämodynamik lässt sich keine zuverlässige Aussage über die Perfusion einzelner Organe treffen. Zwar ist es unumstritten, dass ein gewisser arterieller Mindestdruck für eine adäquate Gewebepfusion erforderlich ist; der Umkehrschluss, dass eine Steigerung des MAP per se mit einer Verbesserung der Perfusion einhergeht, ist allerdings nicht zulässig. Wenn die Autoregulation eines Organs versagt, wird die Organperfusion linear abhängig vom MAP [26]. Eine Steigerung des MAP kann hauptsächlich durch zwei Mechanismen erfolgen: 1.) durch eine Steigerung des SVRI und 2.) durch eine Erhöhung des CI. Die Eigenschaft von AVP und TP, bei arterieller Hypotonie im Rahmen von inflammatorischen Erkrankungen den MAP zu steigern und das CI zu senken, impliziert, dass die Steigerung des MAP primär durch einen massiven Anstieg des SVRI bedingt ist. Der SVRI ist allerdings hauptsächlich als Summe der Gesamtheit der Gefäßwiderstände der Mikrozirkulation aufzufassen und lässt somit keine Aussage über den Strömungswiderstand einzelner Gefäße oder Organe zu. Bereits geringe Veränderungen des Gefäßradius terminaler Arteriolen können zu einer massiven Beeinflussung des kapillären Blutflusses führen, da der vaskuläre Strömungswiderstand sich näherungsweise umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßinnenradius verhält (Gesetz von Hagen und Poiseuille). Eine regionale, übermäßige Vasokonstriktion mit resultierender Hypoperfusion wird folglich nicht zwingend durch einen massiv erhöhten SVRI signalisiert. Da die Sepsis häufig mit einer „Downregulation“ und Desensibilisierung von α_1 -Adrenozeptoren einhergeht [115], ist eine kritische Verminderung des Gefäßradius präkapillärer Arteriolen unter konventioneller Vasopressortherapie mit Noradrenalin eher unwahrscheinlich. Die V_1 -Rezeptoren reagieren aufgrund des relativen AVP-Mangels jedoch möglicherweise hypersensibel auf Vasopressin-Analoga [113], so dass es durchaus denkbar ist, dass bereits ein geringes „Zuviel“ an AVP oder TP bei der Katecholamin-refraktären arteriellen Hypotonie bei Sepsis zu einer überschießenden Erhöhung des lokalen Gefäßwiderstandes einzelner Organe beitragen kann. Findet diese Widerstandserhöhung in einem Ischämie-empfindlichen Gewebe statt (wie z.B. dem Splanchnikusgebiet, das im Vergleich zu anderen Vitalorganen relativ

Hypoxie-empfindlich ist und höhere DO_{2crit} -Werte aufweist [138,164] wird die Organperfusion gleichzeitig durch zwei Mechanismen beeinträchtigt: 1.) Reduktion des systemischen Blutflusses durch Verminderung des CI und 2.) Abnahme des regionalen Blutflusses durch Erhöhung des lokalen Gefäßwiderstandes. Es ist hinreichend bekannt, dass AVP und TP potente Vasokonstriktoren der mesenterialen Strombahn sind, wodurch sich ihr Einsatz zur Behandlung der Ösophagusvarizenblutung und der portalen Hypertonie erklärt [96]. Infolgedessen stellt sich die Frage, ob AVP und TP – wenn sie in der Sepsis verabreicht werden – ebenfalls den mesenterialen Blutfluss reduzieren. Ein solcher reduzierter Blutfluss geht regelmäßig mit einer Abnahme des regionalen Sauerstoffangebots einher. In der Therapie von Schockzuständen ist es jedoch essentiell, eine adäquate Gewebeoxygenierung aufrechtzuerhalten bzw. de novo zu etablieren. Da die Gewebehypoxie zu den kausalen Faktoren des septischen Multiorganversagens zählt, ist ein an den erhöhten Bedarf angepasster Sauerstofftransport obligat [107,162]. Während in der hyperdynamen Sepsis DO_2I und VO_2I oft kompensatorisch ansteigen, konnte in tierexperimentellen Modellen gezeigt werden, dass AVP und TP den systemischen und lokalen Sauerstofftransport negativ beeinträchtigen können [126,215]. Eine progressive Reduktion des CI kann zum Absinken des DO_2 unterhalb des DO_{2crit} führen, so dass trotz maximaler O_2 -ER eine Reduktion des VO_2 resultiert [177,204]. Diese „*Oxygen-Supply-Dependency*“ ist mit einer erhöhten Letalität assoziiert (s. Kap. 4.1.3.3) [165]. Intensivmedizinische Interventionen sollten also darauf abzielen, nicht nur die systemische Zirkulation gewissen Zielparametern anzupassen, sondern auch einen adäquaten regionalen Sauerstofftransport zu etablieren und diesen mit geeigneten Parametern zu überwachen.

In den Tabellen 4.1 und 4.2 ist eine Übersicht über die bisherigen tierexperimentellen und klinischen Studien zu den Wirkungen von AVP und TP auf Mikrozirkulation und Sauerstofftransport bei Sepsis bzw. Endotoxinämie zusammengefasst.

Tabelle 4.1 Tierexperimentelle Studien zum Einfluss von Vasopressin-Analoga auf Sauerstofftransport, systemische und regionale Hämodynamik

Design	Intervention	Hauptergebnisse
5 Sprague-Dawley Ratten mit Sepsis nach CLP [212]	0,018 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ AVP	Hochgradige Beeinträchtigung von MBF mit KFS bei supraphysiologischen AVP-Spiegeln
9 Long-Evans und 7 Brattleboro Ratten unter CE [185]	0,5-5 pmol AVP als Bolus	Überproportionale Vasokonstriktion der mesenterialen Strombahn
12 hypodynamie endotoxämische Hunde [85]	0,0036 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ AVP vs. 0,2 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ NA	Tendenziell CI, BF _{pv} ↓, BF _r , DO _{2r} , Laktat ↑ vs. NA bei vergleichbarem MBF und systemischem und regionalem O ₂ -Transport
6 hyperdynamie endotoxämische Schafe [214]	0,0012 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ AVP mit/ohne 0,2 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ NA	MAP, PVRI ↑, CI, DO ₂ , VO ₂ ↓ unter AVP; CI, DO ₂ , VO ₂ ↑ durch Kombination mit NA
20 Schafe mit hyperdynamer Sepsis durch Peritonitis [183]	0,0007 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ AVP vs. 0,0003 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ AVP + NA titriert vs. NA titriert vs. Kontrolle	BF _{ma} und pCO ₂ -Gradient höher unter AVP-Monotherapie → Umverteilung des Blutflusses zu Ungunsten der Mukosa
8 Schweine mit hyperdynamer Sepsis durch Peritonitis [110]	0,001 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ OVP	MBF ↓ in Leber, Pankreas; CI, BF _{ma} ↓
6 endotoxämische, nicht-hyperdynamie Schweine [126]	0,007 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ AVP	Reduktion von systemischem und mesenterialem BF, DO ₂ und VO ₂
25 hypodynamie endotoxämische Wistar Ratten [13]	6 µg·kg ⁻¹ TP-Bolus mit/ohne Volumentherapie	MAP, CI, BF _{mv} , MBF ↑ nur in der volumen-substituierten Gruppe
6 hyperdynamie endotoxämische Schafe [215]	35 µg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ TP	MAP ↑; CI, DO ₂ , VO ₂ ↓; pathologische VO ₂ /DO ₂ -Abhängigkeit

Legende: AVP = 8-Arginin-Vasopressin; BF = Blutfluss; BF_{ma} = mesenterial-arterieller Blutfluss; BF_{mv} = mesenterial-venöser Blutfluss; BF_{pv} = portal-venöser Blutfluss; BF_r = renaler Blutfluss = CE, chronische Endotoxinämie; CI = Herzindex; CLP = zäkale Ligatur und Punktion; DO₂ = systemisches Sauerstoffangebot; DO_{2r} = renales Sauerstoffangebot; KFS = kapillärer Flusstilstand; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; MBF = mikrovaskulärer Blutfluss; NA = Noradrenalin; OVP = 8-Ornithin-Vasopressin; pCO₂ = Kohlenstoffdioxid-Partialdruck; PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex; TP = Terlipressin; VO₂ = Sauerstoffverbrauch.

Tabelle 4.2 Klinische Studien zum Einfluss von Vasopressin-Analoga auf Sauerstofftransport, systemische und regionale Hämodynamik

Design	Interventionen	Hauptergebnisse
16 Patienten mit septischem Schock [193]	AVP (0,04 U·min ⁻¹)	MAP ↑, CI, DO ₂ , VO ₂ konstant
11 Patienten mit septischem Schock [88]	AVP (0,04 U·min ⁻¹)	Lineare Korrelation von AVP-Plasmaspiegeln und pCO ₂ -Gradienten
48 Patienten mit vasodilatatorischem Schock (SIRS o. Kardiochirurgie), RCT [58]	AVP (0,067 U·min ⁻¹) + NA vs. NA	Pos. Einfluss auf systemische Hämodynamik, pCO ₂ -Gradient ↑ in beiden Gruppen, Bilirubin ↑ in AVP-Gruppe
Retrospektive Analyse von 60 Patienten mit Sepsis oder nach Kardiotomie [59]	AVP (0,067-0,1 U·min ⁻¹)	CI ↓, Anstieg von Aminotransferasen und Bilirubin
7 Patienten mit vasodilatatorischem Schock (Sepsis oder CPB) [36]	AVP (0,0008 - 0,0017 U·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	pCO ₂ -Gradient ↑ bei allen Patienten
Randomisierte Doppelblindstudie mit 24 septischen Patienten [149]	AVP (0,06 U·min ⁻¹) + NA (5,3 µg·min ⁻¹)	CI und pCO ₂ -Gradient konstant bei AVP-Plasmaspiegel von Ø 17,1 ± 3,9 pg·ml ⁻¹
12 Patienten im septischen Schock [108]	Austausch von NA gegen AVP (Ø 0,47 U·min ⁻¹)	Reduktion von CI, DO ₂ , VO ₂ , Anstieg des pCO ₂ -Gradienten
15 Patienten mit septischem Schock [134]	TP (1mg Bolus)	CI, DO ₂ , VO ₂ ↓, pCO ₂ -Gradient ↓, Mukosaperfusion ↑, pathologische VO ₂ /DO ₂ -Abhängigkeit
8 Patienten mit septischem Schock [140]	TP (1-2 mg als Bolus)	MAP ↑, Reduktion des CI
14 Patienten mit akutem Leberversagen und septischem Schock [15]	TP (1-3 mg intermittierend als Bolus in 24 h)	Positiver Einfluss auf systemische Hämodynamik, pCO ₂ -Gradient ↑
1 Patient mit septischem Schock [103]	TP (250-500 µg·h ⁻¹)	MAP ↑, starke Reduktion des CI

Legende: AVP = 8-Arginin-Vasopressin; CI = Herzindex; CPB = Kardiopulmonaler Bypass; DO₂ = systemisches Sauerstoffangebot; MAP = arterieller Mitteldruck; NA = Noradrenalin; pCO₂ = Kohlenstoffdioxid-Partialdruck; RCT = randomisierte, kontrollierte Studie; SIRS = „*systemic inflammatory response syndrome*“, systemische Entzündungsreaktion; TP = Terlipressin; VO₂ = Sauerstoffverbrauch.

4.3 Beurteilung der Effekte der Methylprednisolon-Injektion

4.3.1 Derzeitige Stellung von Glukokortikoiden in der Sepsis-Therapie

Die fundamentale Bedeutung der Glukokortikoide für die Modulation der Stress- und Entzündungsantwort septischer Patienten bildete die Grundlage einer Vielzahl experimenteller und klinischer Studien zu diesem Thema. Dennoch ist es erst in jüngerer Zeit gelungen, eine Prognoseverbesserung durch den Einsatz von Glukokortikoiden nachzuweisen [9]. Das Scheitern früherer Outcome-Studien war hauptsächlich durch die Verwendung extrem hoher Dosierungen (z.B. $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Methylprednisolon-Äquivalent mehrfach täglich) bedingt, wodurch die Hämodynamik zwar verbessert wurde, die Sterblichkeit jedoch auf Grund infektiöser Komplikationen gesteigert war [30]. Die heute angewandten Schemata verwenden Tagesdosen von 200-300 mg Hydrocortison, weshalb diese Therapie als „*low-dose*“- oder „*stress-dose*“-Steroid-Substitution bezeichnet wird. Für die Verwendung von Glukokortikoiden bei Patienten mit Sepsis gelten derzeit folgende Evidenz-basierte Richtlinien [105]:

Die Applikation von Glukokortikoiden ist Patienten im septischen Schock vorzubehalten, die zur Aufrechterhaltung eines adäquaten MAP Vasopressoren benötigen. Gegen die Weiterführung einer vorbestehenden (auch höher dosierten) Steroid-Therapie bei septischen Patienten besteht *per se* keine generelle Kontraindikation [105]. Bei der Auswahl der zu verwendenden Substanz sollte man sich für Hydrocortison entscheiden, da 1.) mit dieser Substanz die meisten klinischen Erfahrungen vorliegen, 2.) Hydrocortison den direkten physiologischen Ersatz für das körpereigene Cortisol darstellt und 3.) Hydrocortison – im Gegensatz zu einigen anderen Glukokortikoiden – eine intrinsische mineralokortikoide Aktivität besitzt [105]. Die Therapie ist nach Diagnose des septischen Schocks so früh wie möglich zu initiieren. Als gesichert gilt, dass Tagesdosen von mehr als 300 mg Hydrocortison zur Therapie Sepsis-assoziierteter hämodynamischer Alterationen nicht zum Einsatz kommen sollen, um infektiologische Komplikationen zu vermeiden [105]. Es ist noch umstritten, ob die Gesamtdosis über den Tag verteilt als kontinuierliche

Infusion oder intermittierend in Form von Bolusinjektionen verabreicht werden sollte. Bei Verwendung von Bolusinjektionen werden jeweils 50 mg Hydrocortison im 6-Stunden-Takt empfohlen; eine mögliche Dosierung zur kontinuierlichen Infusion wäre die Applikation von $10 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ nach einer Initialdosis von 50-100 mg über 20-30 Minuten [105]. Das Benefit einer gewichtsadaptierten Dosierung ist bisher nicht evaluiert worden. Ebenso ungewiss ist, ob die zusätzliche Substitution eines Mineralokortikoids (Fludrocortison) tatsächlich von Nutzen ist und ob es sinnvoll ist, die Indikation zur Aufrechterhaltung der Hydrocortisontherapie (d. h. die relative NNR-Insuffizienz) mittels Durchführung eines ACTH-Stimulationstests zu bestätigen [105]. Beim ACTH-Test wird dem Patienten nach Bestimmung der aktuellen Cortisol-Konzentration eine definierte Menge ACTH bzw. eines Analogons (häufig werden 250 μg Cosyntropin appliziert; Cosyntropin besteht aus den ersten 24 Aminosäuren von ACTH, die dessen biologische Wirkung ausmachen) injiziert und nach 30 und 60 min der Cortisolspiegel wiederholt bestimmt [51]. Überschreitet die Cortisol-Konzentration bzw. deren Anstieg einen bestimmten Schwellenwert nicht, spricht man von einer relativen adrenalen Insuffizienz. Eine absolute Insuffizienz bedeutet hingegen, dass sich trotz ACTH-Applikation kein Anstieg des Cortisolspiegels verzeichnet. Die Schwellenwerte für die Diagnosefindung der relativen Nebennierenrinden-Insuffizienz in der Sepsis sind bisher nicht eindeutig definiert worden [11]. Ein Cortisol-Anstieg im Rahmen des ACTH-Tests von weniger als $9 \mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$ ($250 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$) geht mit verminderter Ansprechbarkeit für Katecholamine und erhöhter Letalität einher [8,10]. Klinisch kann sich diese adrenale Dysfunktion in Hypoglykämie, instabiler Hämodynamik und persistierender systemischer Entzündungsreaktion äußern [11].

Die Aussagekraft des ACTH-Tests wird allerdings durch die Tatsache eingeschränkt, dass bei septischen Patienten trotz adäquat hoher Cortisol-Plasmaspiegel die lokalen Glukokortikoid-Effekte beeinträchtigt sein können. Man bezeichnet dieses Phänomen als „*corticosteroid-resistance syndrome*“ [11]. Obwohl der ACTH-Test zur Bestätigung des Verdachts auf eine relative adrenale Insuffizienz geeignet sein mag, sollte mit dem Ansetzen der

Hydrocortisontherapie nicht auf das Ergebnis dieses Tests gewartet werden: Bis zum Testergebnis sollte die Therapie fortgesetzt werden, ebenso bei positivem Ergebnis desselben (Bestätigung der Verdachtsdiagnose „relative adrenale Insuffizienz“). Spricht der ACTH-Test gegen das Vorliegen einer relativen adrenalen Insuffizienz, ist das Absetzen der Steroid-Therapie zu erwägen [105].

Es ist bisher nicht untersucht worden, ob Hydrocortison nach Erholung von der Schockphase ausgeschlichen werden muss oder abrupt abgesetzt werden kann. Experten legen nahe, die Therapie mit vier 50 mg-Bolusinjektionen für fünf Tage aufrecht zu erhalten. Daraufhin sollte die Dosis zweimal in jeweils dreitägigen Abständen halbiert und bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen dann abgesetzt werden. Bei Verschlechterung des klinischen Zustandes unter dem Ausschleichen sollte eine Wiederaufnahme der Hydrocortison-Therapie in Betracht gezogen werden [105].

4.3.2 Reaktionen der Versuchstiere auf die Methylprednisolon-Bolusinjektion

4.3.2.1 Systemische Hämodynamik

Die Applikation des Methylprednisolon-Bolus ging in der Kontrollgruppe mit einer signifikanten Reduktion von HR und CI gegenüber der 6 h-Messung einher, während diese Parameter in der AVP-Gruppe konstant blieben. In der AVP-Gruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe, kam es zu einem Anstieg des MAP und des LVSWI und einer tendenziellen Steigerung von CI und SVRI im Vergleich zur 6 h-Messung. Die Reduktion von HR und CI im Sinne einer Attenuierung der hyperdynamen-hypotensiven Zirkulation und einer Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse durch Glukokortikoide ist sowohl in tierexperimentellen als auch klinischen Studien wiederholt gezeigt worden [8,30,192]. Über die Einflüsse von Glukokortikoiden auf die Effektivität einer AVP-Therapie während Sepsis bzw. Endotoxinämie gibt es bisher jedoch keine Untersuchungen. Bekannt ist jedoch, dass die Wirkung der meisten konventionellen Vasopressoren (z.B. Noradrenalin) in der Sepsis bereits initial

herabgesetzt ist und im Laufe der Therapie häufig sukzessive abnimmt (Tachyphylaxie) [115]. Die Möglichkeit, die Effektivität der konventionellen Vasopressoren durch intermittierende Gabe von Glukokortikoiden zu reetablieren, bildet die Grundlage für die heutige rationale Anwendung von Hydrocortison bei Patienten im septischen Schock (s. Kap. 4.3.1) [8,105].

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass das Phänomen der herabgesetzten Wirksamkeit und Tachyphylaxie auch unter langfristiger AVP-Therapie auftreten kann. Schließlich kam es bei den Tieren der AVP-Gruppe bereits nach sechs Stunden zu einem signifikanten MAP-Abfall. Die darauffolgende Bolusinjektion von $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Methylprednisolon führte zu einem Wiederanstieg des MAP in der AVP-Gruppe, während dieser in der Kontrollgruppe unberührt blieb. Die Steigerung des MAP beruhte vor allem auf einem tendenziellen Anstieg des CI und einem lediglich marginal erhöhten SVRI. Alterationen des AVP-Metabolismus durch das Steroid sind als unwahrscheinlich anzusehen, da die gemessenen AVP-Plasmaspiegel nahezu unverändert waren ($298 \pm 15 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ vor vs. $284 \pm 35 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ nach Methylprednisolon-Bolus). Die Mechanismen der Steigerung der Effektivität konventioneller Vasopressoren durch Glukokortikoide und Theorien bezüglich ihrer Effekte auf die AVP-Wirkung bei Sepsis bzw. Endotoxinämie werden in Kap. 4.4 detailliert besprochen.

4.3.2.2 Säure-Basen-, Elektrolyt-Haushalt, Stoffwechsel und Organfunktion

Die Methylprednisolon-Injektion reduzierte in der Kontrollgruppe die Serum- K^+ -Konzentration und die Körperkerntemperatur; in der AVP-Gruppe war lediglich letztere erniedrigt. Die fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung von Glukokortikoiden ist hinreichend bekannt und wird zur Unterstützung der antimikrobiellen Chemotherapie bei infektiösen Erkrankungen klinisch erfolgreich genutzt [143]. Die Suppression endogener pyretischer und pro-inflammatorischer Mediatoren stellt eine der Hauptursachen dar. Meduri et al. konnten demonstrieren, dass eine langfristige Methylprednisolon-Behandlung bei Patienten mit systemischer Inflammation im Rahmen eines ARDS die

Serumkonzentrationen von TNF- α , IL-1 β und IL-6 progressiv senkt und die systemische Inflammation antagonisiert [129]. Die Transkription anti-inflammatorischer Mediatoren (IL-10) war bei diesen Patienten gesteigert. Zahlreiche weitere anti-inflammatorische Effekte der Steroide sind wiederholt beschrieben worden. Zu diesen gehören die Hemmung der PLA₂ und COX-2, die Induktion des Abbaus von Kininen sowie die negative Interaktion mit pro-inflammatorischen Transkriptionsfaktoren wie AP-1 und NF- κ B [20]. Sämtliche dieser Mechanismen können zur Senkung der Körperkerntemperatur bei den untersuchten Schafen beigetragen haben.

Die Senkung der Serum-K⁺-Konzentration in der Kontrollgruppe ist ein Effekt, der typisch für Steroide mit mineralokortikoider Wirkkomponente ist. Allerdings übt Methylprednisolon laut Herstellerangaben keine solchen Effekte aus. Es können jedoch auch selektiv glukokortikoid wirksame Substanzen zu einer vermehrten K⁺-Exkretion führen [68]. Da die Reduktion der Serum-K⁺-Konzentration nicht mit einer vermehrten renalen K⁺-Ausscheidung kombiniert war (Daten nicht dargestellt), scheint eine Umverteilung des K⁺ von extra- nach intrazellulär diesem Phänomen zu Grunde zu liegen. Da Methylprednisolon bekanntlich eine Wirkungsverstärkung endogener Katecholamine verursacht [207], könnte durchaus eine gesteigerte Aktivierung β -adrenerger Rezeptoren diesen K⁺-Shift begünstigen [54]. Es gibt allerdings bis dato keine Untersuchungen, die die Veränderungen der Blutelektrolyte unter Steroidtherapie in der Sepsis bzw. Endotoxinämie analysieren. Somit erfordert die Erklärung des hier beschriebenen Phänomens weitere Forschung.

4.4 Beeinflussung der Wirkung von Vasopressoren durch Glukokortikoide

Die Methylprednisolon-Injektion hat in der vorliegenden Untersuchung den unter kontinuierlicher AVP-Therapie sukzessive sinkenden MAP auf Werte gesteigert, die den initialen Werten bei Ansetzen der AVP-Infusion entsprachen. Die positiven Wirkungen von Glukokortikoiden auf die Effektivität konventioneller Vasopressoren bei Sepsis bzw. Endotoxinämie sind bekannt und werden in der

klinischen Therapie des septischen Schocks genutzt [9,105]. Um die Effekte auf die AVP-Wirkung zu verstehen, werden hier zunächst die Mechanismen der Beeinflussung konventioneller (adrenerger) Vasopressoren durch Steroide besprochen.

Eine Vielzahl von Ursachen ist zur Erklärung der Potenzierung der Katecholaminwirkung durch Steroide diskutiert worden. Zum einen wird die Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie dessen Abbau durch die Catechol-O-methyltransferase (COMT) gehemmt [98,104]. Zum anderen wird die Expressionsrate der α_1 - und β -Rezeptoren auf Gefäßmuskelzellen durch Glukokortikoide erhöht [86,102]. Die Wirkung der Rezeptorbindung scheint auch auf G-Protein-Ebene moduliert zu werden [207]. Als Folge dieser Rezeptor- und Post-Rezeptor-Modulationen ist die Produktion der „*second messenger*“ cAMP und IP₃ gesteigert. Diese Effekte scheinen durch Glukokortikoid-Rezeptoren vermittelt zu werden [102,207]. Neben den erhöhten cAMP-Spiegeln konnte auch eine Reduktion der cGMP-Produktion gezeigt werden, die möglicherweise die vasodilatatorische Wirkung des cAMP kompensiert [217]. Erwähnenswert ist auch, dass Glukokortikoide die Umsetzung von Noradrenalin zu Adrenalin im Nebennierenmark fördern [120].

Von herausragender Bedeutung ist die Tatsache, dass Glukokortikoide die *de novo*-Synthese der iNOS hemmen [158]. Hierin könnte eine der Hauptursachen für die Wiederherstellung des Vasotonus und der Ansprechbarkeit des Gefäßsystems für Vasopressoren in der Sepsis liegen [8]. Des Weiteren hemmen Glukokortikoide wie oben beschrieben die PLA₂ und somit die Synthese vasodilatierender Prostaglandine, wie Prostaglandin E₁ (PGE₁) und Prostacyclin (PGI₂) [16].

Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Blutdrucksteigerung durch Methylprednisolon unter AVP-Infusion lässt primär an eine Beeinflussung des vasopressinergen Systems denken, da in der Kontrollgruppe kein vergleichbarer Effekt beobachtet wurde. Die tendenzielle Steigerung des CI in Kombination mit einer nur minimalen Zunahme des SVRI stellt allerdings eine primäre Wirkung auf das vasopressinerge System als Ursache für die beobachteten Effekte eher in Frage. Möglicherweise hat Methylprednisolon in

dieser Studie in erster Linie – wie bereits bekannt – die Wirksamkeit der endogenen Katecholamine auf die kardialen β_1 -Rezeptoren verstärkt und somit zur Zunahme des CI beigetragen. Andererseits hätte unter Annahme dieser These auch in der Kontrollgruppe ein solcher Effekt stattfinden müssen. Stattdessen kam es hier sogar zu einer Reduktion des CI. Eine weitere Erklärung wäre eine Glukokortikoid-vermittelte Abschwächung der AVP-assoziierten Baroreflexe, die zur Suppression von HR und CI führen. Des Weiteren kann eine synergistische Modulation des NO-Stoffwechsels durch AVP und Methylprednisolon als ein potentieller Mechanismus angenommen werden, da bekannt ist, dass 1.) NO ein wichtiger Effektor der septischen Kardiomyopathie ist [111] und 2.) sowohl AVP als auch Steroide die NO-Wirkung durch Hemmung der iNOS-Synthese, der NO-Produktion und der NO-vermittelten cGMP-Synthese antagonisieren [77,158].

Weiterführende Forschung ist notwendig, um zu klären, ob Steroide beim septischen Patienten zu einer Aufrechterhaltung eines adäquaten CI – auch bei hohen AVP-Plasmakonzentrationen – führen.

4.5 Limitierungen der vorliegenden Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung demonstriert die Modulation der Wirksamkeit von AVP durch Methylprednisolon am endotoxämischen Schaf. Trotz der international anerkannten Eignung dieses Tiermodells zur experimentellen Sepsisforschung ist die Aussagekraft dieses Versuchs in einigen Punkten eingeschränkt.

4.5.1 Verwendung eines Tiermodells zur Evaluation therapeutischer Interventionen in der Sepsis

Der zunehmende Einblick in die Pathophysiologie septischer Krankheitsbilder hat zu einer Vielzahl tierexperimenteller Untersuchungen geführt, in denen durch Beeinflussung offenbar zentraler Pathomechanismen positive Studienergebnisse erzielt wurden. Leider zeigte die große Mehrheit dieser innovativen Therapiestrategien in der Evaluation im Rahmen von klinischen Phase-III-Studien enttäuschende Ergebnisse, da entweder kein Effekt oder sogar eine

negative Beeinflussung des Outcome septischer Patienten nachgewiesen wurde [2,30,80,121,210]. Lediglich ein kleiner Anteil dieser „neuen“ Therapieansätze bewährte sich auch in der klinischen Praxis [9,25,56].

Es wird eine Reihe von Ursachen für diese Diskrepanz zwischen den Resultaten tierexperimenteller Untersuchungen und klinischer Outcome-Studien diskutiert. Zum einen werden für die experimentelle Sepsisforschung in der Regel gesunde Tiere rekrutiert, die einem pathogenen Agens ausgesetzt werden, während im klinischen Alltag eben gerade nicht die eigentlich körperlich gesunden, sondern vielmehr die multimorbiden oder immunsupprimierten Patienten den Großteil der septischen Erkrankungen ausmachen [41]. Es ist einleuchtend, dass, z.B. beim kardial schwer Vorerkrankten, die Entwicklung eines septischen Schocks sehr viel drastischer – und womöglich schwerer therapierbar – als z.B. bei „gesunden“ endotoxämischen Jungtieren verläuft.

Des Weiteren ist in eine Standardisierung in klinischen Studien nicht in dem Maße möglich, wie sie in tierexperimentellen Untersuchungen praktiziert wird: Während in klinischen Studien lediglich durch Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien versucht werden kann, ein möglichst einheitliches Patientengut zu erhalten, wird in der tierexperimentellen Forschung durch Auswahl gleichartiger Tiere und absolut identische Behandlung eine nahezu homogene Gruppe erzeugt. Nicht zu vergessen ist die Schwierigkeit, ein definiertes Studienprotokoll im oftmals komplexen klinischen Alltag (insbesondere auf Intensivstationen) standardisiert umzusetzen.

Aus diesen Gründen sollten auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nur mit Zurückhaltung Schlüsse auf die Interaktionen von AVP und Glukokortikoiden bei septischen Patienten in der klinischen Praxis gezogen werden. Da ein Wirkungsverlust bzw. eine Tachyphylaxie unter AVP-Therapie bei septischen Patienten bisher nicht eindeutig beschrieben worden ist, sollte die vorliegende Studie Anreiz zu weiterer Forschung in diese Richtung geben.

4.5.2 Abweichung vom international empfohlenen Dosierungsregime für Glukokortikoide in der Sepsis

Seit jüngerer Zeit werden Glukokortikoide zur Verwendung bei Patienten im septischen Schock empfohlen, da randomisierte Multicenter-Studien einen Überlebensvorteil durch diese Behandlung belegen konnten [9]. Die darauf basierenden Empfehlungen für die klinische Anwendung sehen die tägliche Applikation von 200-300 mg Hydrocortison vor [105]. In der vorliegenden Studie wurde aus mehreren Gründen bewusst von diesem Evidenz-basierten Schema abgewichen:

Verwendung einer anderen Substanz als Hydrocortison

Hydrocortison ist aus oben bereits erwähnten Gründen (s. Kap. 4.3.1) als Substanz der Wahl für die Steroidtherapie in der Sepsis zu betrachten. In der vorliegenden Untersuchung wurde abweichend Methylprednisolon verwendet, da es sich hierbei um eine Substanz mit ausschließlich glukokortikoider Wirkung handelt [68]. Die Verwendung von Hydrocortison hätte durch dessen mineralokortikoide Wirkkomponente zu einer Vermischung der beiden – möglicherweise unterschiedlichen – steroidaleneffekte auf die AVP-Wirkung führen können. Das Resultat wäre eine Verringerung der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse gewesen. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um die hier gewonnenen Erkenntnisse über die Wechselwirkungen von AVP und Methylprednisolon bei endotoxämischen Schafen auf die potentielle klinische Anwendung von Hydrocortison in dieser Indikation zu übertragen.

Verwendung einer höheren Dosis als klinisch empfohlen

Zur Therapie des septischen Schocks werden 200-300 mg Hydrocortison täglich empfohlen [105]. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine einmalige Bolusinjektion von $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Methylprednisolon eingesetzt. Da diese Substanz die vierfache relative glukokortikoide Potenz von Hydrocortison besitzt [68], muss angenommen werden, dass diese Bolusinjektion dem 13- bis 20-fachen der empfohlenen Tagesdosierung entspricht. Es ist bekannt, dass

solche Dosierungen in der Sepsis nicht zur hämodynamischen Therapie verwendet werden sollen, da sie zwar den Blutdruck effektiv steigern, die Mortalität der Patienten aber nicht senken [30]. Das Endziel der vorliegenden Studie war allerdings nicht die Senkung der Mortalität oder die Verbesserung des Outcome der Schafe, sondern die Beeinflussung der hämodynamischen Effekte von AVP bei Endotoxinämie durch Glukokortikoide. Um diese Beeinflussung bei sämtlichen Versuchstieren möglichst deutlich darzustellen, wurde auf die Verwendung einer relativ hochdosierten Steroiddosis zurückgegriffen. Ob die gezeigten Effekte auch durch die „stress-dose“-Steroidtherapie erreichbar und somit klinisch nutzbar sind, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

5 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Untersuchung wurde in einem etablierten und klinisch relevanten Schafmodell gezeigt, dass die Infusion einer niedrigen AVP-Dosis ($0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) bei Endotoxin-induzierter arterieller Hypotonie eine deutliche Steigerung des MAP bewirkt und die Urinausscheidung verbessert. Die MAP-Erhöhung war allerdings mit einem Anstieg der Leber-Aminotransferasen, des Bilirubin- und des Troponin-I-Spiegels assoziiert, was das Vorliegen einer AVP-induzierten Schädigung von Herz und Leber nahelegt. Eine mögliche Ursache für die beobachteten Nebenwirkungen ist durch die relativ hohen AVP-Plasmaspiegel ($298 \pm 15 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) gegeben, die die Zielwerte der AVP-Substitution in der Sepsis ($20\text{-}30 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) etwa um den Faktor 10 überschreiten. Hohe AVP-Plasmaspiegel sind nach van Haren et al. mit Alterationen der Organperfusion assoziiert [88] – eine These, die durch die vorliegende Untersuchung gestützt wird. Da die von Experten empfohlene [202], gewichtsunabhängige Dosisempfehlung von $0,01\text{-}0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ bei den endotoxämischen Schafen zu hohen AVP-Plasmaspiegeln und potenziellen Organschäden geführt hat, sollten sich weitere Studien auf diesem Gebiet mit der Etablierung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen und gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen beschäftigen. Da AVP auch in niedriger Dosierung mit Alterationen der Organperfusion assoziiert sein kann, sollte die klinische Verwendung von AVP 1.) bis zur Sicherstellung einer Prognoseverbesserung in kontrollierten Multicenterstudien [163] als *Ultima ratio* betrachtet werden und 2.) im Rahmen von klinischen Studien stets an eine Überwachung valider Parameter der Endorganperfusion, z. B. $p_{\text{sl}}\text{CO}_2$ bzw. $p_{\text{sl-a}}\text{CO}_2$ [164] oder orthogonale Polarisationspektrophotometrie (OPSI = „*orthogonal polarization spectral imaging*“) [17], gekoppelt sein. Als Variablen der globalen Perfusion und Sauerstoffversorgung sind in diesem Zusammenhang Laktatkonzentration, Stundendiurese, BE und $S_{\text{v}}\text{O}_2$ bzw. $S_{\text{cv}}\text{O}_2$ zu betrachten [204].

Ein weiteres, nicht vorbeschriebenes Ergebnis dieser Untersuchung ist die Beobachtung einer nachlassenden Wirksamkeit bzw. einer Tachyphylaxie gegenüber exogenem AVP in der Endotoxinämie. Sollte AVP in Zukunft einen

festen Platz in der Standardtherapie des Katecholamin-refraktären septischen Schocks einnehmen, könnte diesem Phänomen eine zunehmende Bedeutung zukommen. Umso interessanter ist die Beobachtung, dass die Injektion von $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Methylprednisolon sowohl den unter der AVP-Therapie sukzessive sinkenden MAP reetablieren konnte, als auch die AVP-assoziierte Reduktion des CI attenuierte. Eine Kombinationstherapie aus AVP und Glukokortikoiden scheint sich also positiv auf die Hämodynamik in der Endotoxinämie auszuwirken. Da sowohl Glukokortikoide als auch exogenes AVP zunehmend in der supportiven Sepsistherapie eingesetzt werden, ist eine detaillierte, weitergehende Forschung auf dem Gebiet der Wechselwirkungen dieser Substanzgruppen bei Sepsis und SIRS von großer klinischer Bedeutung.

Literatur

1. [Keine Autoren angegeben] (2000) Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301-1308
2. Abraham E, Laterre PF, Garbino J, et al (2001) 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* 29:503–510
3. Abraham E (1991) Physiologic stress and cellular ischemia: Relationship to immunosuppression and susceptibility to infection. *Crit Care Med* 19:613-618
4. Aird WC (2003) The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 101:3765-3777
5. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG (2001) Nitric oxide synthases : structure, function and inhibition. *Biochem J* 357:593-615
6. 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 (1992). *Crit Care Med* 20:864-874
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
8. Annane D, Bellissant E, Sébille V, et al (1998) Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 46:589-597
9. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet- Riffaut P, Bellissant E (2002) Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288(7):862-871

10. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E (2000) A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 283:1038-1045
11. Annane D (2003) Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients. *Crit Care Med* 31(6):1868-1869
12. Archer SL, Huang JMC, Hampl V, Nelson DP, Shultz PJ, Weir EK (1994) Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:7583-7587
13. Asfar P, Pierrot M, Veal N et al. (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31:215–220
14. Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC (1995) Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 23:265-271
15. Auzinger GM, O'Callaghan PG, Harry RA, Wendon JA (2002) Terlipressin in the treatment of catecholamine resistant septic shock. [Abstract] *Crit Care* 6(Suppl 1):P131
16. Axelrod L (1983) Inhibition of Prostacyclin production mediates permissive effect of glucocorticoids on vascular tone. *Lancet* 1(8330):904-906
17. Backer D de, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98-104
18. Baeuerle PA, Henkel T (1994) Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 12:141-79
19. Bannerman DD, Goldblum SE (1999) Direct Effects of Endotoxin on the Endothelium: Barrier Function and Injury. *Lab Invest* 79:1181-1199
20. Barnes PJ, Adcock I (1993) Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 14:436-441
21. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I (2001) Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med* 27:1584-1591

22. Benedict CR, Rose JA (1992) Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock* 38:165-72
23. Bernadich C, Bandi JC, Melin P, Bosch J (1998) Effects of F-180, a new selective vasoconstrictor peptide, compared with terlipressin and vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics in a rat model of portal hypertension. *Hepatology* 27(2):351-356.
24. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al (1994) The American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818-824
25. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr (2001) Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-709
26. Bersten AD, Holt AW (1995) Vasoactive drugs and the importance of renal perfusion pressure. *New Horiz* 3:650-661
27. Böcker W, Denk H, Heitz PU (2001) *Pathologie* 2. Auflage; Urban&Fischer-Verlag
28. Bone HG, Sielenkämper A, Booke M (1999) Sauerstoffangebot in der Sepsis: Seit 10 Jahren mehr Fragen als Antworten. *Anaesthesist* 48:63-79
29. Bone HG, Waurick R, Van Aken H, et al (1998) Comparison of the haemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition and nitric oxide scavenging in endotoxaemic sheep. *Intensive Care Med* 24:48-54
30. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA (1987) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317(11):653-658
31. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis (1997) A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest* 112:235-43

32. Bone RC (1996) Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 125:680-87
33. Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24(7):1125-1128
34. Booke M (1996) Noradrenalin und Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibition unter physiologischen Bedingungen sowie in hyperdynamer Sepsis: Einfluß auf Hämodynamik, regionale Perfusion, renale Funktion sowie bakterielle Elimination. Habilitationsschrift, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.
35. Booke M, Traber LD, Traber DL (1995) Development of effective therapies for sepsis. *Crit Care Med* 23(7):1305-1306.
36. Bracco D, Chioléro RL, Revelly JP (2001) Systemic and splanchnic hemodynamic effects of vasopressin administration in vasodilatory shock. [Abstract] *Intensive Care Med* 27(Suppl. 2):S138 A15
37. Brigham KL, Bowers RE, Haynes J (1979) Increased sheep vascular permeability caused by E. coli endotoxin. *Circulation Res* 45:292-297
38. Brigham KL (1984) Pulmonary dysfunction caused by diffuse lung inflammation: Roles of metabolites of arachinodic acid. *Prog Biochem Pharmacol* 20:26-37
39. Browning L, Piekos K, Bander J, Guzman J (2003) Conventional versus high-dose titratable vasopressin infusions in the treatment of vasopressor dependent septic shock. [Abstract] *Crit Care Med* 31(2):A106
40. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J (1996) 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* 154:617-624
41. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 274:968-974

42. Brun-Buisson C (2000) The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 26:64-74
43. Bucher M, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A (2002) Cytokine-mediated downregulation of vasopressin V1A receptors during acute endotoxemia in rats. *Am j Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 282:R979-984
44. Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (2000) *Intensivmedizin* 8. Auflage, Springer-Verlag
45. Cameron EM, Wang SY, Fink MP, Sellke FW (1998) Mesenteric and skeletal muscle microvascular responsiveness in subacute sepsis. *Shock* 9(3):184-192
46. Centers for Disease Control (1990) Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 39:31-34
47. Chen P (2002) Vasopressin: New Uses in Critical Care. *Am J Med Sci* 324(3):146-154
48. Chernow B, Rothl BL (1996) Pharmacological manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ Shock* 18:141-155
49. Chrousos GP (1995) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332:1351-1362
50. Clark IA (1986) Suggested importance of monokines in pathophysiology of endotoxin shock and malaria. *Klin Wochenschr* 60(14):756-8.
51. Cooper MS, Stewart PM (2003) Current Concepts: Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 348(8):727-734
52. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, et al (1986) The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73:637-644
53. Czaczkes JW (1964) Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma. *J Clin Invest* 43:1625-1640
54. Davies AO, Lefkowitz RJ (1981) Corticosteroid-induced differential regulation of β -adrenergic receptors in circulating human polymorphonuclear leukocytes and mononuclear leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 51:599-605

55. Day TA, Randle JC, Renaud LP (1985) Opposing α - and β -adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of norepinephrine on supraoptic vasopressin neurons in vivo. *Brain Res* 358:171-179
56. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.*32(3):858-873
57. Dinarello CA (1987) The biology of interleukin 1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* 16(3-4):227-231
58. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, Friesenecker B, Hasibeder WR (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective randomized, controlled study. *Circulation* 107:2313-2319
59. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, Luckner G, Mutz NJ, Hasibeder WR (2001) The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: A retrospective analysis. *Anesth Analg* 93:7-13
60. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A et al (1985) Left ventricular performance in septic shock: Reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 110:402-409.
61. Ertmer C, Sielenkämper AW, Van Aken H, Bone HG, Westphal M (2005) Einsatz von Vasopressin und Terlipressin bei Sepsis und systemischen Entzündungsreaktionen – Auswirkungen auf Mikrozirkulation, Sauerstofftransport, Metabolismus und Organfunktion. *Anaesthesist* 54:346-356.
62. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV (1993) Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery: V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 103:1241–1245.

63. Esbenshade AM, Newman JH, Lams PM, Jolles H, Brigham KL (1982) Respiratory failure after endotoxin infusion in sheep: lung mechanics and fluid balance. *J Appl Physiol: resp envir Exercise Physiol* 53:967-976
64. Feihl F, Waeber B, Liaudet L (2001) Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? *Pharmacol Ther* 91(3):179-213
65. Fink M (1997) Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 110:87-95
66. Fleming I, Dambacher T, Busse R (1992) Endothelium-derived kinins account for the intermediate response of endothelial cells to lipopolysaccharide. *J Cardiovasc Pharmacol* 20(Suppl. 12):135-138
67. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, et al (1994) Nitric oxide synthase isozymes: characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 23:1121-1131
68. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1996) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 7. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford
69. Franchimont D, Martens H, Hagelstein MT, et al (1999) Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2834-2839
70. Freise H, Bruckner UB, Spiegel HU (2001) Animal models of sepsis. *J Invest Surg* 14(4):195-212.
71. Frey EA, Miller DS, Jahr TG, Sundan A, Bazil V, Espevik T, Finlay BB, Wright SD (1994) Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide. *J Exp Med* 176:1665-1671
72. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL (1995) Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 23:1184-1193
73. Friedman G, Silva E, Vincent JL (1998) Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 26:2078-2086

74. Fritz I, Levine R (1951) Action of adrenal cortical steroids and norepinephrine on vascular responses of stress in adrenalectomized rats. *Am J Physiol* 165:456-465
75. Ganz W, Swan HJ (1972) Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol*; 29:241
76. Geiling EMK, Campbell DJ (1926) Variations in blood pressure induced by repeated injections of extracts of the posterior lobe of the pituitary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 29:449-460
77. Giusti-Paiva A, De Castro M, Antunes-Rodrigues J, et al (2002) Inducible nitric oxide synthase pathway in the central nervous system and vasopressin release during experimental septic shock. *Crit Care Med* 30:1306-1310
78. Goldstein DJ, Oz MC (2000) Mechanical support for postcardiotomy cardiogenic shock. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 12:220–228
79. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ (1996) Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224:97–102
80. Greenman RI, Schein RM, Martin MA, et al (1991) A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *JAMA* 266:1097-1102
81. Griffiths MJD, Curzen NP, Mitchell JA, Evans TW (1997) In Vivo Treatment with Endotoxin Increases Rat Pulmonary Vascular Contractility Despite NOS Induction. *Am J Respir Crit Care Med* 156:654–658
82. Grocott-Mason RM, Shah AM (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24:286-295
83. Grunfeld JP, Eloy L (1987) Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension* 10:608-618
84. Guha M, Mackman N (2001) LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal* 13(2):85-94
85. Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA (2003) Vasopressin vs. norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects. *J Appl Physiol* 95:803–809

86. Haigh RM, Jones CT (1990) Effects of glucocorticoids on alpha 1-adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle. *J Mol Endocrinol* 5:41-48
87. Hammond GL, Smith CL, Paterson NA, Sibbald WJ (1990) A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 71:34-39
88. Haren FMP van, Rozendaal FW, Hoeven JG van der (2003) The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent septic shock patients. *Chest* 124:2256–2260
89. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32(9):1928-1948
90. Hollenberg SM, Piotrowski MJ, Parrillo JE (1997) Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to endothelin-1 in septic rats. *Am J Physiol* 272(3 Pt 2):R969-R974
91. Hollenberg SM, Tangora JJ, Piotrowski MJ, Easington C, Parrillo JE (1997) Impaired microvascular constrictive responses to vasopressin in septic rats. *Crit Care Med* 25:869-873
92. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR (2001) Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock. *Chest* 120(3):989-1002
93. Holmes CL, Landry DW, Granton JT (2003) Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care* 7(6):427-434.
94. Hurd TC, Dasmahapatra KS, Ruch BF, Machiedo GW (1988) Red blood cell deformability in human and experimental sepsis. *Arch Surg* 123:217-220
95. Hwa JJ, Ghibaudi L, Williams P, et al (1994) Comparison of acetylcholine-dependent relaxation of large and small arteries of rat mesenteric vascular bed. *Am J Physiol* 266:H952-H958

96. Ioannou G, Doust J, Rokey DC (2003) Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* CD002147.
97. Ince C, Sinaasappel M (1999) Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 27:1369-1377.
98. Iverson LL, Salt PJ (1970) Inhibition of catecholamine uptake 2 by steroids in the isolated rat heart. *Br J Pharmacol* 40:528-530
99. Jackson WF (2000) Ion channels and vascular tone. *Hypertension* 35:173-178
100. Jafri SM, Lavine S, Field BE, et al (1991) Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 18:709-714
101. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 7;354(9177):505-508.
102. Jazayeri A, Meyer WJ (1988) Glucocorticoid modulation of β -adrenergic receptors of cultured rat arterial smooth muscle cells. *Hypertension* 12:393-398
103. Jolley DH, De Keulenaer BL, Potter A, Stephens DP (2003) Terlipressin infusion in catecholamine-resistant shock. *Anaesth Intensive Care* 31:560-564
104. Kalsner S (1969) Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta. *Circ Res* 24:383-395
105. Keh D, Sprung CL (2004) Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32:S527-S533
106. Kimchi A, Ellrodt GA, Berman DS, et al (1984) Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 4:945-951
107. Kirton OC, Windsor J, Wedderburn R, Hudson-Civetta J, Shatz DV, Mataragas NR, Civetta JM (1998) Failure of splanchnic resuscitation in the acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU. *Chest* 113:1064-1069

108. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A (2003) High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31:2646-2650
109. Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K, Kumar V, Kubal K, Sanchala V, Lees DE (1987) Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 15:194–197
110. Krejci V, Hildebrand L, Ten Hoevel M, Sigurdsson GH (2003) Hepato-splanchnic and pancreatic blood flow during administration of vasopressin in septic shock. [Abstract] *Crit Care* 7(Suppl 2):P48
111. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A (2002) Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 8(5):376-388
112. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation in septic shock. *Circulation* 95:1122-1125
113. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA (1997) Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilator septic shock. *Crit Care Med* 25(8):1279-1282
114. Landry DW, Oliver JA (1992) The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 89(6):2071-2074
115. Landry DW, Oliver JA (2001) The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 345:588–595
116. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF (2002) Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 30(11):2548-2552
117. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ (2000) Microvasculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* 190:373-386
118. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D (1998) Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1021–1026

119. Levy MM, Fink MP, Marshall JC (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250-1256
120. Löffler G, Petrides PE (2003) *Biochemie & Pathobiochemie* 7. Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
121. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzapfel L, Breen D, Silverman MS, Takala J, Donaldson J, Arneson C, Grove G, Grossman S, Grover R (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32(1):21-30
122. Luce JM (1998) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26(2):369-76
123. Maciel AT, Creteur J, Vincent JL (2004) Tissue capnometry: does the answer lie under the tongue? *Intensive Care Med* 30(12):2157-2165
124. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, et al (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47:699-703
125. Martich GD, Boujoukos AJ, Suffredini AF (1993) Response of man to endotoxin. *Immunobiology* 187(3-5):403-416
126. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E (2003) The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg* 97:1756–1763
127. McDonald PP, Bald A, Cassatella A (1997) Activation of the NF- κ B Pathway by Inflammatory Stimuli in Human Neutrophils. *Blood* 89(9):3421-3433
128. McEwan BS (1991) Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 12:141-147
129. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F (2002) Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-

- induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 165(7):983-991
130. Mohring J, Glanzer K, Maciel JA Jr, Dusing R, Kramer HJ, Arbogast R, Koch-Weser J (1980) Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2(4):367-376.
 131. Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJC, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, Lamberts SWJ (1995) Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock. *Clin Endocrinol* 43:197-203
 132. Morel DR, Lacroix JS, Hemsén A (1989) Increased plasma and pulmonary lymph levels of endothelin during endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 167:427-428
 133. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, De Luca L, Di Angelantonio E, Orecchioni A, Pandian NG, Pietropaoli P (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 31(5):638-644.
 134. Morelli A, Rocco M, Conti G et al. (2004) Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30:597–604
 135. Morrison HM, Doepfner P, Park GR (1991) Vasopressin in septic shock—A useful or dangerous agent? [Correspondence]. *Intensive Care Med* 17:242–243
 136. Murray PT, Wylam ME, Umas JG (2000) Nitric Oxide and Septic Vascular Dysfunction. *Anesth Analg* 90:89-101
 137. Naeije R (2003) Pulmonary vascular resistance – A meaningless variable? *Intensive Care Med* 29(4):526-529
 138. Nelson D, Beyer C, Samsel R, Wood LDH, Schumacker PT (1987) Pathologic supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during bacteremia in the dog. *J Appl Physiol* 63:1487–1489

139. Nyhan DP, Geller HS, Goll HM, Murray PA (1986) Pulmonary vasoactive effects of exogenous and endogenous AVP in conscious dogs. *Am J Physiol* 251(5 Pt 2):H1009-1016
140. O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359:1209-1210
141. Okamura T, Toda M, Ayajiki, K, et al (1997) Receptor subtypes involved in relaxation and contraction by arginine vasopressin in canine isolated short posterior ciliary arteries. *J Vasc Res* 34:464-472
142. Orchinik M, Murray TF, Moore FL (1991) A corticosteroid receptor in neural membranes. *Science (Washington, D.C.)* 252:1848-1851
143. Ozbek C, Aygenc E, Tuna EU, Selcuk A, Ozdem C (2004) Use of steroids in the treatment of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol* 118(6):439-442
144. Palmer RMJ (1993) The discovery of nitric oxide in the vessel wall: a unifying concept in the pathogenesis of sepsis. *Arch Surg* 128:396-401
145. Papanek PE, Sladek CD, Raff H (1997) Corticosterone inhibition of osmotically stimulated vasopressin from hypothalamic-neurohypophysial explants. *Am J Physiol* 272(pt 2):R158–R162
146. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–490
147. Parker SJ, Watkins PE (2001) Experimental models of gram-negative sepsis. *Br J Surg* 88(1):22-30.
148. Parrillo JE (1993) Mechanisms of disease: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328(20):1471-1478
149. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial Effects of Short-term Vasopressin Infusion during Severe Septic Shock. *Anesthesiology* 96:576-582
150. Paterson RL, Galley HF, Dhillon JK, Webster NR (2000) Increased nuclear factor [kappa]B activation in critically ill patients who die. *Crit Care Med* 28(4):1047-1051

151. Paterson RL, Webster NR (2000) Educational review: Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *J R Coll Surg Edinb* 45:178-182
152. Patil PN, Tye A, Nelson JW (1964) Vasopressin Tachyphylaxis. *J Pharm Sci* 53(6):684-686
153. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP (1995) Long term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 274:338-345
154. Pinsky MR, Vincent J-L, Deviere J, et al (1993) Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 103:565-75
155. Pinsky MR, Vincent JL (2005) Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 33:1119-1122
156. Porembka DT (1993) Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horiz* 1(2):324-341
157. Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL, et al (1987) Hemodynamic responses to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock* 22:11–22
158. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S (1990) Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:10043-10047
159. Regel G, Grotz M, Weltner T, et al (1996) Pattern of organ failure following severe trauma. *World J Surg* 20:422-429
160. Reinhart K, Engel C, Brunkhorst FM, Burchardi H, Bone HG, Eckhardt KU, Forst H, Gerlach H, Gründing M, Huhle G, Oppert M, Olthoff D, Radke J, Ragaller M, Roissant R, Scholz J, Seeger W, Stüber F, Welte T, Quintel M; Loeffler M (2004) Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany – preliminary data from the German “Prevalence” Study. [Abstract] *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 41:11
161. Reinhart K, Karzai W, Meisner M (2000) Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26:1193-1200

162. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
163. Russell JA, Cooper DJ, Walley KR, Holmes CL, Singer J, Hebert PC, Granton J, Mehta S, Terins T (2003) Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST): baseline characteristics and organ dysfunction in vasopressor dependent patients with septic shock. *Am J Resp Crit Care Med* 167:A548
164. Russell JA (1997) Gastric tonometry: Does it work? *Intensive Care Med* 23:3-6
165. Russell JA, Ronco JJ, Lockhat D, Belzberg A, Kiess M, Dodek PM (1990) Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in nonsurvivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 141:659-665
166. Salvo I, de Cian W, Musicco M, et al (1995) The Italian SEPSIS study: Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 21:244-249
167. Schaller MD, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR (1985) Angiotensin II, vasopressin, and sympathetic activity in conscious rats with endotoxemia. *Am J Physiol* 249(6 Pt 2):H1086-1092
168. Scharte M, Meyer J, van Aken H, Bone HG (2001) Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 29(9):1756-1760
169. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B (1990) Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 18:259–263
170. Schmidt RF, Thews G, Lang F (2000) *Physiologie des Menschen* 28.Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
171. Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA (1992) Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radic Res Commun* 17(4):221-237

172. Schumann RR, Lamping N, Kirschning C, Knopf HP, Hoess A, Herrmann F (1994) Lipopolysaccharide binding protein: Its role and therapeutical potential in inflammation and sepsis. *Biochem Soc Trans* 22:80–82
173. Seldinger SI (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriographie: A new technique. *Acta Radiol* 39:368
174. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2003) Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31(6):1752-1758
175. Sharshar T, Calier R, Blanchard A et al. (2002) Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 30:497–500
176. Sibbald WJ, Paterson NAM, Holliday RL, et al (1978) Pulmonary hypertension in sepsis: measurement by the pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest* 73:583–591
177. Silance PG, Simon C, Vincent JL (1994) The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 105:1190-1197
178. Sklar AH, Schrier RW (1983) Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 63:1243-1280
179. Snapper JR, Thabes JS, Lefferts PL, Lu W (1998) Role of endothelin in endotoxin-induced sustained pulmonary hypertension in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 157:81–88
180. Souchon F (1959) Kombinierte Therapie mit Antibiotica und Corticosteroiden bei Kindern mit schwerster Staphylokokkensepsis. *Monatsschr Kinderheilkd* 107:461-466
181. Spath JA Jr., Sloane PJ, Gee MH, et al (1994) Loss of endothelium-dependent vasodilation in the pulmonary vessels of sheep after prolonged endotoxin. *J Appl Physiol* 76:361-369
182. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321(5):280-287.

183. Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN et al. (2003) Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 168:481–486
184. Swaab DF, Nijveldt F, Pool CW (1975) Distribution of oxytocin and vasopressin in the rat supraoptic and paraventricular nucleus. *J Endocrinol* 67:461-462
185. Tarpey SB, Bennett T, Randall MD, Gardiner SM (1998) Differential effects of endotoxaemia on pressor and vasoconstrictor actions of angiotensin II and arginine vasopressin in conscious rats. *Br J Pharmacol* 123:1367-1374
186. Tashkin DP, Conolly ME, Deutsch RI, et al (1982) Subsensitization of β -adrenoceptors in airways and lymphocytes of healthy and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 125:185-193
187. Theilmeier G, Booke M (2003) Norepinephrine in septic patients – friend or foe? *J Clin Anesth* 15(2):154-158
188. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, et al (1999) Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 140:1301-1309
189. Thibonnier M, Preston JA, Dulin N, et al (1997) The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. *Endocrinology* 138:4109-4122
190. Traber DL, Redl H, Schlag G, Herndon DN, Kimura R, Prien T, Traber LD (1988) Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 254:H833-H839
191. Traber DL (2000) Animal models: The sheep. *Crit Care Med* 28:591-592
192. Tsao CM, Ho ST, Chen A, Wang JJ, Li CY, Tsai SK, Wu CC (2004) Low-dose dexamethasone ameliorates circulatory failure and renal dysfunction in conscious rats with endotoxemia. *Shock* 21(5):484-491
193. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle III W (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29(3):487-493

194. Tuchschildt J, Fried J, Swinney R, Sharma OP (1989) Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 17:719–723
195. Tucker JJ, Wilson MA, Wead WB, Garrison RN: Microvascular Endothelial Cell Control of Peripheral Vascular Resistance During Sepsis. *Arch Surg* 1998; 133:1335-1342
196. Ulevitch RJ, Tobias PS (1999) Recognition of Gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immun* 11:19-22
197. Umino T, Kusano E, Muto S et al. (1999) AVP inhibits LPS- and IL-1(beta)-stimulated NO and cGMP via V(1) receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 276:F433–441
198. Urbaschek R, Urbaschek B (1987) Tumor necrosis factor and interleukin 1 as mediators of endotoxin-induced beneficial effects. *Rev Infect Dis* 9(Suppl 5):607-615
199. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359-1367.
200. Vermeij CG, Feenstra BW, Adrichem WJ, Bruining HA (1991) Independent oxygen uptake and oxygen delivery in septic and postoperative patients. *Chest* 99:1438–1443
201. Veyssier-Belot C, Cacoub P (1999) Role of endothelial and smooth muscle cells in the physiopathology and treatment management of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 44:274–282
202. Vincent JL (2002) Endocrine support in the critically ill. *Crit Care Med* 30:702–703
203. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC (2000) Effects of Nitric Oxide in Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1781-1785
204. Vincent JL (2002) The available clinical tools – oxygen-derived variables, lactate, and pHi. In: Vincent JL (Hrsg) *Tissue oxygenation in acute medicine. Update in intensive care medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 193-203

205. Vincent JL (2003) The International Sepsis Forums frontiers in sepsis: high cardiac output should be maintained in severe sepsis. *Crit Care* 7:276–278
206. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I (1992) Vasopressin modulates K⁺-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 263:H491-H496
207. Walker BR, Williams BC (1992) Corticosteroids and vascular tone: mapping the messenger maze. *Clin Sci* 1992; 82:597-605
208. Wallace AW, Tunin CM, Shoukas AA (1989) Effects of vasopressin on pulmonary and systemic vascular mechanisms. *Am J Physiol* 257:H1228-1234.
209. Wang P, Ba ZF, Taut SM, Zhou M, Chaudry IH (1993) Alterations in circulating blood volume during polymicrobial sepsis. *Circ Shock* 40:92-98
210. Warren BL, Eid A, Singer P, et al (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869–1878
211. Westphal M, Daudel F, Bone HG, Van Aken H, Sander J, Stubbe H, Booke M (2004) New approach to an ovine model of hypodynamic endotoxaemia. *Eur J Anaesthesiol* 21(8):625-631.
212. Westphal M, Freise H, Kehrel BE, Bone HG, Aken H van, Sielenkämper AW (2004) Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 32:194–200
213. Westphal M, Noshima S, Isago T, Fujioka K, Maybauer MO, Maybauer DM, Traber LD, Flynn JT, Westphal-Varghese BB, Traber DL (2005) Selective thromboxane A₂ synthase inhibition by OKY-046 prevents cardiopulmonary dysfunction after ovine smoke inhalation injury. *Anesthesiology* 102(5):954-961
214. Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, Ball C, van Aken H, Borgulya R, Bone HG (2003) Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 31(5):1502-1508

215. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, Bone HG (2003) Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 29(2):301-308.
216. Westphal M, Sander J, Van Aken H, Ertmer C, Stubbe HD, Booke M (2005) Bedeutung von Adrenomedullin in der Pathogenese und Behandlung kardiovaskulärer Dysfunktionen und der Sepsis. *Anaesthesist* DOI 10.1007/s00101-005-0888-0.
217. Yasunari K, Kohno M, Murakawa K, Yokokawa K, Takeda T (1990) Glucocorticoids and atrial natriuretic factor receptors on vascular smooth muscle. *Hypertension* 16:581-586
218. Yet S, Pellacani A, Peterson C, et al (1997) Induction of heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells: a link to endotoxic shock. *J Biol Chem* 272:4295-4301
219. Zell R, Geck P, Werdan K, Boekstegers P (1997) TNF-alpha and IL-1 alpha inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: evidence for primary impairment of mitochondrial function. *Mol Cell Biochem* 177(1-2):61-67
220. Zerbe RL, Henry DP, Robertson GL (1983) Vasopressin response to orthostatic hypotension: etiologic and clinical implications. *Am J Med* 74:265-271
221. Zink W, Graf BM (2001) Der Pulmonalarterienkatheter. *Anaesthesist* 50:623-645

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. H. Van Aken und Prof. Dr. H.-G. Bone für die Überlassung des Themas und die Betreuung des Projektes.

Ganz besonders danke ich Dr. Martin Westphal für die engagierte Betreuung und die hervorragende Zusammenarbeit, aus der sich eine gute Freundschaft entwickelt hat.

Für ihre Verlässlichkeit und das sehr gute Teamwork in der Arbeitsgruppe danke ich Dr. Jörg Sander und Sebastian Vocke.

Ariane und Markus Quante gilt mein Dank für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meiner Freundin Mareike Busse danke ich für ihre Geduld, ihre liebevolle Unterstützung und ihre kompetente Assistenz bei den graphischen Darstellungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die durch die jahrelange Unterstützung meines Studiums den Grundstein für die Erstellung dieser Arbeit gesetzt haben.

