

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

**Effekte von Somatostatin auf die Makrohämodynamik
und den globalen Sauerstofftransport im
endotoxämischen Schaf**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Quittek, Martin
aus Krefeld
2008

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Westphal

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

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken
Referent: Prof. Dr. med. M. Westphal
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Wülfing

Zusammenfassung

Effekte von Somatostatin auf die Makrohämodynamik und den globalen Sauerstofftransport im endotoxämischen Schaf

Martin Quittek

Die frühe Phase des septischen Schocks ist durch eine dysregulative Immunantwort sowie eine hypotone-hyperdynamie Kreislaufsituation mit Maldistribution des regionalen Blutflusses charakterisiert. Klinische Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass Somatostatin vasoaktiv wirkt und die Sekretion proinflammatorischer Zytokine hemmt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Therapie mit Somatostatin (10,5 µg/kg/h über 60 min; 3,5 µg/kg/h über 120 min) und die Kombination von Somatostatin (3,5 µg/kg/h) und Noradrenalin (0,3 µg/kg/min) am endotoxämischen Schaf untersucht und mit einer endotoxämischen Kontrollgruppe verglichen. Da Somatostatin zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusbereich führt und potenziell eine intestinale Ischämie verursacht, wurden zusätzlich histologische Proben des terminalen Ileums mikroskopisch analysiert. Das Tierexperiment wurde durch die Bezirksregierung Münster genehmigt (Az. 23.0835.1.0). Somatostatin induzierte allein und in Kombination mit Noradrenalin eine Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks und des systemvaskulären Widerstandsindex. Zeitgleich wurde der globale Sauerstofftransport durch die Kombinationstherapie von Somatostatin und Noradrenalin verschlechtert: Der Sauerstoffverbrauchsindex stieg an und wurde nicht von einem entsprechenden Anstieg des Sauerstoffangebotsindex ausgeglichen. Außerdem zeigten die histologischen Präparate der Darmmukosa stärkere Läsionen bei den Tieren, die Somatostatin erhalten hatten.

Aufgrund des verschlechterten globalen Sauerstofftransports und der intestinalen Schädigung erscheint die Gabe von Somatostatin in der Sepsis gegenwärtig nicht gerechtfertigt zu sein. Es sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um das Nutzen-Risiko-Profil detaillierter beurteilen zu können.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2008

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Sepsis	1
1.1.1 Definitionen und Terminologie	1
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Pathophysiologie	6
1.1.3.1 Infektion und Endotoxinämie	6
1.1.3.2 Zytokine	8
1.1.3.3 Stickstoffmonoxid	9
1.1.3.4 Makrohämodynamik	10
1.1.3.5 Globaler Sauerstofftransport	11
1.1.3.6 Intestinaltrakt	14
1.2 Somatostatin	15
1.2.1 Physiologie	15
1.2.2 Bedeutung von Somatostatin in der Sepsis	16
1.3 Hämodynamische Therapie in der Sepsis	19
1.4 Fragestellung der Arbeit	23
2. Material und Methodik	24
2.1 Sepsismodell: Endotoxinämie am Schaf	24
2.2 Instrumentierung der Tiere	24
2.2.1 Pumonalararterienkatheter	24
2.2.2 Femoralarterienkatheter	27
2.2.3 Transurethraler Harnblasenkatheter	28
2.3 Versuchsdurchführung	28
2.4 Medikamente	31
2.5 Geräte und Materialien	32
2.6 Messverfahren	33
2.7 Histologie	35
2.7.1 Aufarbeitung der Gewebeproben	35
2.7.2 Auswertung der Präparate	37
2.8 Statistik	38

3. Ergebnisse	39
3.1 Effekte der Endotoxin-Applikation	39
3.2 Effekte der Therapie	39
3.2.1 Somatostatin	39
3.2.2 Somatostatin und Noradrenalin	40
3.3 Ergebnisse der Histologie	47
4. Diskussion	55
4.1 Effekte der Endotoxin-Applikation auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport	55
4.2 Effekte von Somatostatin und Noradrenalin in der Endotoxinämie	57
4.2.1 Einfluss von Somatostatin auf den systemischen Blutdruck	57
4.2.2 Einfluss von Somatostatin und Noradrenalin auf den systemischen Blutdruck	59
4.2.3 Globaler Sauerstofftransport	60
4.2.4 Arterielle Laktatkonzentration	61
4.3 Histologie	64
4.4 Limitierungen der Studie	65
5. Schlussfolgerung	67
6. Literatur	69
7. Danksagung	83
8. Lebenslauf	84

Anhang:

Genehmigungsbescheid der Bezirksregierung Münster

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Arginin-Vasopressin
BE	base excess
C_aO_2	arterieller Sauerstoffgehalt
CARS	compensatory antiinflammatory response syndrome
CD	cluster of differentiation
$C_{gemv}O_2$	gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
CI	cardiac index
CO	cardiac output
CO-Hb	Carboxyhämoglobin
COX	Cyclooxygenase
CVP	central venous pressure
DO_2I	oxygen delivery index
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthetase
GHRH	growth hormone releasing hormone
GRO-α	growth related onkogene-alpha
Hb	Hämoglobin
HbO_2	oxygeniertes Hämoglobin
HCO_3^-	Hydrogencarbonat
HE	Hämatoxilin Eosin
HR	heart rate
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
IFNγ	Interferon- γ
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxidsynthetase
kap.-P.	Kapillärer Druck
LPBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid
LVSWI	left ventricular stroke work index
MAP	mean arterial pressure

MARS	mixed antagonistic response syndrome
MHC-II	major histocompatibility complex-II
MIF	Makrophagen-Migrations-Inhibitions-Faktor
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
MPAP	mean pulmonary arterial pressure
nNOS	neuronal Stickstoffmonoxidsynthetase
NO	Stickstoffmonoxid
O₂-ER	Sauerstoffextraktionsrate
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PIRO	predisposition, insult, response, organ dysfunction
PLA₂	Phospholipase-A ₂
PVRI	pulmonary vascular resistance index
RVSWI	right ventricular stroke work index
S.E.M.	standard error of the mean
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
STH	somatotropes Hormon
SVRI	systemic vascular resistance index
SVI	stroke volume index
S_vO₂	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TB	Toluidinblau
Temp.	Körperkerntemperatur
TGF-β	transforming-growth-factor-beta
TLR	toll like receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VO₂	Sauerstoffverbrauch
VO₂I	Sauerstoffverbrauchsindex

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Wirkorte und Funktionen von Somatostatin	16
Tab. 2	Versuchsprotokoll	29
Tab. 3.	Im Versuch verwendete Medikamente	31
Tab. 4.1	Im Versuch verwendete Geräte und Materialien	32
Tab. 4.2	Im Versuch verwendete Geräte und Materialien	33
Tab. 5.1	Berechnungsformeln	34
Tab. 5.2	Berechnungsformeln	35
Tab. 6	Histologische Aufbereitung der Gewebeproben	36
Tab. 7	Histologischer Score nach <i>Haglund</i>	37
Tab. 8.1	Systemische Hämodynamik	40
Tab. 8.2	Kardiopulmonale Hämodynamik, Säure-Basen-Haushalt, globaler Sauerstofftransport und Körperkerntemperatur	41
Tab. 9	Beurteilung der Darmzotten der Therapiegruppe	53
Tab. 10	Beurteilung der Darmzotten der Kontrollgruppe	53

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Sepsis: Schnittmenge aus SIRS und Infektion	4
Abb. 2	Induktion von Zytokinen durch LPS	6
Abb. 3	Das Konzept von SIRS, CARS und MARS	7
Abb. 4	Variablen des globalen Sauerstofftransports	12
Abb. 5	Schleuseneinführungssystem	25
Abb. 6	Schleusensystem in situ	25
Abb. 7	Pulmonalarterienkatheter	25
Abb. 8	Druckkurven bei der Einschwemmung des Pulmonalarterienkatheters	26
Abb. 9	Wedgemanöver	26
Abb. 10	System zur Arterienpunktion	27
Abb. 11	Arterielle Verweilkanüle in situ	27
Abb. 12	Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks	42
Abb. 13	Verlauf des systemvaskulären Widerstandsindex	42
Abb. 14	Verlauf der Herzfrequenz	43
Abb. 15	Verlauf des Herzindex	43
Abb. 16	Verlauf des mittleren pulmonalarteriellen Drucks	44
Abb. 17	Verlauf des Sauerstoffangebotsindex	44
Abb. 18	Verlauf des Sauerstoffverbrauchsindex	45
Abb. 19	Verlauf der Sauerstoffextraktionsrate	45
Abb. 20	Verlauf der arteriellen Laktatkonzentration	46
Abb. 21	Verlauf der Körperkerntemperatur	46
Abb. 22	Grad 0 nach <i>Haglund</i> (H.E.)	47
Abb. 23	Grad I nach <i>Haglund</i> (H.E.)	48
Abb. 24	Grad II nach <i>Haglund</i> (H.E.)	48
Abb. 25	Grad III nach <i>Haglund</i> (H.E.)	49
Abb. 26	Grad IV nach <i>Haglund</i> (H.E.)	49
Abb. 27	Grad 0 nach <i>Haglund</i> (T.B.)	50
Abb. 28	Grad I nach <i>Haglund</i> (T.B.)	50
Abb. 29	Grad II nach <i>Haglund</i> (T.B.)	51

Abb. 30	Grad III nach <i>Haglund</i> (T.B.)	51
Abb. 31	Grad IV nach <i>Haglund</i> (T.B.)	52
Abb. 32	Ausprägung des ilealen Mukosaschadens in den Versuchsgruppen	54
Abb. 33	Oxidativer und Non-Oxidativer Stoffwechsel nach Adrenalin- Stimulation	63

1 Einleitung

1.1 Sepsis

1.1.1 Definitionen und Terminologie

Das Wort „Sepsis“ stammt aus der griechischen Terminologie, die grundsätzlich zwei Zustände des Gewebeuntergangs unterscheidet: „Pepsis“ als einen Prozess, der beispielsweise in der Fermentation von Wein und der Digestion von Nahrung zum Ausdruck kommt und mit guter Gesundheit assoziiert wird und „Sepsis“, ein Vorgang des Verwesens und des Verfalls, verbunden mit Krankheit und Tod (Majno, 1991). Bereits 400 v. Chr. beschrieb *Hippokrates* ein Fieber, das durch eine „faulende Materie“ verursacht wird. Die pathophysiologische Hypothese, dass durch Fäulnis freigesetzte Gifte eine systemische Erkrankung auslösen, hielt sich bis Mitte des 19. Jahrhunderts. Um 1000 n. Chr. beobachtete *Ibn Sina* (Avicenna) ein kontinuierliches Fieber, das durch „Fäulnis des Blutes“ bedingt war. 1751 postulierte *Boerhaave*, dass eine schädliche Substanz über die Wunden eindringt und dadurch eine systemische Erkrankung hervorruft. Auch als *Semmelweis* 1847 die Händedesinfektion mit Chlorwasser einführte, geschah dies unter der Vorstellung, so die Übertragung eines putriden Giftes zu verhindern. Hierdurch konnte die Kindbettsterblichkeit von 9,7% auf 3,3% gesenkt werden (Lenhartz, 1903).

Mit Begründung der modernen Mikrobiologie durch *Pasteur* und *Koch* und dem Nachweis von Bakterien um 1860 wurde schließlich der Grundstein zur Erforschung der Sepsis durch die empirische Wissenschaft gelegt (Fasquelle & Delauney, 1986). *Schottmüller* definierte den Begriff Sepsis im Jahre 1914 folgendermaßen: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb eines Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“. Anstelle der Fäulnisgifte als auslösendes Agens waren also Mikroorganismen getreten (Schottmüller, 1914). Dieser Ansatz der Klärung der

Ätiologie wurde 1928 von *Schwartzman* ergänzt, der hervorhob, dass nicht nur das lebende Bakterium, sondern auch Zellwandbestandteile von Bakterien, insbesondere von gramnegativen Bakterien, die sogenannten Endotoxine, eine Sepsis hervorrufen können (Schwartzman, 1928). Die Endotoxine waren bereits 1892 von *Pfeiffer* bei Untersuchungen über das Cholera Gift nachgewiesen worden (Pfeiffer, 1892). Mit Entdeckung des Penicillin durch *Flemming* erwuchs erstmals eine Therapieoption.

Durch die neuen Möglichkeiten der Intensivtherapie seit den 60er Jahren wurde im Zuge der erreichten Lebensverlängerung der Patienten ersichtlich, dass auch Organe, die von einem möglichen Infektionsherd weit entfernt sind, typische Dysfunktionen aufweisen können (Skillman et al., 1969). Durch die Identifikation verschiedener endogener Botenstoffe wie den Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1 (IL-1) wurde evident, dass neben äußeren Faktoren auch endogene Einflüsse die Entwicklung des Krankheitsbildes beeinflussen (Beutler & Cerami, 1987; Dinarello, 1984). In experimentellen Arbeiten zeigte sich, dass allein die exogene Applikation von TNF- α und anderen Mediatoren auch in Abwesenheit von Endotoxin und Mikroorganismen zu Sepsis-ähnlichen Symptomen führt (Goldman G. et al., 1990; Watters et al., 1986). Auch Erkrankungen ohne Infektionen, zu nennen ist unter anderem die akute Pankreatitis und die Verbrennung, können diesen Symptomkomplex hervorrufen (Allardyce, 1987; Goris et al., 1985; Marshall & Dimick, 1983).

Zu Beginn der 90er Jahre forderte insbesondere *Roger Bone*, den Begriff Sepsis einheitlich zu definieren, da in den zu dieser Zeit vorliegenden Studien unterschiedliche Einschlusskriterien aufgrund unterschiedlicher Definitionen angewandt wurden (Bone, 1991). Die Diskussion darüber führte schließlich zu einer Konsensus-Konferenz zweier amerikanischer Fachgesellschaften (American College of Chest Physicians; Society of Critical Care Medicine) (Bone, 1991; Sibbald et al., 1991; Vincent & Bihari, 1992). Diese gelangte zu der heute weithin akzeptierten Definition und Terminologie der Sepsis (Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee, 1992). Als neuer Begriff wurde das „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) eingeführt, das unabhängig von der heterogenen

Ätiologie (Pankreatitis, Ischämie, Polytrauma, Volumenmangelschock, immunologisch bedingte Organ-Verletzung, exogen applizierte Mediatoren u.a.) die klinischen Charakteristika beschreibt (Abb. 1). Der Terminus „Sepsis“ wurde als ein dem SIRS analoger Symptomkomplex infolge einer nachgewiesenen Infektion definiert. Begriffe wie „Septikämie“ und „Sepsis-Syndrom“ finden seitdem keine Verwendung mehr.

Die Diagnose eines SIRS setzt nach dem Vorschlag der Konsensus-Konferenz den Nachweis von mindestens zwei der folgenden klinischen Befunde voraus:

- Körpertemperatur $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$
- Herzfrequenz > 90 Schläge/min
- Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min oder Hyperventilation mit einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck < 32 torr
- Leukozytose > 12.000 Zellen/mm³, Leukopenie < 4000 Zellen/mm³ oder $> 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im peripheren Blut

Hierbei wurde angenommen, dass die Pathophysiologie der verschiedenen Entitäten des SIRS wie Infektion, Ischämie, Verbrennung, Pankreatitis, Polytrauma und auch die immunologisch vermittelte Schädigung ähnlichen Mechanismen unterliegen. In Abhängigkeit vom Auftreten von Komplikationen entsteht definitionsgemäß ein fließender Übergang der Sepsis mit nur milden systemischen Symptomen in eine „schwere Sepsis“ oder die schwerste Form, den „septischen Schock“. Das Auftreten von mindestens zwei Organdysfunktionen, arterieller Hypotension (Systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Blutdruckabfall > 40 mmHg vom Ausgangswert) oder Perfusionsstörungen kennzeichnet das Vorliegen einer „schweren Sepsis“. Spricht die Hypotension nicht auf eine adäquate Volumentherapie an, so liegt ein „septischer Schock“ vor, auch wenn der arterielle Blutdruck mit Hilfe vasoaktiver Substanzen auf Normwerte korrigiert werden kann. Die Beeinträchtigung der Funktion mehrerer Organe wurde als „Multi Organ Dysfunktion Syndrom“ (MODS) definiert.

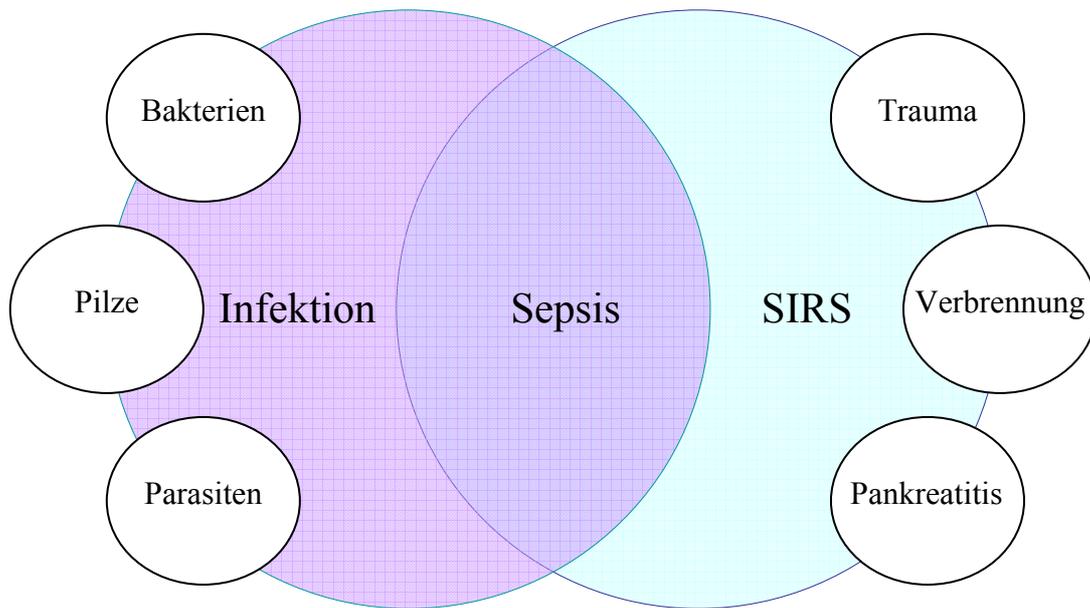


Abb. 1: Sepsis: Schnittmenge aus SIRS und Infektion Modifiziert nach: (Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee, 1992); Abkürzungen: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Für die Weiterentwicklung neuer Therapien und den klinischen Alltag haben sich diese Definitionen als nützlich erwiesen. Sie müssen aber kontinuierlich neuen Erkenntnissen angepasst werden, um unterschiedliche Patientengruppen frühzeitig spezifischen Therapien zuführen zu können (Abraham et al., 2000). In diesem Sinne entwarf eine neuerliche Konsensus-Konferenz im Jahre 2001 das „PIRO“-Konzept (Predisposition, Insult, Response, Organ Dysfunktion), das eine genauere Differenzierung des Krankheitsbildes in der Zukunft erlauben soll (Levy et al., 2003). Dieses Konzept ist in Analogie zu dem in der Onkologie gebräuchlichen TNM-System entstanden. So soll bei der Klassifikation nach PIRO der Patient in vier Kategorien separat beurteilt werden (Opal, 2005).

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz von Sepsis und septischem Schock steigen seit 1930 stetig an. Gründe hierfür liegen in dem steigenden Gebrauch von zytotoxischen und immunsuppressiven Therapien, der verstärkten Anwendung von invasiven Methoden sowie der steigenden Zahl an Infektionen durch Antibiotika-resistente Mikroorganismen (Parrillo et al., 1990). In den USA erkrankten pro Jahr circa 750.000 Patienten an einer Sepsis und alleine 30% versterben daran (Angus et al., 2001). In der 2007 publizierten, prospektiven, multizentrischen Studie des deutschen Kompetenznetzwerks Sepsis (SepNet) wurden epidemiologische Daten erhoben, die für ganz Deutschland repräsentativ sind. Hierfür wurden insgesamt 3877 Patienten von 454 Intensivstationen einbezogen, die sich auf 310 unterschiedliche Krankenhäuser verteilten. Die aus den gewonnenen Daten geschätzte landesweite Prävalenz betrug dabei 12,4% für die Sepsis und 11,0% für die schwere Sepsis. Alleine 55,2% der Patienten mit schwerer Sepsis verstarben dabei im Krankenhaus (Engel et al., 2007).

Eine retrospektive Studie in Großbritannien, die insgesamt 56.673 Patienten einschloss, zeigte, dass bei 27,1% der Patienten innerhalb der ersten 24 Std. nach Aufnahme auf eine Intensivstation die Kriterien der schweren Sepsis erfüllt sind (Padkin et al., 2003).

Obwohl es große Unterschiede bezüglich der existierenden epidemiologischen Studien gibt, kann zusammenfassend festgestellt werden, dass das SIRS und die Sepsis zu den häufigsten Erkrankungen auf Intensivstationen gehören. Die insgesamt hohe Letalität unterstreicht, dass eine intensive medizinische Forschung auf diesem Gebiet notwendig ist (Brun-Buisson, 2000). Außerdem stellen SIRS und Sepsis auch ein großes sozioökonomisches Problem dar, da sie alleine in Deutschland geschätzte Kosten von 3,6 bis 7,7 Milliarden Euro verursachen (Moerer & Burchardi, 2006).

1.1.3 Pathophysiologie

1.1.3.1 Infektion und Endotoxinämie

Bei der systemischen Streuung eines Mikroorganismus entsteht eine Entzündungsreaktion. Handelt es sich um ein gram-negatives Bakterium, so wird diese insbesondere durch das Entotoxin initiiert. Beim Zerfall eines gram-negativen Bakteriums wird Lipopolysaccharid (LPS) aus der Zellwand freigesetzt. Das LPS wird durch ein Protein der Akute-Phase-Reaktion, dem Lipopolysaccharid-Binding-Protein (LPBP), gebunden. Der somit entstandene LPS-LPBP-Komplex bindet nun an eine CD-14-tragende Zelle (Pugin et al., 1993). Hierdurch wird der CD-14-Rezeptor transformiert und interagiert nun mit dem Toll-like-Rezeptor-4 (TLR-4), wodurch der Transkriptionsfaktor NF κ B induziert wird. Dieser bewirkt die Produktion von Zytokinen, Chemokinen und co-stimulierenden Molekülen, wie CD-80 und CD-86 (Abb. 2).

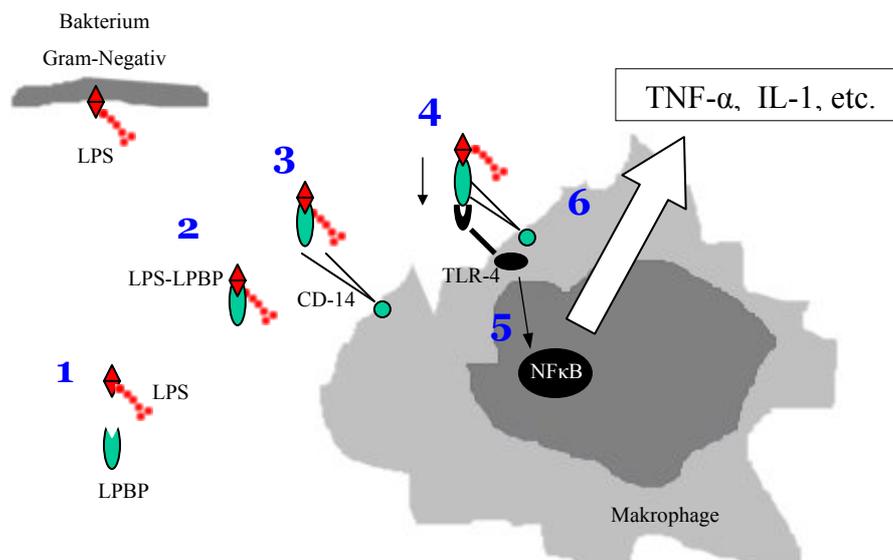


Abb. 2: Induktion von Zytokinen durch LPS Modifiziert nach Glück und Opal (Glück & Opal, 2004); Abkürzungen: IL-1 = Interleukin-1; LPS = Lipopolysaccharid; LPBP = Lipopolysaccharid-Binding-Protein; TLR-4 = Toll-Like-Rezeptor-4; TNF- α = Tumor-Nekrose-Faktor-alpha.

Durch die Mediatoren werden verschiedene inflammatorische Systeme aktiviert. Die dendritischen Zellen werden durch Chemokine stimuliert und wandern in die Lymphknoten. Die Präsentation des prozessierten Antigens mit Major-Histo-

compatibility-Complex-II Molekülen (MHC-II) und co-stimulierenden Molekülen aktiviert die CD-4-tragenden Zellen (T-Helfer-Zellen) und initiiert die Immunreaktion der zellulären Abwehr (Beutler, 2000).

Die Reaktion auf eine Schädigung ist sehr variabel und von der Art der jeweiligen Noxe und den Prädispositionen des Individuums abhängig (Levy et al., 2003). Die Wirtsreaktion gegenüber gram-negativen und gram-positiven Bakterien ist unterschiedlich. Es gibt Anzeichen dafür, dass genetische Polymorphismen des Wirtorganismus, insbesondere des TLR-4 und anderer immunologischer Vermittler den Verlauf des SIRS mitbestimmen (Lorenz et al., 2002; Opal & Cohen, 1999). Dabei kommen neben dem SIRS auch andere Formen der inadäquaten Abwehr vor (Abb. 3). Kennzeichnend ist generell eine Imbalance zwischen Pro- und Antiinflammation. *Roger Bone* bezeichnete die unzureichende Immunabwehr, bei der die antiinflammatorischen Faktoren überwiegen, als Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome (CARS).

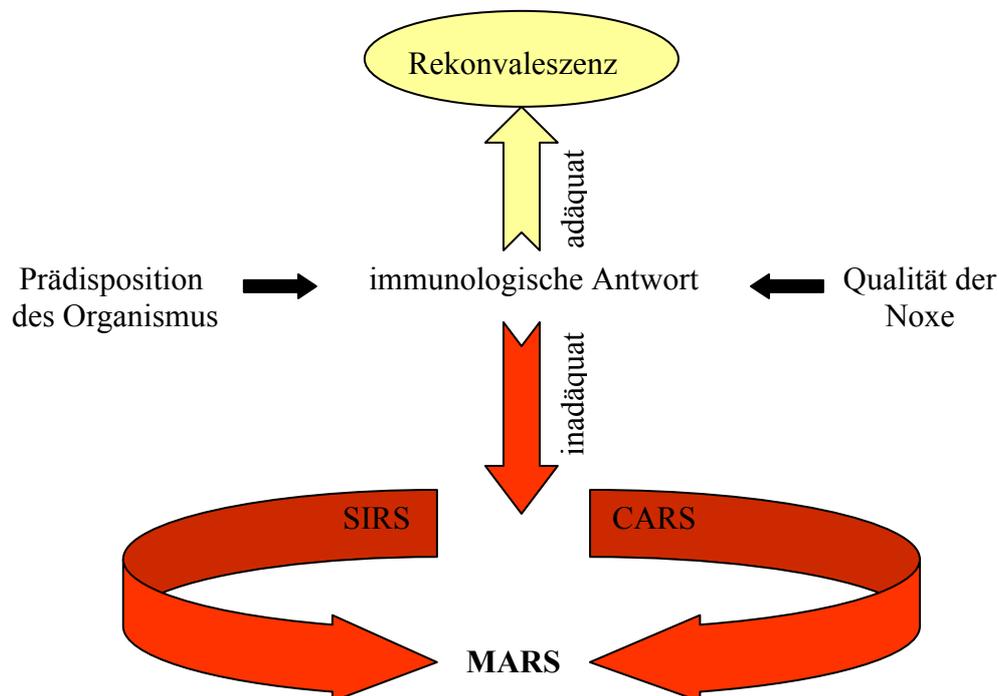


Abb. 3: Das Konzept von SIRS, CARS und MARS Nach *Roger Bone* (Bone, 1996);
Abkürzungen: SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome; CARS = Compensatory
Antiinflammatory Response Syndrome; MARS = Mixed Antagonistic Response Syndrome.

Die Reaktion verläuft hier unangemessen gering und anerg. Auch Mischformen zwischen SIRS und CARS sind möglich. Diese bezeichnete *Bone* mit dem Begriff Mixed Antagonistic Response Syndrome (MARS) (Bone, 1996).

1.1.3.2 Zytokine

Die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 werden 60 min. bis 90 min. nach der Exposition mit LPS von Makrophagen freigesetzt und gelten als Schlüssel-Mediatoren der systemischen Entzündungsreaktion (Damas et al., 1989; Dinarello, 1997; Fong & Lowry, 1990). In einer weiteren Stufe der Inflammation bewirken sie ihrerseits die Liberation von Zytokinen, Lipid-Mediatoren und reaktiven Sauerstoffverbindungen sowie die Aktivierung von Adhäsionsmolekülen (Bhatia & Moochhala, 2004). Es gibt viele Synergismen und additive Wirkungen von TNF- α und IL-1. Sie induzieren beispielsweise über die type-2-Phospholipase-A₂ (PLA₂) und die Cyclooxygenase-2 (COX-2) die Produktion von Prostaglandinen, insbesondere von Prostaglandin-E₂ (PGE₂). Deshalb können die vasodilatativen und pyrogenen Effekte, die nach der Exposition mit TNF- α und IL-1 auftreten, teilweise durch die Gabe von COX-Inhibitoren reduziert werden (Dinarello, 1997). TNF- α und IL-1 aktivieren auch die Transkription und Translation der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS), die insbesondere im Endothel vorhanden ist (Cunha et al., 1994). Auch IL-6, Interferon-gamma (IFN- γ) und Adenosin aktivieren die Produktion von iNOS (Taylor & Geller, 2000; Titheradge, 1999). IL-6 wird in verschiedenen Zellen nach LPS- und TNF- α -Stimulation freigesetzt und aktiviert die Akute-Phase-Reaktion (Castell et al., 1989). In einer experimentellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von IL-6 mit der Mortalität der Sepsis bei Mäusen korreliert (Remick et al., 2002).

Bei anderen Zytokinen wurden sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkungen nachgewiesen. Der Transforming-Growth-Factor-beta (TGF- β) beeinflusst verschiedene Zellaktivitäten, wie z.B. die Apoptose. Andererseits inhibiert TGF- β auch die Freisetzung von IL-1 und TNF- α und induziert den IL-1-Rezeptor-Antagonisten (Chantry et al., 1989). Auch Adhäsionsmoleküle, z.B. das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), der Komplement-Faktor C5a,

Substanz-P und verschiedene Chemokine, wie IL-8 und Growth-related-Oncogen-alpha (GRO- α), haben proinflammatorische Wirkungen (Bhatia & Moolchhala, 2004).

Als Mediatoren mit antiinflammatorischen Wirkungen sind insbesondere IL-4, IL-10 und IL-13 bekannt. Diese hemmen die Produktion von TNF- α und IL-1 sowie die anderer proinflammatorischer Zytokine (Dinarello, 1997). Auch die Steigerung der Konzentration von Kortisol und Katecholaminen im Blutkreislauf wirkt antiinflammatorisch. Außerdem tragen Veränderungen der immunologischen Zellen zur Antiinflammation bei: Die Apoptose der Lymphozyten ist gesteigert und die immunologische Aktivität der T-Zellen kann vermindert sein (Cohen, 2002; Wesche et al., 2005).

1.1.3.3 Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein potenter Regulator des Gefäßtonus und agiert ferner als zytotoxische Substanz, Neurotransmitter und Antioxidant. In Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Parenchymzellen wird es über L-Arginin, durch ein NO-Synthetase-Enzym (NOS) induziert, synthetisiert. Es gibt drei verschiedene NOS-Enzyme: neuronale-NOS (nNOS), induzierbare-NOS (iNOS) und endotheliale-NOS (eNOS). Unter physiologischen Bedingungen wird nur eine geringe Menge an NO in Endothelzellen produziert. Dort erzeugt es Rezeptorvermittelte vasodilatatorische Effekte über die Bildung von cGMP (Boegehold, 1996). Durch Diffusion in das Gefäßlumen wird die Verformbarkeit von Erythrozyten und Leukozyten, die Leukozytenadhäsion und die Thrombozytenadhäsion und -aggregation induziert (Bor-Kucukatay et al., 2003; Cerwinka et al., 2002; Mitchell et al., 1998). In tierexperimentellen Arbeiten zeigte sich, dass NO auch einen Effekt auf die Gefäßpermeabilität in verschiedenen Organen hat (Laszlo et al., 1995). In einer Studie an septischen Patienten konnte aber belegt werden, dass der capillary-filtration-coefficient, ein non-invasiver Index für die Permeabilität der Gefäße in der Mikrozirkulation, nicht mit der Konzentration von NO korreliert (Dhillon et al., 2005).

Im septischen Schock ist die Expression von iNOS erhöht und bedingt die Steigerung der NO-Produktion (Titheradge, 1999). In einer experimentellen Arbeit konnte an septischen Mäusen gezeigt werden, dass die Behandlung mit Antikörpern gegen TNF- α und IL-1 die Plasmakonzentration von NO senkt und die NOS-Aktivität in verschiedenen Zellen vermindert (Cunha et al., 1994). Die Erhöhung der Plasmakonzentration von NO korreliert mit dem Absinken des peripheren Widerstandes und der Erhöhung des Herzindex (CI) (Gomez-Jimenez et al., 1995; Ochoa et al., 1991). Es entsteht eine Vasoplegie, da die Sensibilität der Gefäßmuskelzellen auf Vasopressoren vermindert wird (Julou-Schaeffer et al., 1990). Die Therapie mit NOS-Inhibitoren ermöglicht es, die arterielle Hypotension zu vermindern und den CI, den systemischen Gefäßwiderstand und die Sauerstoffextraktionsrate durch periphere Vasokonstriktion zu normalisieren (Booke et al., 1999; Broccard et al., 2000). Eine klinische Phase-3 Studie mit einem unspezifischen NOS-Inhibitor musste aber abgebrochen werden, da die Mortalität in der Therapiegruppe höher als in der Kontrollgruppe war (Lopez et al., 2004). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass eNOS eher protektive Wirkungen aufweist und zur Regulation der regionalen Perfusion beiträgt (McGown & Brookes, 2007).

1.1.3.4 Makrohämodynamik

In der Sepsis kann durch die vermehrte Freisetzung von Katecholaminen initial eine arterielle Hypertonie bestehen. Innerhalb von etwa 90 min. nach Endotoxinexposition führt aber die durch Mediatoren vermittelte Veränderung des Gefäßtonus zum Abfall des peripheren Widerstandes und zur arteriellen Hypotonie (Bateman et al., 2003). Der CI steigt in der frühen Phase der Sepsis an, insbesondere bei adäquater Volumensubstitution. Dies ist Folge der reflektorischen Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens und wird als hyperdynamie-hypotone Zirkulation bezeichnet (Marik & Varon, 1998; Parrillo et al., 1990). Die Steigerung des CI wird in der Sepsis aber häufig durch eine reversible, multifaktoriell bedingte Herzschädigung limitiert, die als akute septische Kardiomyopathie bezeichnet wird (Krishnagopalan et al., 2002). Bei Patienten in der Sepsis kann echokardiographisch häufig eine verminderte

Ejektionsfraktion nachgewiesen werden. Die Beeinträchtigung der Kontraktilität geht mit einer Dilatation des linken Ventrikels einher und führt zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens. Die auf diese Weise gesteigerte Vorlast induziert eine stärkere Ventrikeldehnung und bedingt durch den Frank-Starling-Mechanismus eine Zunahme des Schlagvolumens. Deshalb kann in der Sepsis bei ausgeglichenem Volumenstatus trotz verminderter Kontraktilität häufig ein ausreichendes Schlagvolumen aufrechterhalten werden (Ellrodt et al., 1985; Pagani et al., 1992; Parker et al., 1984). Die beeinträchtigte systolische Funktion drückt sich dabei in der Verminderung des linksventrikulären Schlagarbeitsindex (LVSWI) aus (Suffredini et al., 1989a).

Ein Hauptfaktor, der zur Kreislaufinstabilität führt, ist die Verringerung des intravaskulären Volumens. Ursächlich hierfür ist das Pooling in den venösen Kapazitätsgefäßen und die generalisiert erhöhte Permeabilität in der Mikrozirkulation, die zur Extravasation von Plasma führt (Landry & Oliver, 2001). Nach adäquater Volumenssubstitution und Wiederherstellung des linksventrikulären Füllungsdruckes ist die Ausprägung der arteriellen Hypotension direkt abhängig von der Kontraktilität und dem Grad des systemischen Widerstands (Groeneveld et al., 1988; Vincent et al., 1992). Prognostisch positive Indikatoren sind die Normalisierung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), bzw. dessen Ansprechbarkeit auf Volumenssubstitution, die Normalisierung des systemvaskulären Widerstandsindex (SVRI) und die Verbesserung der ventrikulären Funktion (Metrangolo et al., 1995). Persistiert die arterielle Hypotension trotz adäquater Volumenssubstitution, ist der Einsatz von Vasopressoren indiziert. Der per definitionem vorliegende septische Schock ist durch Komponenten des hypovolämischen, obstruktiven, kardiogenen, distributiven und zytotoxischen Schocks charakterisiert (Dellinger, 2003).

1.1.3.5 Globaler Sauerstofftransport

Für die Oxygenierung des Gewebes sind einerseits der diffusive Sauerstofftransport in der Lunge und im Zielgewebe und andererseits der konvektive Transport im Blut, bzw. den Erythrozyten notwendig. Beide Mechanismen sind in der Sepsis beeinträchtigt (Bateman et al., 2003). Zur Quantifizierung dieser

Dysfunktionen können die Parameter des globalen Sauerstofftransportes bestimmt werden: Der Sauerstoffangebotsindex (DO_{2l}), der Sauerstoffverbrauchsindex (VO_{2l}) und die Sauerstoffextraktionsrate (O_2 -ER).

$$DO_{2l} = CaO_2 \times CI$$

$$VO_{2l} = CI \times (CaO_2 - C_{gemv}O_2)$$

$$O_2\text{-ER} = (VO_{2l} / DO_{2l}) \times 100$$

Abb. 4: Variablen des globalen Sauerstofftransportes Abkürzungen: DO_{2l} = Sauerstoffangebotsindex; VO_{2l} = Sauerstoffverbrauchsindex; CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt; CI = Herzindex; $C_{gemv}O_2$ = gemischtvenöser Sauerstoffgehalt; O_2 -ER = Sauerstoffextraktionsrate.

Der DO_{2l} spiegelt bei konstantem Hämoglobingehalt hauptsächlich die Oxygenierung des Blutes in der Lunge und die Höhe des CI wider. Der VO_{2l} und die O_2 -ER kennzeichnen den tatsächlich verbrauchten Sauerstoff und das Verhältnis zum Sauerstoffangebot. Die Höhe des Sauerstoffverbrauchs ist abhängig vom Sauerstoffbedarf des Gewebes, der adäquaten Distribution des CI auf regionaler und mikrovaskulärer Ebene und der Funktion des aeroben Metabolismus. Physiologisch wird der DO_{2l} bei steigendem VO_{2l} über die Steigerung des CI angepasst. Die O_2 -ER bleibt zwischen 25% und 30% konstant. Die verbleibenden 70-75% des transportierten Sauerstoffs bilden die Sauerstoffreserve. Ist aufgrund von Pathologien der DO_{2l} vermindert bzw. der VO_{2l} erhöht, wird die O_2 -ER kompensatorisch gesteigert. Der VO_{2l} ist also zunächst vom DO_{2l} unabhängig. Erst wenn der DO_{2l} unter 300 ml/min/m^2 sinkt, wird die maximale O_2 -ER erreicht. Der VO_{2l} ist dann linear abhängig vom DO_{2l} . Hierdurch entsteht eine Sauerstoffschuld, der anaerobe Stoffwechsel wird gesteigert und die Laktatkonzentration erhöht sich. Deshalb wird diese Grenze auch als „kritischer DO_{2l} “ ($DO_{2l_{crit}}$) bezeichnet (Oczenski et al., 2001).

In der Sepsis ist der Gasaustausch sowohl in der Lunge als auch im Zielgewebe gestört (Bateman et al., 2003). Die pulmonale Diffusionsstrecke ist im Rahmen von Fibroproliferation und der Ausbildung von interstitiellen und intraalveolären Ödemen verlängert. Zusätzlich ist das Ventilations-Perfusions-Verhältnis beeinträchtigt, und es entstehen Rechts-Links-Shunts (Bellingan, 2002). Durch das venöse Pooling im Rahmen der Wirkung von NO und anderen

Vasodilatoren kann es zu einem Verlust der Vorlast des Herzens kommen. In Verbindung mit der eingeschränkten myokardialen Kontraktilität und dem Abfall des peripheren Widerstandes führt dies zur Verminderung des CI (Parrillo, 1993). Konsekutiv kommt es auch zum Abfall des DO_2I . Eine regionale Maldistribution bewirkt in der Sepsis zudem, dass der angebotene Sauerstoff nicht adäquat in das Zielgewebe verteilt wird (Rukonen et al., 1993). Im Zielgewebe ist letztlich die interkapilläre Distanz durch den Verschluss von Kapillaren vergrößert. Die kritische Sauerstoffdiffusionsstrecke, das heißt die maximal mögliche Distanz, die ein Mitochondrium von der Sauerstoffquelle entfernt sein darf, ist aber durch den erhöhten Sauerstoffbedarf verkürzt. Im Skelettmuskel wird deshalb die Flussgeschwindigkeit und O_2 -ER in den verbleibenden Kapillaren kompensatorisch erhöht (Bateman et al., 2003). Im Bereich des Dünn-darms hingegen wird diskutiert, dass in der Sepsis ganze Abschnitte (sogenannte „weak units“) der Mikrozirkulation umgangen werden. Auf diese Weise entstehen Shuntvolumina, die dazu führen, dass trotz eines adäquaten DO_2I ein Abfall des VO_2I und eine Sauerstoffschuld im Gewebe entstehen. Als weitere ursächliche Faktoren werden hierbei Defekte in der Zellatmung diskutiert (Ince & Sinaasappel, 1999). Fink et al. postulieren, dass komplexe Störungen des zellulären, aeroben Stoffwechsels zu einer „zytopathischen Hypoxie“ führen (Fink, 2002).

Der Abfall des VO_2I durch diese Störungen von Distribution und Verwertung des DO_2I hat zur Folge, dass der DO_2I_{crit} in der Sepsis schon bei höheren Werten erreicht wird als im gesunden Organismus. Diese Erkenntnis und die Beobachtung, dass das Überleben kritisch kranker Patienten häufig mit erhöhten Werten von DO_2I und VO_2I assoziiert ist, führte zu der Hypothese, dass die exogene Anhebung des DO_2I einen therapeutischen Nutzen haben könnte. Dieser Therapieansatz konnte aber das Outcome septischer Patienten nicht signifikant verbessern (Gattinoni et al., 1995; Hayes et al., 1994). Rivers et al. belegten hingegen in einer prospektiven, kontrollierten, klinischen Studie, die 263 Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock einschloss, dass die Einstellung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (S_VO_2) auf Werte von mindestens 70% innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnosestellung

die Letalität signifikant senkt. Für das Outcome im septischen Schock ist also ein balanciertes Verhältnis von DO_2I und VO_2I , das durch die S_VO_2 reflektiert wird, von Bedeutung (Rivers et al., 2001).

1.1.3.6 Intestinaltrakt

Die lokoregionalen Perfusionsunterschiede sind in der Sepsis im Splanchnikusgebiet am stärksten ausgeprägt (Fink et al., 1989; Vallet et al., 1994). Zusätzlich zu dieser regionalen Distributionsstörung ist auch die Mikrozirkulation beeinträchtigt (siehe Kapitel 1.1.3.5). Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Ischämietoleranz der Darmmukosa besonders niedrig ist (Pastores et al., 1996). Die Hypoperfusion des Mesenteriums führt zur Hypoxie und Azidose, woraus dann die Erhöhung der mukosalen Permeabilität und die Desintegration der Darmmukosa resultiert (Tugtekin et al., 2001). Zusätzlich ist in der Sepsis die Proliferation der Darmmukosa vermindert, und es kommt vermehrt zur Apoptose (Clark et al., 2007). Immunologische Vorgänge wie die Freisetzung von Entzündungsmediatoren führen zur Destruktion der Darmmukosa (Lobo et al., 2005). Die Folge ist schließlich die Translokation von Darmbakterien in die Darmwand und den systemischen Kreislauf (Daudel et al., 2007). Bisher wurden zwar nur geringe Konzentrationen translozierter Keime nachgewiesen, in neueren Untersuchungen wurde aber festgestellt, dass ein Großteil der Keime nur molekularbiologisch erfasst werden kann (Alverdy, 2007). Die Barrierefunktion des Darms könnte auch Einfluss auf die Letalität in der Sepsis haben. In einer klinischen Studie an Patienten einer pädiatrischen Intensivstation belegten *Sharma* et al., dass die Inzidenz einer nekrotisierenden Enterokolitis mit der Endotoxinkonzentration im systemischen Blutkreislauf und der Letalität korreliert. Dabei wurde angenommen, dass Endotoxine durch die Translokation von Darmbakterien in den Blutkreislauf gelangten (Sharma et al., 2007). Ziel einer Sepsistherapie muss es daher sein, die Integrität der Darmmukosa zu erhalten, bzw. sie nicht noch zusätzlich zu beeinträchtigen.

1.2 Somatostatin

1.2.1 Physiologie

Somatostatin wurde 1968 von *Krulich* et al. identifiziert (Krulich et al., 1968). Die neuroendokrine Funktion des hypophysiotropen Hormons liegt in der Inhibition von somatotropen Hormon (STH) und Thyroidea-stimulierenden-Hormon (TSH) in der Adenohypophyse. Es wird rhythmisch freigesetzt, liegt aber die meiste Zeit des Tages nur in sehr niedriger Konzentration vor. Beim Menschen wurden Vesikel des zyklischen Tetradekapeptids nicht nur in Kernregionen des Hypothalamus identifiziert, sondern auch im endokrinen und exokrinen Teil des Pankreas, im Gastrointestinaltrakt, in den Speicheldrüsen, der Schilddrüse, den Nieren, der Prostata, der Plazenta, im Lymphsystem, in immunologischen Zellen, im Endothel und im Blut. Im Pankreas wird Somatostatin in den D-Zellen der Langerhansinseln synthetisiert (Barnett, 2003). Es wurde nachgewiesen, dass Somatostatin inhibitorisch auf verschiedene Zielhormone, die exokrine Aktivität und die Zellproliferation wirkt. Außerdem wird die Apoptose durch Somatostatin begünstigt (Lamberts et al., 1991). Somatostatin ist in unterschiedlichen Funktionen als Neurohormon, Neurotransmitter, autokrines und parakrines Hormon wirksam (Tab. 1).

Die Wirkung von Somatostatin wird über die Bindung an spezifische Somatostatin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche vermittelt, welche dann intrazelluläre Signaltransduktionen induzieren. Bisher wurden sechs verschiedene Somatostatin-Rezeptor-Subtypen identifiziert, die sich im Vorkommen in verschiedenen Geweben und Zelltypen und in ihrer jeweiligen Kombination und Dichte auf den Zellen unterscheiden. In der Regulation der Genexpression von Somatostatin-Rezeptoren wurden Einflüsse von Glukokortikoiden, thyreoidalen Hormonen sowie auch ein positiver Trigger durch Somatostatin selbst beschrieben (Kraus et al., 1999; Woodmansee et al., 2000; Xu et al., 1995). Die Wirkung von Somatostatin an der Zielzelle ist letztlich vom einzelnen Somatostatin-Rezeptor-Subtyp und von der Interaktion der verschiedenen Subtypen an einer Zelle abhängig (Barnett, 2003).

<u>Wirkort</u>	<u>Funktion</u>
Hypophysenvorderlappen	Inhibition von STH und TSH
Pankreas-Sekretion	- <u>Endokrin</u> : Inhibition von Insulin, Glukagon und Pankreaspolypeptid - <u>Exokrin</u> : Inhibition von Bikarbonat und digestiven Enzymen
Gastrointestinaltrakt	- <u>Peptid-Sekretion</u> : Inhibition von Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin, Vasoaktivem-Intestinalem-Peptid, Motilin, Enteroglukagon, Neurotensin, Magensäure, intrinsischem Faktor und Gallensaft. - <u>Funktionsmodulation von</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Darmmotilität, Magenentleerung, Passagezeit, Dünndarmsegmentation • Gallenblasenkontraktilität, Gallenfluss, Splanchnikus- und Leberperfusion • Intestinaler Absorption von Glukose, Fruktose, Galaktose, Laktose, Aminosäuren, Kalzium, Glycerol, Xylose und Triglyceriden • Mukosazell-Proliferation - <u>Stimulation der Wasser und Elektrolytaborption</u>
Schilddrüse	Inhibition von Thyroxin-, Trijodthyronin- und Calcitonin-Sekretion
Niere und Nebenniere	Inhibition der Renin- und Aldosteron-Sekretion
Immunsystem	Inhibition von aktivierten Immunzellen
Zentrales Nervensystem	Auswirkung auf Kognition und Verhalten
Allgemein	-Inhibition der Zellproliferation -Begünstigung der Apoptose

Tab. 1: Wirkorte und Funktionen von Somatostatin Modifiziert nach *Barnett* (Barnett, 2003); Abkürzungen: STH = Somatotropes Hormon; TSH = Thyroidea-stimulierendes-Hormon.

1.2.2 Bedeutung von Somatostatin in der Sepsis

In experimentellen Arbeiten wurde festgestellt, dass beim Schaf nach Endotoxinapplikation die Somatostatinkonzentrationen portal und jugular ansteigen (Briard et al., 1998). Das im peripheren Blut gemessene Somatostatin wird dabei hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt synthetisiert (Taborsky & Ensinnck, 1984). Hier induziert Somatostatin eine Abnahme des intestinalen Blutflusses, der kapillaren Austauschfläche und der intestinalen Resorption und ist durch den

Einfluss auf die glatte Muskulatur der Arteriolen und präkapillären Sphinkteren ein potenter Vasokonstriktor (Pawlik et al., 1989a; Romeo et al., 1990). Saruc et al. wiesen in einer Studie an Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung dopplersonografisch nach, dass die Applikation von Somatostatin in einer Rate $250 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ den gastroduodenalen und portalen Blutfluss vermindert (Saruc et al., 2003). Neben den Effekten im Splanchnikusbereich wurden aber auch Wirkungen auf die systemische Hämodynamik nachgewiesen. In einer klinischen Studie an Patienten während abdomineller Operationen steigerte die Somatostatin-Infusion von $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ über eine Minute den MAP um 20 % (Tyden et al., 1979). Diese Erkenntnisse weisen auf einen direkten vasomotorischen Effekt von Somatostatin hin. Dieser könnte in der Sepsistherapie von Nutzen sein, da die Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskelzellen im septischen Schock gegenüber exogenen Katecholaminen vermindert sein kann. Die Entwicklung non-adrenerger Vasopressoren ist daher von großer klinischer Bedeutung (siehe Kapitel 1.3). Die vasokonstriktorisches Effekte von Somatostatin könnten aber auch unerwünschte Wirkungen in der Sepsis haben. Durch die Beeinträchtigung der Splanchnikusperfusion durch Somatostatin, die in der Sepsis per se schon verschlechtert ist, entsteht potentiell die Gefahr einer zusätzlichen Schädigung des Gastrointestinaltraktes (siehe Kapitel 1.1.3.6) (Fink et al., 1989; Rukonen et al., 1993).

Neben den vasoaktiven Eigenschaften könnten auch immunmodulatorische Effekte von Somatostatin für die Sepsistherapie von Bedeutung sein. In diesem Kontext konnten in Tierexperimenten Einflüsse von Somatostatin auf proinflammatorische Zytokine nachgewiesen werden. Somatostatin senkt die Sekretion von TNF- α , IL-1-beta und IL-8 aus hepatischen Sternzellen der Ratte (Lang et al., 2005). In einer experimentellen Arbeit mit endotoxämischen Ratten bewirkte die Gabe von Somatostatin einen Aktivitätsabfall der Phospholipase-A₂ (PLA₂), der Myeloperoxidase und der unspezifizierten NOS. Auch die Konzentration von Malodialdehyd, das als Nebenprodukt der Lipidperoxidation ein Indikator für die Produktion von Sauerstoff-Radikalen ist, wurde gesenkt (rias-Diaz et al., 1997a). Das Somatostatin-Analogon Octreotid verminderte in einer Untersuchung an Ratten in durch caecaler Ligation induzierter Sepsis die

Infiltration neutrophiler Leukozyten im uterinen und ovariellen Gewebe (Sener et al., 2005). Der Einfluss von Somatostatin auf die LPS-induzierte Sekretion von TNF- α wurde sowohl in vitro, an humanen pulmonalen Makrophagen, als auch in vivo, an der endotoxämischen Ratte untersucht. In beiden Versuchen konnte die TNF- α -Sekretion, bzw. die TNF- α -Konzentration signifikant gesenkt werden (Balibrea et al., 1994; Landa et al., 1995). Konträr hierzu demonstrierten *Esposito et al.* allerdings, dass die Induktion einer Hyperglykämie durch die Gabe von Somatostatin zu erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine im systemischen Kreislauf führt (Esposito et al., 2002).

Auch die akut nekrotisierende Pankreatitis ist durch die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und die Ausbildung eines SIRS oder MODS gekennzeichnet (Hirota et al., 2000). In verschiedenen Tiermodellen konnte ein positiver Effekt von Somatostatin und Somatostatin-Analoga auf die Mikrozirkulation des Pankreas sowie den Grad der Nekrotisierung und der systemischen Inflammation nachgewiesen werden (Hoffmann et al., 1996; Plusczyk et al., 1998). Klinische Studien konnten diese Effekte aber nicht eindeutig belegen (Andriulli et al., 1998; Cavallini & Frulloni, 2001; Greenberg et al., 2000; Uhl et al., 1999).

1.3 Hämodynamische Therapie in der Sepsis

Zur Aufrechterhaltung des zellulären O₂-Angebotes in der schweren Sepsis und dem septischen Schock empfehlen die Evidenz-basierten Leitlinien des internationalen Expertengremiums „Surviving Sepsis Campaign“ in den ersten sechs Stunden nach Diagnosestellung die hämodynamische Therapie gemäss folgenden Zielen durchzuführen (Dellinger et al., 2008):

- Zentralvenöser Druck (CVP) von 8-12 mmHg
- MAP \geq 65 mmHg
- Urinproduktion \geq 0,5 ml * kg⁻¹ * h⁻¹
- S_vO₂ \geq 70 %

Diese sogenannte „early goal directed therapy“ innerhalb der ersten sechs Stunden nach Therapiebeginn verringerte in einer kontrollierten, klinischen Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock sowohl die Letalität während des Krankenhausaufenthaltes als auch die 28- und die 60-Tage Letalität (Rivers et al., 2001). *Varpula* et al. bestätigten in einer retrospektiven Studie an 111 Patienten im septischen Schock diese Ergebnisse und wiesen nach, dass ein MAP < 65 mmHg und eine S_vO₂ < 70 % innerhalb der ersten 48 Stunden der Intensivbehandlung des septischen Schocks unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte 30-Tage Letalität sind (Varpula et al., 2005).

Eine wichtige Maßnahme für das Erreichen der genannten Therapieziele ist die Substitution eines Volumenmangels, der häufig durch venöses Pooling und Extravasation von Plasma in der Sepsis entsteht (Landry & Oliver, 2001). Indikatoren für den Erfolg der Volumentherapie sind dabei ein Anstieg von CVP, MAP oder der Urinproduktion und die Reduktion der Herzfrequenz. Führt die Gabe von Volumen aber allein zu einem Anstieg der kardialen Füllungsdrücke, die durch den CVP und den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PCWP) repräsentiert werden, entsteht das Risiko der kardialen Dekompensation (Dellinger et al., 2008).

Sollte das Therapieziel $S_vO_2 \geq 70\%$ nicht durch eine Volumensubstitution erzielt werden, wird die Erhöhung des Hämatokrits auf $\geq 30\%$ und die Applikation von Dobutamin empfohlen (Dellinger et al., 2008). Persistiert die arterielle Hypotension trotz adäquater Volumensubstitution, ist die Therapie mit Vasopressoren erforderlich (Dellinger, 2003). Als Medikamente der ersten Wahl werden dafür Noradrenalin und Dopamin empfohlen (Dellinger et al., 2008). Noradrenalin ist ein Neurotransmitter der postganglionären sympathischen Neurone und hat eine starke α -adrenerge und im Vergleich zu Adrenalin nur geringe β -adrenerge Wirkung. Durch die α -adrenerg-vermittelte Vasokonstriktion bewirkt Noradrenalin primär die Steigerung des diastolischen Blutdrucks und kann dadurch im septischen Schock MAP und SVRI erhöhen. Auch die Distribution des Blutflusses wird durch Noradrenalin moduliert. Die These, dass Noradrenalin durch eine renale Vasokonstriktion die Nierenfunktion in der Sepsis verschlechtert, konnte aber nicht bestätigt werden. In einer tierexperimentellen Arbeit an Schafen in hyperdynamer Sepsis verbesserte die Gabe von Noradrenalin in einer Dosierung von $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ durch die Steigerung von MAP und CI die Urinausscheidung und die Kreatininclearance ohne Beeinträchtigung des renalen Blutflusses (Di Giandomasso et al., 2003). *Bourgoin et al.* zeigten in einer prospektiven, klinischen Studie an Patienten im septischen Schock, dass dabei die Einstellung des MAP ≥ 85 mmHg gegenüber einem MAP ≥ 65 mmHg keine weitere Verbesserung der renalen Funktion zur Folge hat (Bourgoin et al., 2005). Diese Ergebnisse wurden durch eine Untersuchung von *Deruddre et al.* bestätigt. Bei Patienten im septischen Schock wurde hier durch die MAP-Steigerung mit Noradrenalin auf Werte zwischen 65 und 75 mmHg die Urinausscheidung verbessert und der dopplersonographisch gemessene renale Widerstandsindex gesenkt. Die Anhebung des MAP über 75 mmHg und über 85 mmHg verbesserte diese Variablen aber nicht weiter (Deruddre et al., 2007). Zur Auswirkung von Noradrenalin auf die Splanchnikus-Perfusion sind verschiedene Untersuchungen durchgeführt worden. In einer klinischen Studie verglichen *Meier-Hellmann et al.* den Blutfluss und Sauerstofftransport im Splanchnikusbereich von Patienten in der schweren Sepsis ohne Noradrenalin-Therapie mit Patienten im septischen Schock unter

Noradrenalin-Therapie. Blutfluss, Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch im Splanchnikusgebiet waren dabei unter der Therapie mit Noradrenalin erhöht (Meier-Hellmann et al., 1996). In einer Studie an Schweinen in der Sepsis kamen *Krejci* et al. aber zu weniger günstigen Ergebnissen. Dabei wurden die Auswirkungen exogener Katecholamin-Applikation auf den Blutfluss in der gastralen und jejunalen Mukosa sowie den Blutfluss in der Arteria mesenterica superior untersucht. Die Messungen wurden mit Multiple-Channel-Laser-Doppler-Flowmetrie durchgeführt. Noradrenalin und Adrenalin induzierten dabei einen Abfall des Blutflusses in der jejunalen Mukosa und der Arteria mesenterica superior (Krejci et al., 2006). Aufgrund des unterschiedlichen Nutzen-Risiko-Profiles wird der Einsatz der verschiedenen Katecholamine in der Sepsistherapie fortwährend kontrovers diskutiert. *De Backer* et al. verglichen in einer klinischen Studie Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin zur Therapie im septischen Schock. Noradrenalin führte dabei zu einer geringeren Beeinträchtigung von Glukose- und Laktatmetabolismus und der Perfusion des Hepatosplanchnikus-Bereichs (DeBacker et al., 2003). Außerdem wiesen *Martin* et al. in einer klinischen Studie nach, dass die Therapie mit Noradrenalin im Vergleich zur Therapie mit anderen Vasopressoren im septischen Schock mit einer Minderung der Letalität assoziiert ist (Martin et al., 2000). Deshalb wurde in dem hier vorliegendem Experiment Noradrenalin eingesetzt.

Ein großes Problem in der Therapie des septischen Schocks besteht in der häufig evidenten verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskelzellen gegenüber exogenen Katecholaminen (Meadows et al., 1988; Meyer et al., 1996). Diese Wirkungsminderung wurde auch für Nordadrenalin beim endotoxämischen Schaf nachgewiesen (Lange et al., 2007). Als Ursachen werden vor allem die Downregulation der α -adrenergen Rezeptoren, der verminderte α -adrenerg-vermittelte Kalzium-Einstrom in die glatten Muskelzellen und die Oxidation von Noradrenalin durch NO und reaktive Sauerstoffverbindungen diskutiert (Theilmeier & Booke, 2003). Durch Dosiserhöhungen der Katecholamine steigt das Risiko von unerwünschten Wirkungen. Dabei können Arrhythmien, subendokardiale Ischämien, pulmonaler Hypertonus und eine Verschlechterung der diastolischen Funktion auftreten (Boldt, 2000). Außerdem

beeinträchtigen Katecholamine dosisabhängig die Mikrozirkulation und die Perfusion des Splanchnikusgebietes (Meier-Hellmann et al., 1997). Luckner et al. untersuchten 2005 in einer retrospektiven, klinischen Studie 316 Patienten mit septischen Schock und Schock nach einer Kardiotomie. Dabei erwies sich die Noradrenalinapplikation von $> 0,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ als ein unabhängiger Risikofaktor für die Letalität während der Intensivbehandlung (Luckner et al., 2005). Eine retrospektive Studie von Katsaragakis et al. bestätigte diese Ergebnisse. Dabei wurde das Outcome von Patienten im septischen Schock untersucht, die eine Noradrenalin-Dosis von $> 4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ erhalten hatten. Es zeigte sich, dass nur 33 % dieser Patienten überlebt hatten (Katsaragakis et al., 2006). Deshalb ist die Erforschung non-adrenerger Vasopressoren für die Therapie des septischen Schocks von Bedeutung.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden daher die Effekte von Somatostatin allein und der Kombination von Somatostatin mit Noradrenalin am endotoxämischen Schaf untersucht. Gemäss der erläuterten Empfehlungen der „Surviving Sepsis Campaign“ wurde zusätzlich eine Volumensubstitution durchgeführt.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Die vasoaktiven Eigenschaften von Somatostatin könnten zusätzlich zur Volumensubstitution und Katecholamintherapie die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport in der Sepsis verbessern. Studien zu dieser Therapie fehlen bislang. Daher sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob die alleinige Applikation von Somatostatin und die Kombinationstherapie mit Noradrenalin die Makrohämodynamik und den globalen Sauerstofftransport in einem etablierten und klinisch validen Großtiermodell verbessert (Traber, 2000; Westphal et al., 2004). Da Somatostatin eine vasokonstriktorische Wirkung auf die Gefäße im Splanchnikusbereich hat, sollte durch die mikroskopische Analyse von postmortal entnommenen Proben des terminalen Ileums zusätzlich geklärt werden, ob die intestinale Mukosa durch Somatostatin geschädigt wird (Pawlik et al., 1989a).

Die Nullhypothese H0 lautete: „Die Applikation von Somatostatin allein und in Kombination mit Noradrenalin führt unter Volumensubstitution, verglichen mit einer endotoxämischen Kontrollgruppe, im endotoxämischen Schock zu keiner Verbesserung der Makrohämodynamik und des globalen Sauerstofftransports und beeinträchtigt die Integrität der Darmmukosa.“

Die Alternativhypothese H1 lautete: „Die Applikation von Somatostatin allein und in Kombination mit Noradrenalin führt unter Volumensubstitution, verglichen mit einer endotoxämischen Kontrollgruppe, im endotoxämischen Schock zu einer Verbesserung der Makrohämodynamik und des globalen Sauerstofftransports und beeinträchtigt die Integrität der Darmmukosa nicht.“

2 Material und Methodik

2.1 Sepsismodell: Endotoxinämie am Schaf

Die Fragestellung dieser Arbeit wurde am chronisch instrumentierten, endotoxämischen Schaf untersucht. Dieses Tiermodell ist für die Sepsis beim Menschen etabliert und allgemein anerkannt (Booke et al., 1996; Redl et al., 1996; Westphal et al., 2003a). Das Versuchsvorhaben wurde durch die Bezirksregierung Münster genehmigt (siehe Anhang) und in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Dr. med. vet. M. Lücke) durchgeführt. Als Versuchstiere dienten 16 weibliche Schafe, die in eine endotoxämische Therapiegruppe und eine endotoxämische Kontrollgruppe aufgeteilt wurden. Das mittlere Gewicht der Tiere betrug 40 ± 5 kg.

2.2 Instrumentierung der Tiere

Am Vorabend der Instrumentierung wurde dem Tier das Futter, jedoch nicht das Wasser entzogen. Das Versuchstier erhielt zur Narkose eine intramuskuläre Ketamin-Injektion von $20\text{-}25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Ketanest[®], Parke-Davis, Berlin, Freiburg, Deutschland). Mit der Instrumentierung wurde begonnen, wenn das Tier adäquat anästhesiert war. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte anschließend mit einer kontinuierlichen Propofolapplikation von $2\text{-}4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (Disoprivan[®], AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland). Die Tiere wurden nicht invasiv beatmet, sondern atmeten unter Raumluft spontan.

2.2.1 Pulmonalarterienkatheter

Es erfolgte zunächst eine Rasur im Bereich der rechten V. jugularis. Nach Infiltration mit einem Lokalanästhetikum (Meaverin[®] 1%, Aventis Pharma GmbH, Bad Soden, Deutschland) wurde das Gefäß unter manueller Stauung mit einer Seldinger-Punktionskanüle punktiert und eine 8,5 Fr-Einführungsschleuse (Schleuseneinführungsbesteck 8,5 Fr. Super-ARROW[®]-Flex, ARROW[®]

Deutschland GmbH, Erding, Deutschland; Abb. 5) eingeführt, die mit Nylonfäden fixiert wurde (Abb. 6).



Abb. 5: Schleuseneinführungssystem

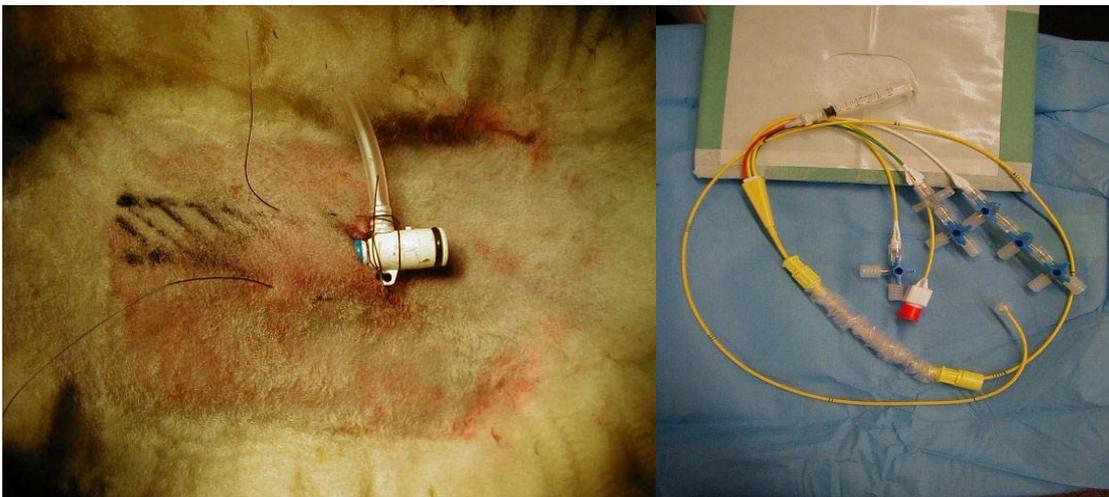


Abb. 6: Schleusensystem in situ

Abb. 7: Pulmonalarterienkatheter

An dem Seitenarm der Einführungsschleuse wurden eine Ringer-Laktat-Lösung und die Propofol-Infusion ($120-180 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$, Disoprivan[®]; AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland) zur Aufrechterhaltung der Anästhesie angeschlossen. Über die Einführungsschleuse wurde ein 7,5 Fr-Pulmonaliskatheter (Edwards-Swan-Ganz[®] Fr 7,5; Edwards Critical Care Division, Irvine CA, USA, Abb. 7) unter ständiger Kontrolle der Druckkurve (Abb. 8) platziert. Hierbei war die richtige

Position erreicht, wenn sich der Katheter mit gefülltem Ballon in „Wedge-Position“ befand (Abb. 9). Der Katheter wurde ebenfalls mit Nylonfäden fixiert.

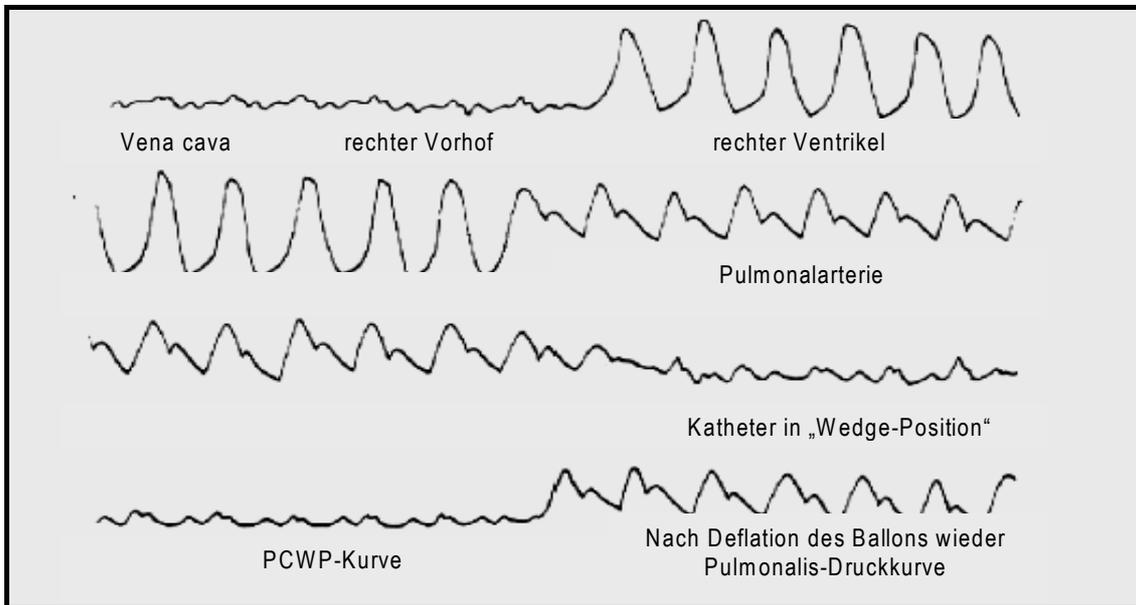


Abb. 8: Druckkurven bei der Einschwemmung des Pulmonalarterienkatheters (Hirt, 1997)

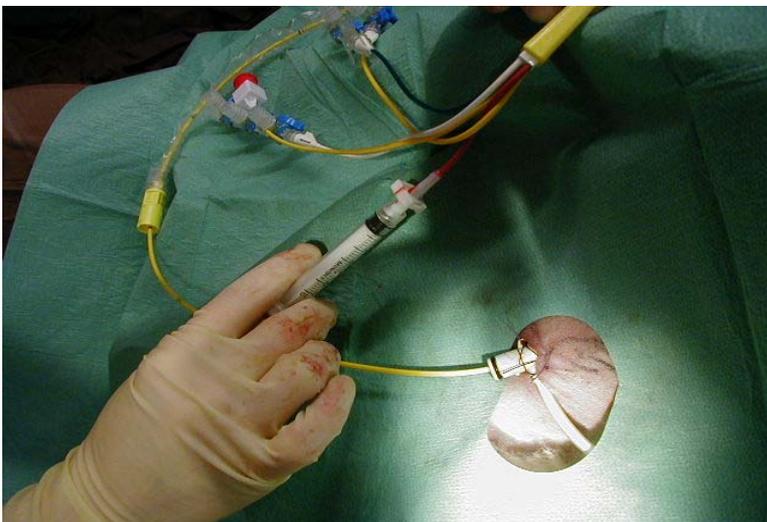


Abb. 9: „Wedgemanöver“

Im Verlauf des Experimentes wurden mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters Körperkerntemperatur, MPAP, CVP und PCWP gemessen. Außerdem wurde aus dem Katheter gemischtvenöses Blut zur Bestimmung des gemischt-

venösen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung entnommen.

2.2.2 Femoralarterienkatheter

Die Tiere wurden im Bereich der linken Arteria femoralis rasiert und mit einem Lokalanästhetikum (Meaverin[®] 1%, Aventis Pharma, Bad Soden, Deutschland) infiltriert. Anschließend wurde mittels Seldingertechnik die Arterie punktiert und ein 18 G-Katheter (18-gauge Leader Cath; Vygon Aachen, Deutschland, Abb. 10) platziert. Der Katheter wurde mit Nylonfäden fixiert (Abb. 11).



Abb. 10: System zur Arterienpunktion

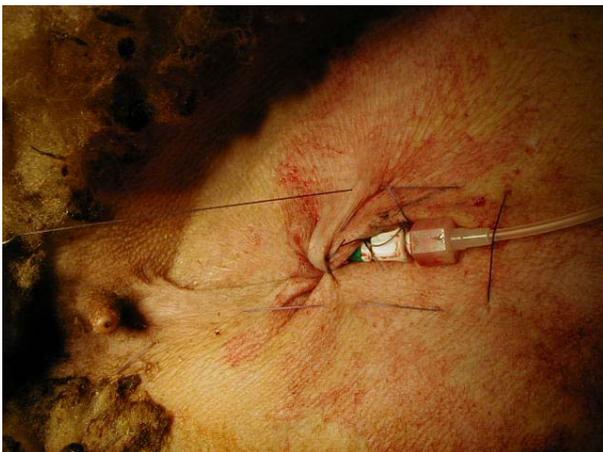


Abb. 11: Arterielle Verweilkanüle in situ

2.2.3 Transurethraler Harnblasenkatheter

Nach Desinfektion des Genitalbereichs wurde den Tieren mit Hilfe eines Scheidenspekulums ein transurethraler Harnblasenkatheter zur Bestimmung der Urinvolumina gelegt und mit 10 ml Flüssigkeit geblockt.

2.3 Versuchsdurchführung

Die Tiere wurden in speziellen Käfigen gehalten, in denen freier Zugang zu Futter und Wasser bestand. Nach der Instrumentierung wurde ein Antibiotikum infundiert (2 g Ceftriaxon; Rocephin[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und ein Ruheintervall von 24 h gewährt. Anschließend wurde die Studie bei den Tieren nur durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: Körperkerntemperatur $< 40,0^{\circ}\text{C}$ und $> 38,5^{\circ}\text{C}$, Herzfrequenz (HR) $< 100/\text{min}$, mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP) $< 25\text{ mmHg}$, arterielle Laktatkonzentration $< 1\text{ mmol/l}$ und reizlose Punktionsstellen. Die Messungen wurden stets im Wachzustand und im Stehen durchgeführt. Im Verlauf des Experimentes gab es keine Anzeichen von Schmerzen bei den Tieren.

Nach einer Baselinemessung (BL-1) der hämodynamischen Parameter, der Körperkerntemperatur und der Durchführung von Blutgasanalysen wurde bei allen Tieren durch die kontinuierliche Endotoxin-Infusion in einer Dosierung von 10 ng/kg/min über 19 Stunden (*Salmonella typhosa* Endotoxin, Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland) eine hypotone-hyperdynamie Kreislaufsituation induziert und aufrechterhalten. Simultan wurden zur Volumensubstitution 7 ml/kg/h einer kristalloiden Flüssigkeit infundiert (SH 27 Substitutionslösung zur Hämofiltration, DIALOC[®]-Beutel, B. Braun Schiwa GmbH & Co.KG, Glandorf, Deutschland). Vier Tiere starben während des Experiments und wurden von der Studie ausgeschlossen. Die übrigen Tiere wurden 16 Stunden nach Beginn der Endotoxin-Gabe via Randomisierung der Therapiegruppe ($n = 6$) oder der Kontrollgruppe ($n = 6$) zugewiesen. Anschließend wurde in Analogie zur BL-1 eine weitere Baselinemessung (BL-2) durchgeführt. Dem Versuchsprotokoll (Tab. 2) entsprechend erhielten die Tiere der Therapiegruppe dann zunächst über eine Stunde eine Initialdosis Somatostatin von

10,5 µg/kg/h (Somatostatin 3 mg Curamed[®], CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland).

Somatostatin in der Endotoxinämie							
Schaf Nr.: _____		Gewicht: _____		Datum: _____			
Messung	BL1	BL 2	20 min	40 min	1 h	2 h	3 h
Somatostatin	3,5 µg/kg/h				10,5 µg/kg/h		
Vol.-Subst.	Start						
Noradrenalin						Start	
Endotoxin	Start						
Temp.							
MPAP							
CVP							
MAP							
PCWP							
HR							
CO							
Hb							
SaO ₂							
pH							
paCO ₂							
paO ₂							
HCO ₃ ⁻							
BE							
Laktat							
Glukose							
Vol.-Subst.	7 ml/kg/h						
Endotoxin	10 ng/kg/min						
Noradrenalin						0,3 µg/kg/min	

Tab. 2: Versuchsprotokoll Abkürzungen: BL-1: Baseline-1; BL-2: Baseline-2; Temp: Körpertemperatur; MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; CVP: zentralvenöser Druck; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; HR: Herzfrequenz; CO: Herzzeitvolumen; Hb: arterielle Hämoglobinkonzentration; SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; paCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; HCO₃⁻: arterielle Bikarbonatkonzentration; BE: Basenüberschuss.

Nach einer Stunde wurde die Somatostatindosis auf 3,5 µg/kg/h vermindert und für weitere zwei Stunden fortgesetzt. Diese Dosierung wurde von der Therapie der oberen gastrointestinalen Blutung mit Somatostatin abgeleitet. Hierfür werden 3,5 µg/kg/h empfohlen (Saruc et al., 2003; Valenzuela et al., 1989). In der dritten Stunde wurde simultan Noradrenalin in einer Dosierung von 0,3 µg/kg/min infundiert (Arterenol[®], Sanofi-Aventis Dt. GmbH, Frankfurt, Deutschland). Das Monitoring wurde mit Blutgasanalysen und der Erfassung der hämodynamischen Parameter und der Körperkerntemperatur in der ersten Stunde alle 20 min. durchgeführt und danach stündlich.

Nach Beendigung der Messreihe wurden die Tiere mit Propofol in eine tiefe Narkose versetzt und mit gesättigter Kaliumchloridlösung (7,45%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) getötet. Im Anschluss wurden umgehend Proben des terminalen Ileums entnommen und gemäss des in Kapitel 2.7 beschriebenen Verfahrens histologisch aufgearbeitet und mikroskopisch analysiert.

Mit den Tieren der Kontrollgruppe wurde analog verfahren, mit dem einzigen Unterschied, dass kein Somatostatin appliziert wurde. Stattdessen wurde eine isotone Natriumchloridlösung mit gleicher Infusionsrate zugeführt.

2.4 Medikamente

Nachfolgend sind die Medikamente tabellarisch aufgeführt, die im Experiment eingesetzt wurden. Sie sind unter Angabe des Herstellers alphabetisch geordnet.

Handelsname	Hersteller
Arterenol [®] , Durchstechflasche 25 ml	Sanofi-Aventis Dt. GmbH, Frankfurt, Deutschland
Baxter Natriumchloridlösung Viaflex [®] Plastikbeutel	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland
Disoprivan [®] , Propofol	AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland
Isotone Natriumchlorid-Lösung	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Kaliumchlorid 7,45%	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Ketanest [®] 50, Ketamin	Parke-Davis, Berlin, Freiburg, Deutschland
Liquemin [®] N 5000, 5000 I.E. Heparin Natrium	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland
Meaverin [®] 1%, Mepivacain	Aventis Pharma GmbH, Bad Soden, Deutschland
Rocephin [®] , Ceftriaxon	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland
Salmonella typhosa Endotoxin	Sigma Chemicals, Deisenhofen, Deutschland
SH 27 Substitutionslösung zur Hämofiltration, DIALOC [®] - Beutel, 4500 ml	B. Braun Schiwa GmbH & Co.KG, Glandorf, Deutschland
Somatostatin 3 mg Curamed [®]	CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland

Tab. 3: Im Versuch verwendete Medikamente

2.5 Geräte und Materialien

In den nachfolgenden Tabellen sind die im Versuch verwendeten Geräte und Materialien mit dem jeweiligen Hersteller aufgeführt. Die Materialien, die für die Histologie verwendet wurden, sind gesondert in Kapitel 2.7.1 aufgelistet.

Geräte	Hersteller	Geräte	Hersteller
Arterien-Katheter-Set, 18-gauge Leader Cath	Vygon Aachen, Deutschland	Original Infusomat [®] -Leitung (Dauertropfinfusion)	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Blasenverweil-katheter (Ballonkatheter)	Porgès S.A., Le Plessis, Robinson-Cedex, Frankreich	Monitor Hellige Servomed	Hellige Ltd., Freiburg, Deutschland
Geschlossenes Drainagesystem mono-flo [®]	Kendall Healthcare, Neustadt/Donau, Deutschland	Sigma Stat 2.03 (Statistiksoftware)	SPSS, Chicago, IL, USA
Blutgasanalysegerät ABL [®] 625 Radiometer [®]	Radiometer Medicals A/S, Brønshøj, Dänemark	Original-Perfusor [®] -Leitung	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
9520 A CO-Computer (Cardiac-Output-Computer)	Edward Lifesciences [®] , Irvine, CA, USA	Original-Perfusor [®] -Spritze OPS 50 ml	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Druckleitung	ANGIOKARD Medizintechnik GmbH & Co.KG, Friedeburg, Deutschland	Perfusor [®] segura	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

Tab. 4.1: Im Versuch verwendete Geräte und Materialien

Geräte	Hersteller	Geräte	Hersteller
3 DT-XX BD (Becton-Dickinson) 3-fach- Druckwandler-Set	Ohmeda Ltd & Co. KG, Erlangen, Deutschland	Picco [®] 50 Arterial Blood Sample (BGA-Spritze)	Radiometer Medicals A/S, Brønshøj, Dänemark
Edwards-Swan- Ganz [®] Fr. 7,5 Katheter (Pulmonal- arterienkatheter)	Edwards Critical Care Division, Irvine, CA, USA	Regu-flo II (Tropfenregler)	Smith Medical Deutschland GmbH, Kirchseeon, Deutschland
Baxter Durchfluss- gehäuse (Thermistor- adapter)	Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland	Perkutanes Super- ARROW [®] -Flex Schleusenein- führungsbesteck Fr. 8,5	ARROW-GmbH, Erding, Deutschland
Ethicon [®] Vicryl [®] 2/0 metric Nahtmaterial	Johnson & Johnson, Brüssel, Belgien	3-Wege-Hahn	pvb Medizintechnik GmbH & Co.KG, Kirchseeon, Deutschland

Tab. 4.2: Im Versuch verwendete Geräte und Materialien

2.6 Messverfahren

Im Anschluss an die Instrumentierung wurden der Pulmonalarterien- und der Femoralarterienkatheter mit einem Druckspülsystem mit heparinierter Baxter-NaCl-Lösung (10 I.E. Heparin auf 1 ml NaCl 0,9%, Fluss $3 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$) konnektiert (Baxter Natriumchlorid-Lösung, Baxter GmbH, Unterschleißheim, Deutschland; Liquemin[®] N 5000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und über Druckaufnehmersysteme (DTX[®] 3-fach Druckwandler-Set, Ohmeda Ltd. & Co. KG, Erlangen, Deutschland) an Monitore (Hellige Servomed, Hellige Ltd., Freiburg, Deutschland) angeschlossen. Über die Katheter wurden so HR, MAP, MPAP und CVP gemessen. Der PCWP wurde durch visuelle Bestimmung des Umschlagpunktes des computerunterstützt aufgezeichneten

pulmonalarteriellen Druckverlaufes während der pulmonalarteriellen Okklusion durch den Ballonkatheter ermittelt. Mit Hilfe der Thermodilutionsmethode wurde das Herzzeitvolumen (CO) bestimmt, wobei der Mittelwert von drei 10 ml-Injektionen einer 0,9%igen und 4° C kalten NaCl-Lösung berechnet wurde (9520 A Cardiac Output Computer, Edward Lifescience®, Irvine, CA, USA). CI, Schlagvolumenindex (SVI), SVRI, pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (PVRI) sowie rechts- und linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI und LVSWI) wurden mit Standardformeln berechnet (Westphal et al., 2004). Diese sind in Tab. 5.1+2 zusammengefasst. Es wurden gemischtvenöse und arterielle Blutproben zur Bestimmung von Sauerstoffsättigung, Hämoglobin- und Laktatkonzentration abgenommen. Die Blutgasanalysen wurden mit einem Blutgasanalysegerät durchgeführt (ABL 620, Radiometer; Kopenhagen, Dänemark). Der DO_2I , der VO_2I und die O_2 -ER wurden nach den in Tab. 5.2 dargestellten Formeln berechnet (Westphal et al., 2004).

Parameter	Berechnungsformel
Körperoberfläche (BSA) [m ²]	$0,084 \cdot \sqrt[3]{\text{Körpergewicht}} \text{ [m}^2\text{]}$ Meeh`Formel (GUYTON et al., 1973) (Schafspezifische Konstante: 0,084)
Herzindex (CI) [l·min ⁻¹ ·m ⁻²]	$\frac{\text{Herzzeitvolumen [l·min}^{-1}\text{]}}{\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]}}$
Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) [dyne·cm ⁻⁵ ·m ²]	$\frac{\text{MAP [mmHg]} - \text{CVP [mmHg]} \cdot 80}{\text{CI [l·min}^{-1}\text{·m}^{-2}\text{]}}$
Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (PVRI) [dyne·cm ⁻⁵ ·m ²]	$\frac{\text{MPAP [mmHg]} - \text{PCWP [mmHg]} \cdot 80}{\text{CI [l·min}^{-1}\text{·m}^{-2}\text{]}}$
Schlagvolumenindex (SVI) [ml·m ⁻²]	$\frac{\text{CI [l·min}^{-1}\text{·m}^{-2}\text{]} \cdot 1000}{\text{HR [l·min}^{-1}\text{]}}$

Tab. 5.1: Berechnungsformeln Nach Westphal (Westphal et al., 2004); Abkürzungen: MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; CVP = zentraler Venendruck; MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck; PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; HR = Herzfrequenz.

Parameter	Berechnungsformel
Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex (RVSWI) [g·m·m ⁻²]	$0,0136 \cdot (\text{MPAP [mmHg]} - \text{CVP [mmHg]}) \cdot \text{SVI [ml} \cdot \text{m}^{-2}]$
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI) [g·m·m ⁻²]	$0,0136 \cdot (\text{MAP [mmHg]} - \text{PCWP [mmHg]}) \cdot \text{SVI [ml} \cdot \text{m}^{-2}]$
Sauerstoffangebotsindex (DO ₂ I) [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	$(\text{arterielles Hb [g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{arterielle O}_2\text{-Sättigung [\%]} \cdot 0,136 + \text{arterieller O}_2\text{-Partialdruck [mmHg]} \cdot 0,03) \cdot \text{CI [l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$
Sauerstoffverbrauchsindex (VO ₂ I) [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	$\{ \text{arterielles Hb [g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot (\text{arterielle O}_2\text{-Sättigung [\%]} - \text{venöse O}_2\text{-Sättigung [\%]}) \cdot 0,136 + (\text{arterieller O}_2\text{-Partialdruck [mmHg]} - \text{venöser O}_2\text{-Partialdruck [mmHg]}) \cdot 0,03 \} \cdot \text{CI [l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]$
Sauerstoffextraktionskonstante (O ₂ -ER)	$\frac{(\text{VO}_2\text{I}) [\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]}{(\text{DO}_2\text{I}) [\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}]}$

Tab. 5.2: Berechnungsformeln Nach *Westphal* (Westphal et al., 2004); Abkürzungen: MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; CVP = zentraler Venendruck; MPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Blutdruck; PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; HR = Herzfrequenz.

2.7 Histologie

2.7.1 Aufarbeitung der Gewebeproben

Unmittelbar nach Eintritt des Todes wurde den Schafen eine Gewebeprobe des terminalen Ileums entnommen. Nach Reinigung der Präparate mit steriler NaCl-Lösung wurden diese in 4%iger Paraformaldehyd-Lösung bei 4 °C fixiert. Die Proben wurden dann nach einem Standard-Schema für die Hämatoxylin-Eosin- und die Toluidin-Blau-Lichtmikroskopie aufbereitet (Tab. 6).

Hämatoxylin-Eosin Lichtmikroskopie:

- 24-48 h Fixierung in 4% Paraformaldehyd, 0,1 m PBS gepuffert, pH 7,4
- 24 h Auswaschung des Fixiermittels mit 0,1 m PBS, pH 7,4
- Dehydratation mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe (40%, 70%, 90%, 96%, 100%)
- 24-72 h Zedernholzöl zur Verdrängung des Restalkohols
- 24 h Zedernholzöl-Paraffin-Gemisch bei 48°C
- 24 h Infiltration von reinem Paraffin 58°C
- 3 mal 24 h Infiltration mit einem Paraffin-DMSO-Gemisch bei 58 °C
- Aufgießen in eine Kassetten form und Abkühlung auf Raumtemperatur
- Herstellung von 8-10 µm an einem Rotationsmikrotom (Reichert und Jung)
- Aufziehen der Schnitte auf Eiweiß-Glycerin beschichtete Objektträger
- Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach Meyer:
 1. Entparaffinierung durch Xylol-Einbettung für zwei mal 10 min
 2. Rehydrierung mit einer absteigenden Alkoholreihe und Aqua dest.
 3. Einstellen der Objektträger für 10 min in Hämatoxylin und anschließend Wässerung für 30 min
 4. Färbung für 1-2 min in Eosin
 5. Differenzierung und Dehydrierung durch eine aufsteigende Alkoholreihe, einmal 10 min Karbolxylol und zweimal 10 min Xylol
 6. Eindecken der Proben mit DePeX

Toluidin-Blau-Lichtmikroskopie:

- Auswaschung des Fixiermittels mit 0,1 m PBS, pH 7,2 für drei mal 30 min
- 1 h Osmiumtetraoxid 2% in 0.1 m PBS, pH 7,2
- Dehydratation mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe, jeweils drei mal 30 min
- 2 h Propylenoxid als Intermedium
- 24 h Propylen-Glycid-Ether im Gemisch 1:1
- 24 h reines Glycid-Ether bei Raumtemperatur
- Einbettung und Polymerisation in Glycid-Ether für 24 h bei 60 °C
- Herstellung von Semidünnschnitten von 1µm an dem Ultramikrotom (Fa Leica)
- Färbung der Semidünnschnitte mit Toluidinblau 1% für 30 sek

Tab. 6.: Histologische Aufbereitung der Gewebeproben Abkürzungen: PBS = Phosphate buffered saline; DMSO = Dimethylsulfoxid; DePeX = Einschlußsharz.

2.7.2 Auswertung der Präparate

Als Grundlage für die semiquantitative Auswertung der Darmhistologien dienten die Arbeiten von *Chiu et al.* und *Haglund et al.* (*Chiu et al.*, 1970; *Haglund et al.*, 1975). Diese beschrieben die charakteristischen mikroskopischen Pathologien bei relativer Darmischämie und differenzierten unterschiedliche Schweregrade. *Haglund et al.* wiesen nach, dass der Ort der Schädigung hauptsächlich die vulnerable Dünndarmmukosa ist, während auch bei höhergradigen Mukosachäden die Lamia propria, Submukosa und Muscularis in der Regel kaum Veränderungen zeigen. *Haglund et al.* unterteilten die Mukosaveränderungen in fünf Schweregrade, wobei der Grad 0 die normale Mukosa repräsentiert und Grad I bis V die verschiedenen pathologischen Grade. Pathognomonische Läsionen sind für Grad I die Bildung eines subepithelialen Zwischenraums an der Spitze des Villus, für Grad II die Abhebung des Epithels über die Spitze hinausgehend. Bei Grad III ist nur noch ein kleiner Teil des Epithels mit der Lamina propria verbunden und bei Grad IV ist das gesamte Epithel abgelöst, sodass die Villi insgesamt freiliegen. Fünftgradige Läsionen sind durch die Desintegration und Ulzeration des Gewebes bis in die Lamina propria gekennzeichnet (siehe Tab. 7) (*Haglund et al.*, 1975).

Grade	Morphologisches Korrelat
0	Normale Mukosa
I	Abhebung des Epithels an der Spitze des Villus mit Ausbildung eines subepithelialen Zwischenraumes
II	Abhebung des Epithels des Villus, über die Spitze hinausgehend
III	Nur noch ein kleiner Anteil des Epithels ist nicht abgelöst
IV	Das Epithel ist vollständig abgelöst; der Villus liegt frei
V	Ulzeration und Desintegration bis in die Lamina propria

Tab. 7: Histologischer Score nach *Haglund*

Das Gradingssystem nach *Chiu* und *Haglund* ist zur wissenschaftlichen Einteilung der relativen Darmischämie etabliert und wurde zur Bewertung des Mukosaschadens zu unterschiedlichen Fragestellungen herangezogen (*Glasgow et al.*, 2000; *Knichwitz et al.*, 1998b; *Wattanasirichaigoon et al.*, 2000).

2.8 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde die Sigma Software (SPSS Inc., Version 2.03; Chicago, IL, USA) verwendet. Alle Daten wurden als Mittelwert (MEAN) \pm Standardfehler (SEM) dargestellt. Nach Sicherstellung der Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde ein paarweiser t-Test durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen zu berechnen. Mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) für Messwertwiederholungen und einer Student-Newman-Keuls post-hoc-Korrektur für Mehrfachvergleiche wurden die Effekte innerhalb der Gruppen berechnet. Für alle statistischen Tests wurden p-Werte < 0.05 als statistisch signifikant interpretiert.

3 Ergebnisse

Eine tabellarische Übersicht der Versuchsergebnisse ist in den Tabellen 7.1 und 7.2 dargestellt.

3.1 Effekte der Endotoxin-Applikation

Nach der 16-stündigen Endotoxin-Gabe zeigten alle Tiere, sowohl in der Therapiegruppe als auch in der Kontrollgruppe eine hypotone-hyperdynamische Zirkulation, die durch einen Abfall von MAP und SVRI sowie einen Anstieg von HR und CI gekennzeichnet war (Abb. 12-15). Auch der MPAP und der PVRI nahmen unter der Endotoxin-Applikation zu (Abb. 16). Diesen Veränderungen gingen mit einem Anstieg des DO_2I und einem Abfall der O_2 -ER einher (Abb. 17+19). Der VO_2I blieb dabei unverändert (Abb. 18). Die Laktatkonzentration im arteriellen Blut und die Körperkerntemperatur stiegen an (Abb. 20+21). Die Endotoxinapplikation hatte keinen statistisch relevanten Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt.

3.2 Effekte der Therapie

3.2.1 Somatostatin

Die Gabe von Somatostatin bewirkte in der ersten Stunde einen Anstieg des MAP sowohl gegenüber der BL-2 als auch gegenüber der Kontrollgruppe (Abb. 12). Der SVRI und der CI blieben unter der alleinigen Therapie mit Somatostatin konstant, wobei in der 1-h-Messung der SVRI signifikant höher und der CI signifikant niedriger lag als in der Kontrollgruppe (Abb. 13+15). Bei den Variablen des Sauerstofftransports zeigte sich in der 1-h-Messung eine Verminderung des VO_2I und des DO_2I im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 17+18). Die Applikation von Somatostatin hatte keinen statistisch relevanten Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt und die arterielle Laktatkonzentration.

3.2.2 Somatostatin und Noradrenalin

Die Gabe von Somatostatin in Kombination mit Noradrenalin bewirkte einen Anstieg des MAP sowohl gegenüber der 1h-Messung als auch gegenüber der Kontrollgruppe (Abb. 12). Dabei blieb der SVRI konstant und zeigte sich signifikant erhöht gegenüber der Monotherapie mit Noradrenalin (Abb. 13). Der VO_2I war unter der Gabe von Somatostatin und Noradrenalin im Vergleich zur Kontrollgruppe und auch im Vergleich zur alleinigen Gabe von Somatostatin erhöht, während der DO_2I keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwies (Abb. 17+18). Unter der Kombinationstherapie blieb die O_2 -ER konstant, der Wert war aber im Vergleich zur alleinigen Gabe von Noradrenalin signifikant erhöht (Abb. 19). Die Laktatkonzentration stieg durch die Gabe von Somatostatin und Noradrenalin an und war höher als in der Kontrollgruppe (Abb. 20). Die Kombinationstherapie zeigte keinen statistisch relevanten Einfluss auf die HR, den CI, den MPAP, den PVRI, den PCWP und den Säure-Basen-Haushalt (Abb. 14-16).

		Gesund	Endotoxinämie		
Parameter	Gruppe	Baseline-1	Baseline-2	1 h	3 h
MAP [mmHg]	Kontrolle	95 ± 3	87 ± 2 [#]	84 ± 2 [#]	84 ± 2 [#]
	Therapie	98 ± 3	89 ± 3 [#]	94 ± 2* [§]	106 ± 4 ^{#*§}
SVRI [dyne·cm ⁻⁵ ·m ²]	Kontrolle	947 ± 51	644 ± 30 [#]	606 ± 25 [#]	598 ± 30 [#]
	Therapie	1004 ± 82	747 ± 82 [#]	752 ± 53* [#]	772 ± 51 ^{#*}
HR [beats·min ⁻¹]	Kontrolle	92 ± 4	144 ± 5 [#]	150 ± 6 [#]	144 ± 6 [#]
	Therapie	95 ± 5	138 ± 5 [#]	140 ± 6 [#]	132 ± 9 [#]
CI [L·min ⁻¹ ·m ⁻²]	Kontrolle	8 ± 0,6	10,3 ± 0,4 [#]	10,7 ± 0,3 [#]	11 ± 0,4 [#]
	Therapie	7,8 ± 0,5	9,8 ± 1 [#]	9,9 ± 1 ^{#*}	10,8 ± 1 [#]

Tab. 8.1.: Systemische Hämodynamik *p < 0,05 Therapie vs. Kontrolle; #p < 0,05 vs. Baseline-1; §p < 0,05 vs. Baseline-2; \$p < 0,05 vs. 1h; Abkürzungen: MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; SVRI = Systemvaskulärer Widerstandsindex; HR = Herzfrequenz; CI = Herzindex.

Parameter	Gruppe	Gesund	Endotoxinämie		
		Baseline-1	Baseline-2	1 h	3 h
MPAP [mmHg]	Kontrolle	17 ± 1	24 ± 2 [#]	24 ± 1 [#]	24 ± 1 [#]
	Therapie	17 ± 1	21 ± 2 [#]	24 ± 2 [#]	23 ± 2 [#]
PVRI [dyne·cm ⁻⁵ ·m ²]	Kontrolle	91 ± 8	115 ± 11 [#]	113 ± 12 [#]	103 ± 13
	Therapie	90 ± 10	118 ± 17 [#]	131 ± 20 [#]	110 ± 15
PCWP [mmHg]	Kontrolle	7,8 ± 0,4	9,2 ± 0,7	9,2 ± 0,5	9,7 ± 0,8
	Therapie	8,5 ± 1,1	9 ± 0,6	9,2 ± 0,3	9,2 ± 0,5
CVP [mmHg]	Kontrolle	2,2 ± 0,8	2,7 ± 0,7	2,7 ± 0,9	2,5 ± 1,1
	Therapie	2,5 ± 0,8	2,7 ± 0,6	3,3 ± 0,5	4,2 ± 0,6 [#]
pH	Kontrolle	7,46 ± 0,02	7,46 ± 0,01	7,46 ± 0,01	7,46 ± 0,02
	Therapie	7,45 ± 0,02	7,45 ± 0,01	7,46 ± 0,01	7,45 ± 0,02
HCO ₃ ⁻ [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	28 ± 1	26,6 ± 1,1	26,8 ± 1,3	27,1 ± 1,4
	Therapie	26,2 ± 1	27,6 ± 2	27,4 ± 1,7	25,4 ± 1,9
BE [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	3,9 ± 1	4,2 ± 1,1	4,6 ± 1,1	3,5 ± 1,4
	Therapie	3,4 ± 1,2	4,9 ± 1,8	4,8 ± 1,6	3,1 ± 1,7
Laktat [mmol·l ⁻¹]	Kontrolle	0,7 ± 0,1	1,6 ± 0,2 [#]	1,5 ± 0,2 [#]	1,3 ± 0,3 [#]
	Therapie	0,8 ± 0,1	1,3 ± 0,3 [#]	1,4 ± 0,3 [#]	2,0 ± 0,4 ^{#§§}
DO ₂ I [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	Kontrolle	1190 ± 85	1474 ± 72 [#]	1506 ± 48 [#]	1513 ± 55 [#]
	Therapie	1178 ± 103	1353 ± 123 [#]	1322 ± 97* [#]	1481 ± 144 [#]
VO ₂ I [ml·min ⁻¹ ·m ⁻²]	Kontrolle	413 ± 31	434 ± 34	426 ± 23	395 ± 17
	Therapie	396 ± 22	420 ± 41	392 ± 16*	505 ± 58* ^{#§}
O ₂ -ER	Kontrolle	0,35 ± 0,01	0,29 ± 0,01 [#]	0,28 ± 0,01 [#]	0,26 ± 0,01 ^{#§}
	Therapie	0,34 ± 0,01	0,31 ± 0,01 [#]	0,30 ± 0,02 [#]	0,34 ± 0,03*
Temperatur [°C]	Kontrolle	39,6 ± 0,2	41,0 ± 0,1 [#]	41,1 ± 0,1 [#]	41,1 ± 0,1 [#]
	Therapie	39,8 ± 0,3	41,1 ± 0,1 [#]	41,2 ± 0,1 [#]	41,3 ± 0,1 [#]

Tab. 8.2.: Kardiopulmonale Hämodynamik, Säure-Basen-Haushalt, globaler Sauerstofftransport und Körperkerntemperatur *p < 0,05 Therapie vs. Kontrolle; #p < 0,05 vs. Baseline-1; §p < 0,05 vs. Baseline-2; §p < 0,05 vs. 1h; Abkürzungen: MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck; PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex; PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CVP = zentralvenöser Blutdruck; BE = Basenüberschuss; DO₂I = Sauerstoffangebotsindex; VO₂I = Sauerstoffverbrauchsindex; O₂-ER = Sauerstoffextraktionskonstante.

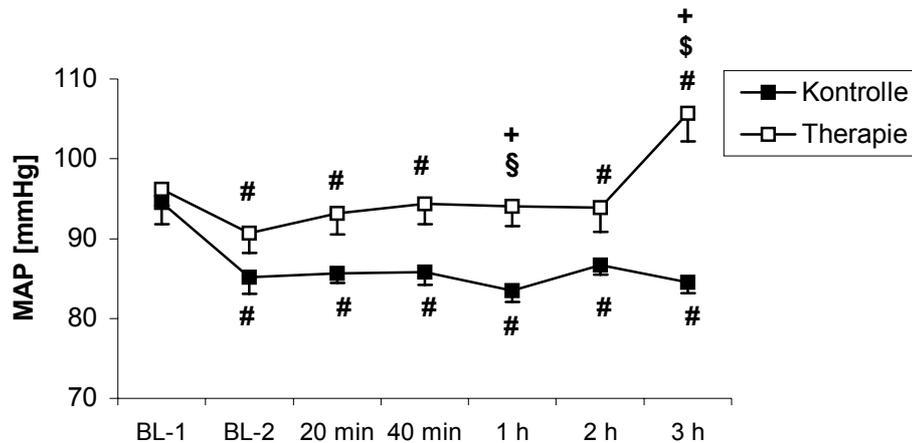


Abb. 12: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks Die Abbildung zeigt den Verlauf des MAP in der Therapiegruppe (\square) und der Kontrollgruppe (\blacksquare) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von $10,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (20 min bis 1 h) und $3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin ($3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Noradrenalin ($0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen $n = 6$. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm S.E.M.. $^*p < 0,05$ Therapie vs. Kontrolle; $^{\#}p < 0,05$ vs. BL-1; $^{\$}p < 0,05$ vs. BL-2; $^{\$}p < 0,05$ vs. 1h; Abkürzungen: MAP = mittlerer arterieller Blutdruck.

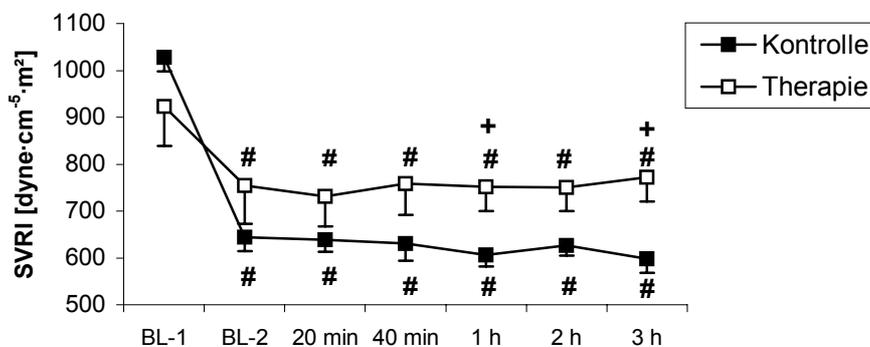


Abb. 13: Verlauf des systemvaskulären Widerstandsindex Die Abbildung zeigt den Verlauf des SVRI in der Therapiegruppe (\square) und der Kontrollgruppe (\blacksquare) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von $10,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (20 min bis 1 h) und $3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin ($3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Noradrenalin ($0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen $n = 6$. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm S.E.M.. $^*p < 0,05$ Therapie vs. Kontrolle; $^{\#}p < 0,05$ vs. BL-1; Abkürzungen: SVRI = Systemvaskulärer Widerstandsindex.

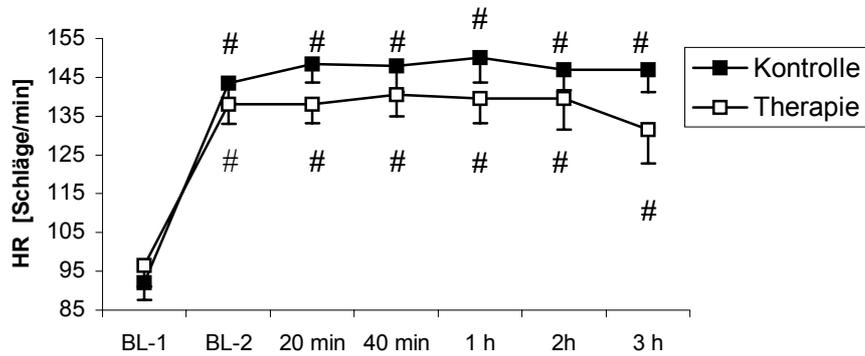


Abb. 14: Verlauf der Herzfrequenz Die Abbildung zeigt den Verlauf der Herzfrequenz in der Therapiegruppe (□) und der Kontrollgruppe (■) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von 10,5 µg/kg/min (20 min bis 1 h) und 3,5 µg/kg/min (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin (3,5 µg/kg/min) und Noradrenalin (0,3 µg/kg/min) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen n = 6. Dargestellt sind die Mittelwerte ± S.E.M.. #p < 0,05 vs. BL-1; Abkürzungen: HR = Herzfrequenz.

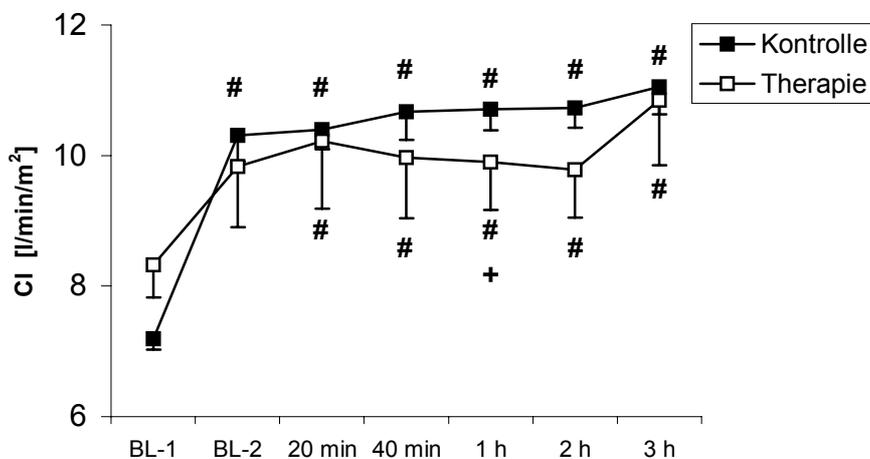


Abb. 15: Verlauf des Herzindex Die Abbildung zeigt den Verlauf des Herzindex in der Therapiegruppe (□) und der Kontrollgruppe (■) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von 10,5 µg/kg/min (20 min bis 1 h) und 3,5 µg/kg/min (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin (3,5 µg/kg/min) und Noradrenalin (0,3 µg/kg/min) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen n = 6. Dargestellt sind die Mittelwerte ± S.E.M.. +p < 0,05 Therapie vs. Kontrolle; #p < 0,05 vs. BL-1; Abkürzungen: CI = Herzindex.

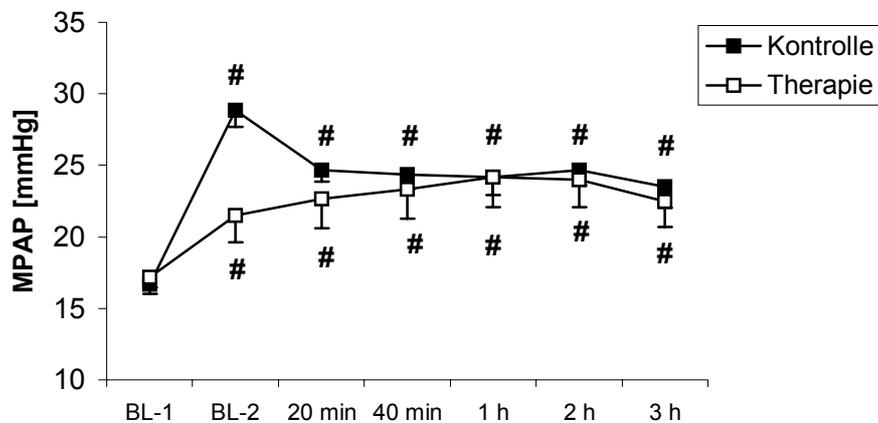


Abb. 16: Verlauf des mittleren pulmonalarteriellen Drucks Die Abbildung zeigt den Verlauf des MPAP in der Therapiegruppe (□) und der Kontrollgruppe (■) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxin-applikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von 10,5 µg/kg/min (20 min bis 1 h) und 3,5 µg/kg/min (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin (3,5 µg/kg/min) und Noradrenalin (0,3 µg/kg/min) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen n = 6. Dargestellt sind die Mittelwerte ± S.E.M.. #p < 0,05 vs. BL-1; Abkürzungen: MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck.

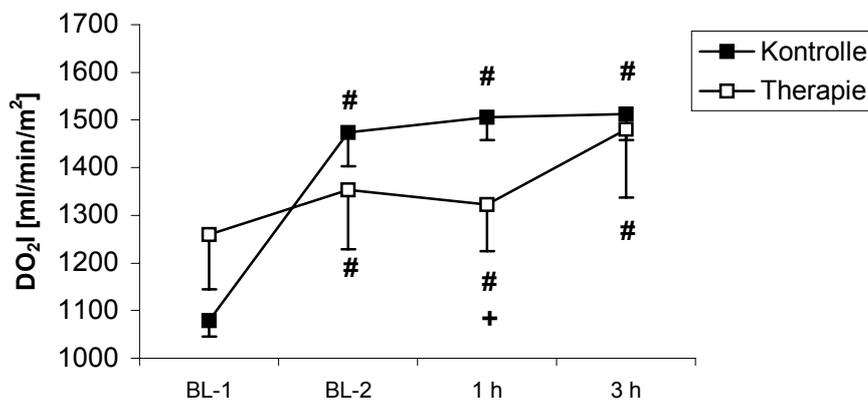


Abb. 17: Verlauf des Sauerstoffangebotsindex Die Abbildung zeigt den Verlauf des DO₂I in der Therapiegruppe (□) und der Kontrollgruppe (■) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von 10,5 µg/kg/min (1 h) und 3,5 µg/kg/min (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin (3,5 µg/kg/min) und Noradrenalin (0,3 µg/kg/min) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen n = 6. Dargestellt sind die Mittelwerte ± S.E.M.. *p < 0,05 Therapie vs. Kontrolle; #p < 0,05 vs. BL-1; Abkürzungen: DO₂I = Sauerstoffangebotsindex.

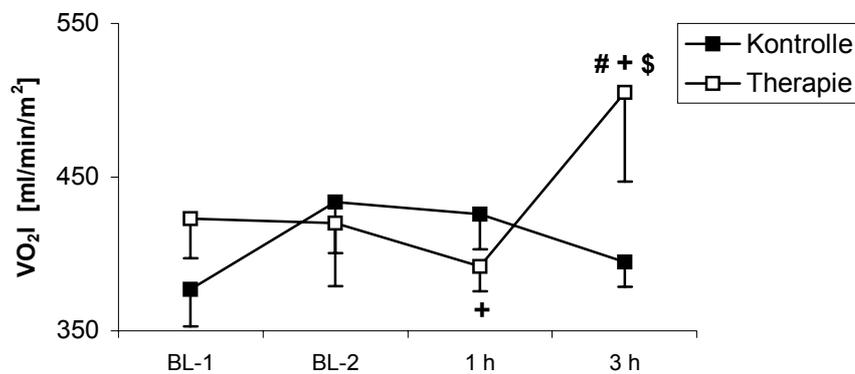


Abb. 18: Verlauf des Sauerstoffverbrauchsindex Die Abbildung zeigt den Verlauf des VO_2I in der Therapiegruppe (□) und der Kontrollgruppe (■) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von $10,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1 h) und $3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin ($3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Noradrenalin ($0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen $n = 6$. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm S.E.M.. * $p < 0,05$ Therapie vs. Kontrolle; # $p < 0,05$ vs. BL-1; Abkürzungen; \$ $p < 0,05$ vs. 1h. Abkürzungen: VO_2I = Sauerstoffverbrauchsindex.

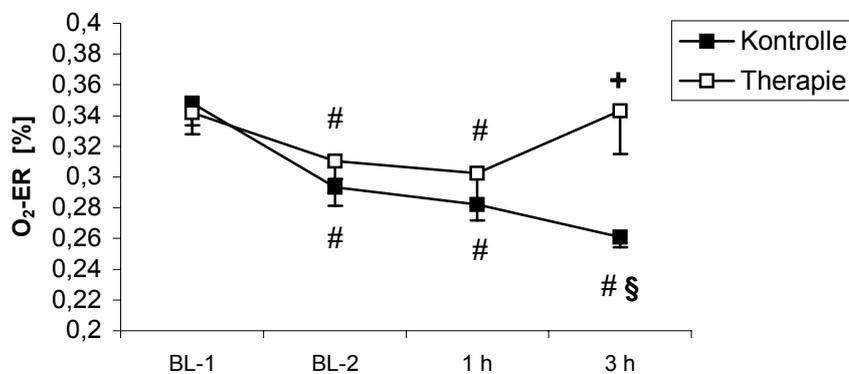


Abb. 19: Verlauf der Sauerstoffextraktionskonstante Die Abbildung zeigt den Verlauf der $O_2\text{-ER}$ in der Therapiegruppe (□) und der Kontrollgruppe (■) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von $10,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1 h) und $3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin ($3,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Noradrenalin ($0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen $n = 6$. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm S.E.M.. * $p < 0,05$ Therapie vs. Kontrolle; # $p < 0,05$ vs. BL-1; \$ $p < 0,05$ vs. BL-2. Abkürzungen: $O_2\text{-ER}$ = Sauerextraktionskonstante.

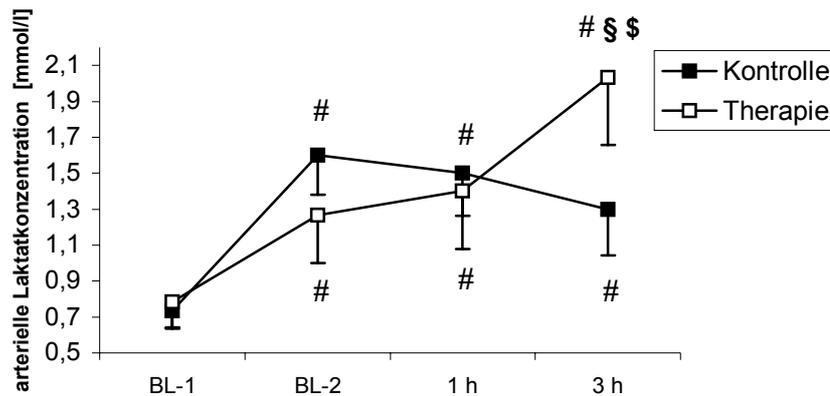


Abb. 20: Verlauf der arteriellen Laktatkonzentration Die Abbildung zeigt den Verlauf der arteriellen Laktatkonzentration in der Therapiegruppe (\square) und der Kontrollgruppe (\blacksquare) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von $10,5 \mu\text{g/kg/min}$ (1 h) und $3,5 \mu\text{g/kg/min}$ (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin ($3,5 \mu\text{g/kg/min}$) und Noradrenalin ($0,3 \mu\text{g/kg/min}$) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen $n = 6$. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm S.E.M.. # $p < 0,05$ vs. BL-1; \$ $p < 0,05$ vs. BL-2; \$\$\$ $p < 0,05$ vs. 1h.

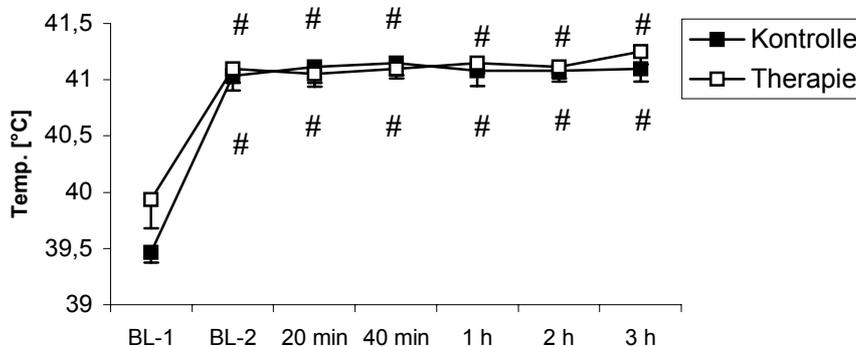


Abb. 21: Verlauf der Körperkerntemperatur Die Abbildung zeigt den Verlauf der Körperkerntemperatur in der in der Therapiegruppe (\square) und der Kontrollgruppe (\blacksquare) im Gesunden (BL-1), nach 16-stündiger Endotoxinapplikation (BL-2), während der Somatostatin-Infusion von $10,5 \mu\text{g/kg/min}$ (20 min bis 1 h) und $3,5 \mu\text{g/kg/min}$ (2 h) sowie der Gabe von Somatostatin ($3,5 \mu\text{g/kg/min}$) und Noradrenalin ($0,3 \mu\text{g/kg/min}$) simultan (3 h). Die Fallzahl betrug in beiden Gruppen $n = 6$. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm S.E.M.. # $p < 0,05$ vs. BL-1. Abkürzungen: Temp. = Körperkerntemperatur.

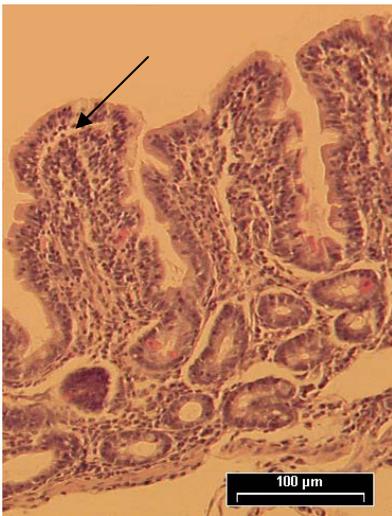
3.3 Ergebnisse der Histologie

Beispielhaft für die Gradeinteilung des Scores nach *Haglund* sind im Folgenden Fotografien der mikroskopischen Präparate des terminalen Ileums abgebildet. Während die Grade I bis IV in den vorliegenden Histologien repräsentiert sind, fand sich der Grad V in keinem Präparat. Es war also keine Probe bis zur Ulzeration und Desintegration in die Lamina propria geschädigt. Die Präparate wurden als Semidünnschnitt (Schnittdicke 1 μm) mit Toluidin Blau (TB) angefärbt und als konventioneller Parafinschnitt (Schnittdicke 8 μm) mit Hämatoxylin-Eosin (HE).

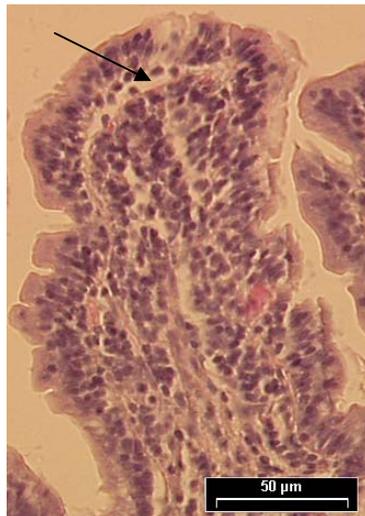


H.E.-Färbung; 40-fache Vergrößerung

Abb. 22: Grad 0 nach *Haglund* Die Dünndarmzotten sind vollständig mit Mukosa umgeben. Die Mucosa ist intakt und liegt dem Villus ohne Zwischenräume an.

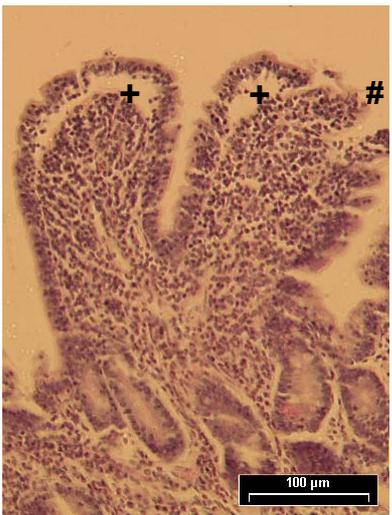


H.E.-Färbung; 20-fache Vergrößerung

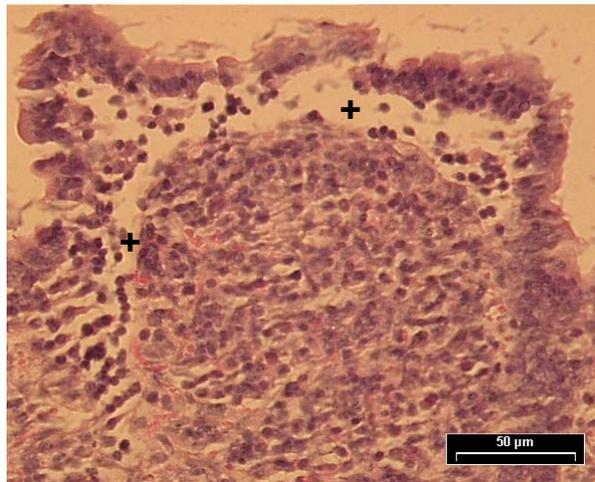


H.E.-Färbung; 40-fache Vergrößerung

Abb. 23: Grad I nach Haglund Die Dünndarmzotten sind vollständig mit Mukosa umgeben. Diese ist intakt, hebt sich aber an der Spitze des Villus ab (Pfeile).

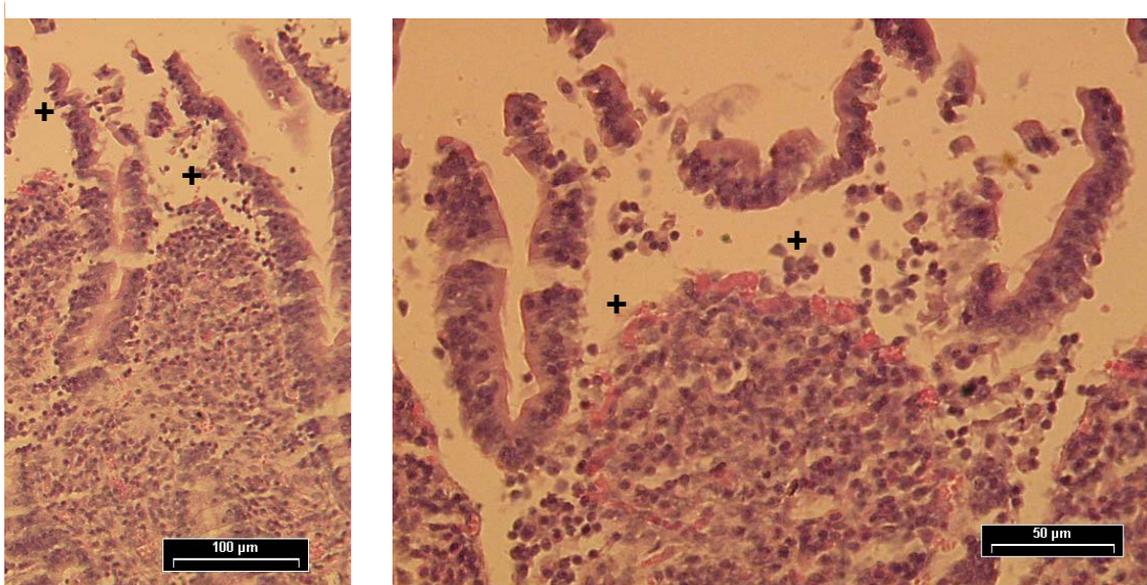


H.E.-Färbung; 20-fache Vergrößerung



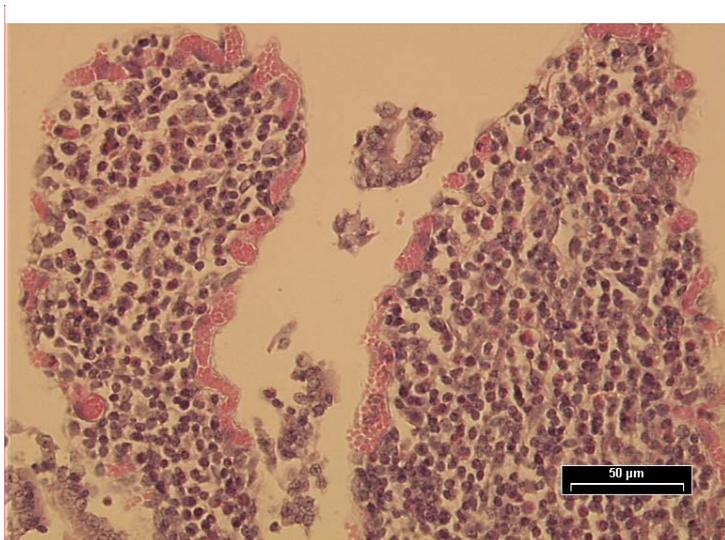
H.E.-Färbung; 40-fache Vergrößerung

Abb. 24: Grad II nach Haglund Die Darmzotten sind vollständig mit Mukosa umgeben. Diese hebt sich an weiten Teilen des Villus ab (+). An einem Villus ist die Mukosa nicht mehr intakt (#). Dieser entspricht eher Grad III.



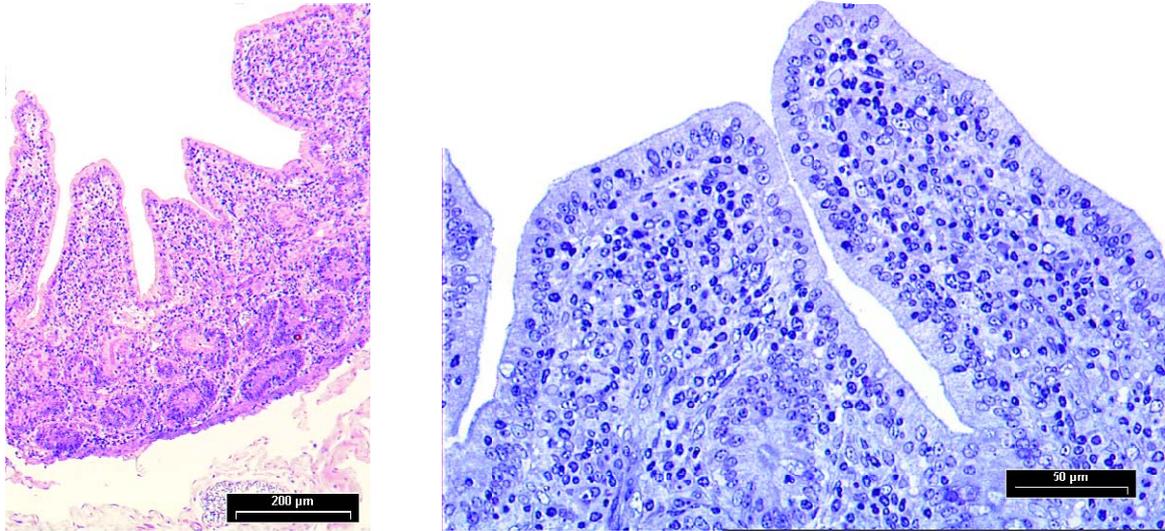
H.E.-Färbung; 20-fache Vergrößerung (links) und 40-fache Vergrößerung (rechts)

Abb. 25: Grad III nach Haglund Die Mukosa ist vollständig von dem Villus abgehoben (+), umgibt diesen aber noch.



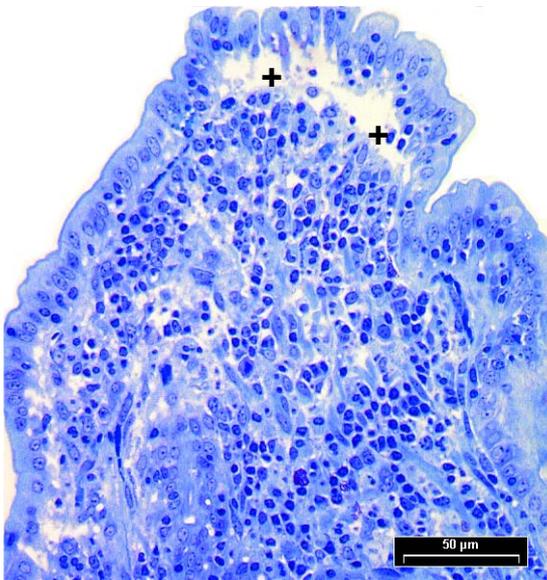
H.E.-Färbung; 40-fache Vergrößerung

Abb. 26: Grad IV nach Haglund Die Mukosa fehlt vollständig, und die Villi liegen frei.



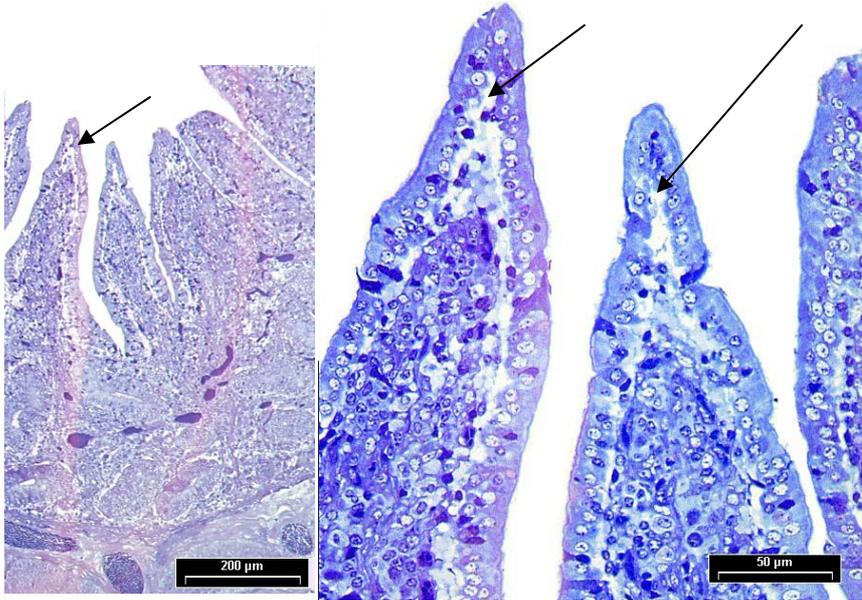
Toluidin-Blau-Färbung; 10-fache Vergrößerung (links) und 40-fache Vergrößerung (rechts)

Abb. 27: Grad 0 nach Haglund Die Dünndarmzotten sind vollständig mit Mukosa umgeben. Die Mukosa ist intakt und liegt dem Villus ohne Zwischenräume an.



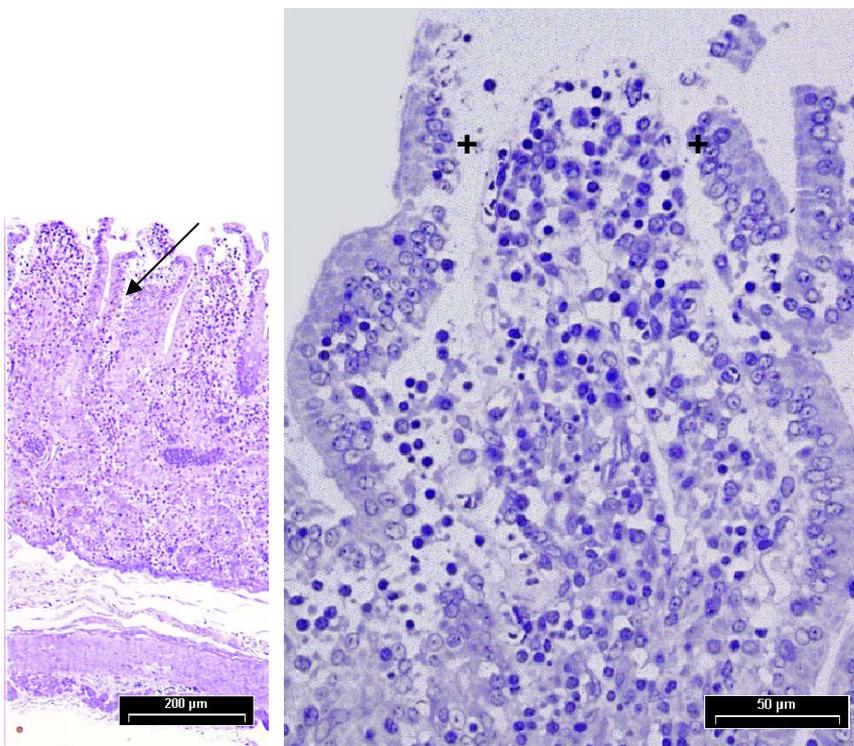
Toluidin-Blau-Färbung; 40-fache Vergrößerung

Abb. 28: Grad I nach Haglund Die Dünndarmzotten sind vollständig mit Mukosa umgeben. Diese ist intakt, hebt sich aber an der Spitze des Villus ab (+).



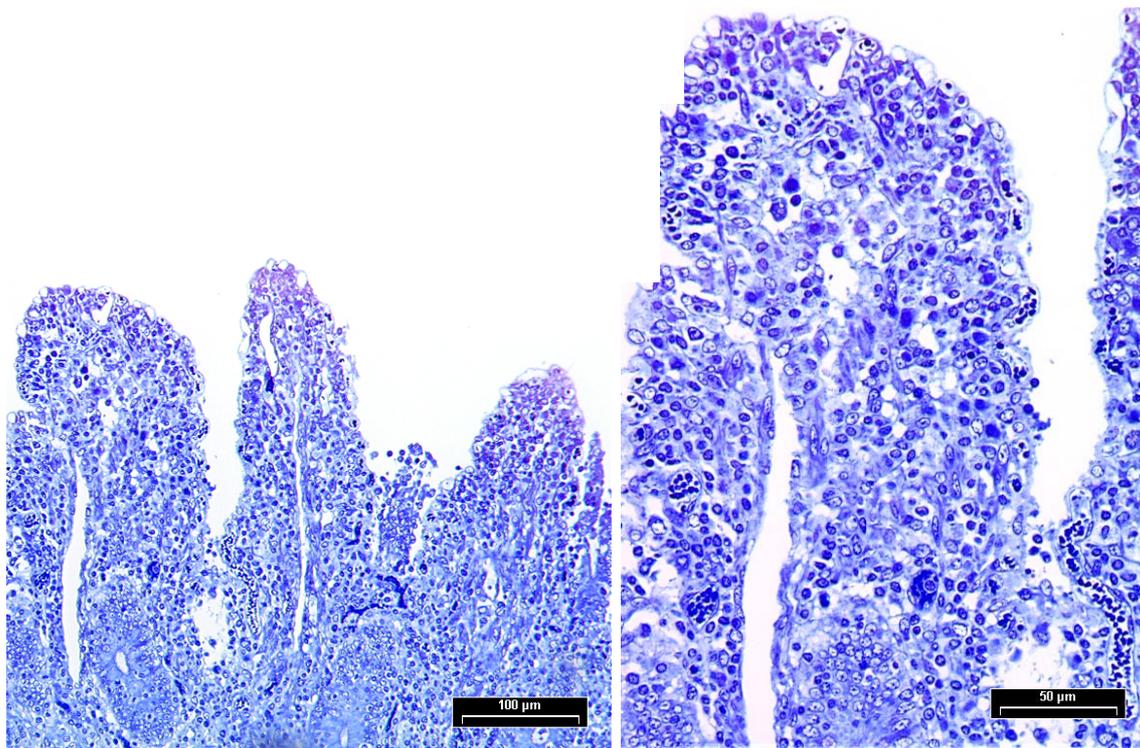
Toluidin-Blau-Färbung; 10-fache Vergrößerung (links) und 40-fache Vergrößerung (rechts)

Abb. 29: Grad II nach Haglund Die Dünndarmzotten sind vollständig mit Mukosa umgeben. Diese hebt sich an weiten Teilen des Villus ab (Pfeile). Die hier dargestellten Villi sehen in der Übersicht unauffällig aus. Bei 40-facher Vergrößerung ist Abhebung der Mukosa zu erkennen.



Toluidin-Blau-Färbung; 10-fache Vergrößerung (links) und 40-fache Vergrößerung (rechts)

Abb. 30: Grad III nach Haglund Die Mukosa ist vollständig von dem Villus abgehoben (+ und Pfeile).



Toluidin-Blau-Färbung; 20-fache Vergrößerung (links) und 40-fache Vergrößerung (rechts)

Abb. 31: Grad IV nach Haglund Die Mukosa fehlt vollständig, und die Villi liegen frei.

Während die Präparate der Kontrollgruppe vorwiegend eine intakte Mukosa (Grad 0) aufwiesen oder nur leichte Läsionen hatten (Grad I und II), waren die histologischen Proben der Tiere, die Somatostatin erhalten hatten, deutlich stärker geschädigt (Grad III und IV). Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und 10 sowie in Abb. 32 zusammengefasst.

	Grad nach <i>Haglund</i>												Summe der beurteilten Villi	
	0		I		II		III		IV		V		TB	HE
	TB	HE	TB	HE	TB	HE	TB	HE	TB	HE	TB	HE		
Tier 1	3	0	0	0	7	0	2	11	7	2	0	0	19	13
Tier 2	0	0	0	0	1	0	9	0	8	14	0	0	18	14
Tier 3	0	0	0	0	4	3	6	3	14	15	0	0	24	21
Tier 4	0	0	0	0	0	1	3	5	14	14	0	0	17	20
Tier 5	0	0	0	0	0	0	3	0	12	17	0	0	15	17
Tier 6	0	0	0	0	0	0	5	5	12	13	0	0	17	18
MW	0,5	0	0	0	2	0,7	4,7	4	11,2	12,5	0	0	18,3	17,2

Tab. 9: Beurteilung der Darmzotten der Therapiegruppe Abgebildet ist die Beurteilung der Darmzotten gemäß des histologischen Scores nach *Haglund*. Für die Präparate in der Färbung Toluidin-Blau (blau) und Hämatoxylin-Eosin (gelb) werden für jedes Tier der Therapiegruppe die Anzahl der Villi mit dem entsprechendem Grad angegeben. Zusätzlich werden der Mittelwert aller beurteilten Villi eines Grades und die Summe der beurteilten Villi für jedes Tier abgebildet. Abkürzungen: TB = Toluidin-Blau-Färbung; HE = Hämatoxylin-Eosin-Färbung; MW = Mittelwert.

	Grad nach <i>Haglund</i>												Summe der beurteilten Villi	
	0		I		II		III		IV		V		TB	HE
	TB	HE	TB	HE	TB	HE	TB	HE	TB	HE	TB	HE		
Tier 1	14	20	16	2	1	5	0	0	0	0	0	0	31	27
Tier 2	21	20	0	2	3	3	0	0	0	0	0	0	24	25
Tier 3	1	0	1	2	5	4	8	16	5	0	0	0	20	22
Tier 4	1	0	0	0	6	0	4	0	11	15	0	0	22	15
Tier 5	0	0	5	2	5	9	4	4	0	0	0	0	14	15
Tier 6	12	8	8	10	7	3	0	0	0	0	0	0	27	21
MW	8,2	8	5	3	4,5	4	2,7	3,3	2,7	2,5	0	0	23	20,8

Tab. 10: Beurteilung der Darmzotten der Kontrollgruppe Abgebildet ist die Beurteilung der Darmzotten gemäß des histologischen Scores nach *Haglund*. Für die Präparate in der Färbung Toluidin-Blau (blau) und Hämatoxylin-Eosin (gelb) werden für jedes Tier der Kontrollgruppe die Anzahl der Villi mit dem entsprechendem Grad angegeben. Zusätzlich werden der Mittelwert aller beurteilten Villi eines Grades und die Summe der beurteilten Villi für jedes Tier abgebildet. Abkürzungen: TB = Toluidin-Blau-Färbung; HE = Hämatoxylin-Eosin-Färbung; MW = Mittelwert.

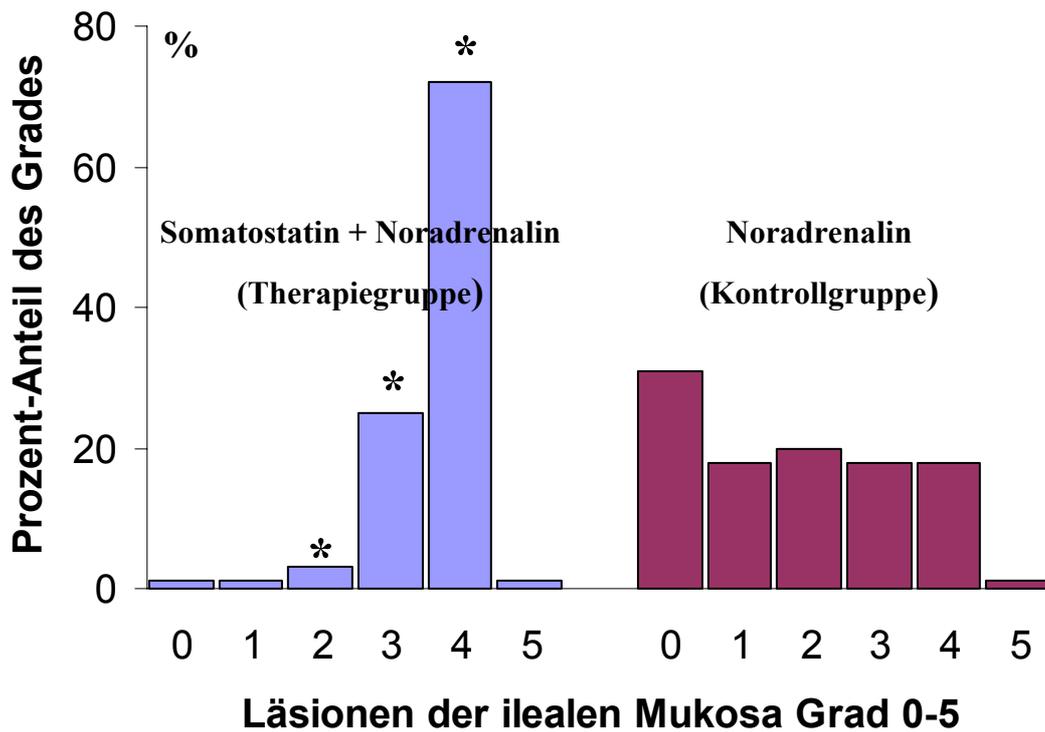


Abb. 32: Ausprägung des ilealen Mukosachadens in den Versuchsgruppen Dargestellt ist der prozentuale Anteil jedes Schädigungsgrades nach *Haglund* (Haglund et al., 1975) für die Therapiegruppe und die Kontrollgruppe; * $p < 0,05$ Therapiegruppe vs. Kontrollgruppe.

4 Diskussion

Die 16-stündige Endotoxin-Infusion führte bei allen Tieren zu einem Anstieg des CI und der HR und zu einem Abfall des MAP und des SVRI. Ferner traten Zeichen einer pulmonalen Hypertonie auf (Anstieg von MPAP und PVRI). Bei den Parametern des Sauerstofftransports kam es zu einem Anstieg des DO_2I und einem Abfall der O_2 -ER, während der VO_2I unverändert blieb. Außerdem stiegen die Körperkerntemperatur und die arterielle Laktatkonzentration gegenüber der Messung der gesunden Tiere an.

Die alleinige Gabe von Somatostatin bewirkte im Vergleich zur endotoxämischen Kontrollgruppe einen Anstieg des MAP und des SVRI. Der MAP stieg unter Noradrenalin in der Therapiegruppe weiter an, während der MAP in der Kontrollgruppe konstant blieb. Auch der globale Sauerstofftransport wurde durch Somatostatin beeinflusst: DO_2I und VO_2I verminderten sich bei konstanter O_2 -ER. In der Kombination von Somatostatin und Noradrenalin stieg der VO_2I im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur alleinigen Applikation von Somatostatin an. Dabei veränderte sich der DO_2I gegenüber der Kontrollgruppe nicht. Die O_2 -ER blieb unter der Kombinationstherapie mit Somatostatin und Noradrenalin konstant und zeigte höhere Werte als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe war die O_2 -ER unter Noradrenalin allein signifikant gesunken. In den histologischen Proben des terminalen Ileums zeigten sich stärkere Mukosäläsionen bei den Tieren, die Somatostatin erhalten hatten.

4.1 Effekte der Endotoxin-Applikation auf die Hämodynamik und den globalen Sauerstofftransport

Durch die kontinuierliche Gabe von Endotoxin über 16 Stunden wurde bei den Tieren eine Verminderung von SVRI und MAP induziert, die eine konsekutive Steigerung von CI und HR zur Folge hatte. Dieser Zustand entspricht der hypotonen-hyperdynamen Kreislaufsituation, die analog beim Menschen in der frühen Phase der Sepsis nach suffizienter Volumensubstitution vorkommt (Dal Nogare, 1991).

Der Anstieg von PVRI und MPAP sind Zeichen einer beginnenden pulmonal-arteriellen Hypertonie. Diese ist als Erhöhung des MPAP > 25 mmHg in Ruhe bzw. > 30 mmHg unter Belastung definiert (Rubin, 1993). Im vorliegenden Versuch blieb der MPAP nur knapp unter 25 mmHg. Die Sepsis-assoziierte pulmonale Hypertonie ist unter anderem auf eine Mediator-vermittelte Vaso-konstriktion der Lungengefäße, Kompression der Gefäße durch ein Lungen-ödem und intravaskuläre Thrombosen zurückzuführen. Wichtige Mediatoren sind hierbei z.B. Endothelin-1 und Thromboxan (Lambermont et al., 1999). Die Beeinträchtigung der Hämodynamik im pulmonalen Kreislauf führt zu einer verstärkten Belastung des rechten Ventrikels und erhöhter Ödemgefahr im Lungengewebe (Hinder et al., 1999). Bei Schafen ist eine pulmonale Hypertonie in der Sepsis durch das vermehrte Vorkommen intravaskulärer Makrophagen im Pulmonalkreislauf in der Regel stärker ausgeprägt als beim Menschen (Redl et al., 1996). Deshalb ist der beobachtete Anstieg des MPAP in der vorliegenden Untersuchung als milde zu beurteilen.

Neben diesen hämodynamischen Veränderungen bewirkte das Endotoxin einen Anstieg des DO_2I und einen Abfall der O_2 -ER. Der Anstieg des DO_2I kann über den erhöhten CI erklärt werden. Der VO_2I ist dabei aber trotz des erhöhten CI im Vergleich zur BL1 konstant geblieben. Das drückt sich auch in der verminderten O_2 -ER aus. Aufgrund des verstärkten Zellmetabolismus ist der Sauerstoffbedarf in der Sepsis erhöht. Deshalb ist eher eine Erhöhung des VO_2I zu erwarten (Westphal et al., 2003b). Der Abfall der O_2 -ER deutet auf eine gestörte bzw. ineffektive O_2 -Extraktionsfähigkeit der Gewebe hin. Diese ineffektive O_2 -Extraktion tritt in der Sepsis häufig auf und wird möglicherweise durch eine regionale Hypoxie aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen oder einem Defekt in der Zellatmung verursacht (Ince & Sinaasappel, 1999). Der Anstieg der Laktatkonzentration durch die Endotoxin-Gabe könnte bereits auf eine entstandene Gewebhypoxie hindeuten, die durch eine ineffektive O_2 -Extraktion verursacht sein könnte. Eine erhöhte Laktatkonzentration kann aber nicht nur durch die Produktion von Laktat im aeroben und anaeroben Stoffwechsel, sondern auch durch verminderten Laktatabbau im Zuge einer Störung der Laktatclearance in der Leber entstehen. Nähere Erläuterungen hierzu be-

finden sich in Kapitel 4.2.4. Der Anstieg der Körperkerntemperatur bei allen Tieren ist als unspezifisches Zeichen der systemischen Inflammation in der Endotoxinämie zu bewerten.

4.2 Effekte von Somatostatin und Noradrenalin in der Endotoxinämie

4.2.1 Einfluss von Somatostatin auf den systemischen Blutdruck

Die Gabe von Somatostatin bewirkte einen Anstieg des MAP und eine Stabilisierung des SVRI gegenüber der Kontrollgruppe. Eine direkte vasomotorische Wirkung von Somatostatin ist von der Therapie der Ösophagusvarizenblutung bereits bekannt (Ferguson et al., 2003). In einer Studie an Patienten mit portalem Hochdruck untersuchten *McCormick* et al. die Wirkungen des Somatostatin-Analogons Octreotid auf die systemische Hämodynamik. 30 Minuten nach Start der Octreotid-Infusion kam es dabei zu einem Anstieg des MAP. Simultan stiegen in dieser Studie auch der CVP und der PCWP an. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Anstieg des MAP auch durch die Umverteilung von Volumen hervorgerufen wurde (McCormick et al., 1995). *Wiest* et al. wiesen in vitro eine direkte vasokonstriktorische Wirkung von Octreotid an der Arteria mesenterica superior im Rattenmodell nach. Die Applikation von Octreotid verstärkte in dieser Studie den Effekt von Protein-Kinase-C-abhängigen Vasokonstriktoren (Wiest et al., 2001).

Es ist außerdem möglich, dass die in der vorliegenden Arbeit belegten vasomotorischen Effekte über die Interaktion von Somatostatin mit anderen Vasopressoren oder Vasodilatoren hervorgerufen wurden. Endotoxine aktivieren über die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen die Hypothalamus-Hypophysenachse und führen so zur erhöhten Sekretion von STH, ACTH, Prolaktin, Somatostatin und Arginin Vasopressin (AVP). Sehr hohe NO-Konzentrationen können in der Sepsis auch zu einer verminderten AVP-Ausschüttung führen (Maxime et al., 2007). In der Sepsis wird durch die gesteigerte

Expression von iNOS vermehrt NO aus der Vorstufe L-Arginin synthetisiert (siehe Kapitel 1.1.3.3). In diesem Kontext haben *Jolou-Schaeffer* et al. in einem Tiermodell an der endotoxämischen Ratte gezeigt, dass die L-Arginin-abhängige NO-Produktion zur verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulzellen auf Katecholamine beiträgt (*Jolou-Schaeffer* et al., 1990). In einer klinischen Studie an männlichen gesunden Probanden untersuchten *Bode-Boger* et al. die Effekte von Somatostatin auf die vasodilatatorische Wirkung der exogenen L-Arginin-Gabe. Die Vorbehandlung mit Somatostatin in diesem Versuch führte nach Beendigung der L-Arginin-Infusion zu einer signifikant schnelleren Wiederherstellung von MAP und SVRI (*Bode-Boger* et al., 1999). Außerdem wurde im Tierexperiment an der endotoxämischen Maus nachgewiesen, dass Somatostatin und Cortistatin die Produktion von NO in aktivierten Makrophagen inhibieren (*Gonzalez-Rey* et al., 2006). Es ist möglich, dass es einen Interaktionsmechanismus zwischen Somatostatin und NO gibt, durch den der Anstieg des MAP nach der Somatostatinapplikation in dem vorliegenden Experiment verursacht wurde.

Außerdem wurde experimentell nachgewiesen, dass das Somatostatin-Analogon Octreotid die zentrale Ausschüttung von Angiotensin II triggert (*Gardi* et al., 2001). Angiotensin II wiederum bewirkt selbst eine Vasokonstriktion, die renale Sekretion von AVP und eine Aldosteron-Ausschüttung in der Nebennierenrinde. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Arbeiten die belegen, dass Somatostatin die renale Sekretion von Renin und die Aldosteron-Freisetzung in der Nebenniere inhibieren (*Barnett*, 2003). Um in dieser Hinsicht Erkenntnisse zu gewinnen, ist es notwendig, die entsprechenden Hormonkonzentrationen unter Somatostatin-Exposition im septischen Schock zu bestimmen.

Einige in-vitro und in-vivo Tierexperimente haben gezeigt, dass Somatostatin die Konzentration von TNF- α und anderer Zytokine im peripheren Blut und die TNF- α -Sekretion in pulmonalen Makrophagen senken kann (*Balibrea* et al., 1994; *Landa* et al., 1995; *rias-Diaz* et al., 1997b). Unter Berücksichtigung der komplexen Pathophysiologie der Sepsis ist es denkbar, dass hierdurch Effekte erzielt worden sind, die nicht mit dem Studienprotokoll erfasst wurden. Aufschluss darüber können nur weiterführende Versuche geben, die die Bestimmung in-

flammatorischer Mediatoren einbeziehen. In der Vergangenheit hat sich allerdings die Inhibition von TNF- α in der Sepsistherapie nicht als erfolgreich erwiesen. In einer prospektiven, multizentrischen, kontrollierten, klinischen Studie konnte kein positiver Effekt von der Therapie mit monoklonalen TNF- α -Antikörpern auf die Letalität im septischen Schock nachgewiesen werden (Abraham et al., 1998).

4.2.2 Einfluss von Somatostatin und Noradrenalin auf den systemischen Blutdruck

Der Anstieg des MAP konnte in der Therapiegruppe durch die zusätzliche Gabe von Noradrenalin noch weiter gesteigert werden. Der SVRI blieb dabei weiterhin stabil. Dies ist wahrscheinlich durch den gleichzeitigen Anstieg des CI zu erklären. In der Kontrollgruppe stiegen hingegen weder MAP noch SVRI unter der Applikation von Noradrenalin. Dies ist am ehesten auf eine verminderte Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf die Katecholamin-Wirkung zurückzuführen (siehe Kapitel 1.3).

In der Therapiegruppe scheint Somatostatin die Wirksamkeit von Noradrenalin verbessert zu haben, was an dem Anstieg des MAP deutlich wird. In der Arbeit von *Wiest et al.* wurde nachgewiesen, dass das Somatostatin-Analogon Octreotid in vitro die vasokonstriktorische Wirkung von alpha-1-adrenergen Agonisten verbessert. Durch die Inhibition von Proteinkinase-C wurde dieser Effekt vollständig aufgehoben. Octreotid allein bewirkte keine Vasokonstriktion (Wiest et al., 2001). Es ist möglich, dass auch Somatostatin die Wirkung von Noradrenalin über eine Interaktion verbessert, die durch die Proteinkinase-C vermittelt wird.

4.2.3 Globaler Sauerstofftransport

Während der alleinigen Gabe von Somatostatin verminderten sich DO_2I und VO_2I gegenüber der Kontrollgruppe. Da die O_2 -ER konstant blieb und auch der CI im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt war, kann dies als konsekutive Anpassung des Sauerstoffangebots an den Sauerstoffbedarf durch Verminderung des CI gewertet werden.

Die simultane Applikation von Somatostatin und Noradrenalin bewirkte einen Anstieg des VO_2I im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu alleiniger Somatostatin-Gabe. Dabei blieben der CI und der DO_2I konstant. Die O_2 -ER zeigte signifikant höhere Werte als in der Kontrollgruppe, blieb aber gegenüber der alleinigen Somatostatin-Gabe konstant. Der Anstieg des VO_2I resultierte also entweder aus einem erhöhtem Sauerstoffbedarf oder der verbesserten Distribution und Verwertung des DO_2I . Letzteres ist unwahrscheinlich, da bekannt ist, dass Somatostatin eine Abnahme des intestinalen Blutflusses und der kapillaren Austauschfläche induziert (Pawlik et al., 1989a; Romeo et al., 1990). Auch im zentralen Nervensystem bewirkt Somatostatin eine Abnahme des Blutflusses und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Long et al., 1992). Bereits 1982 wiesen hingegen *Brown et al.* in einem Tierexperiment an Ratten nach, dass die intrazerebroventrikuläre Applikation von Somatostatinpeptiden einen Anstieg der Körperkerntemperatur und des VO_2I bewirken (Brown, 1982). Es ist möglich, dass diese zentralnervösen Effekte von Somatostatin die Steigerung des VO_2I bewirkt haben. Gegen diese These spricht allerdings, dass der VO_2I nur unter der Kombinationstherapie mit Noradrenalin angestiegen ist und nicht durch die Therapie mit Somatostatin allein. Da Noradrenalin zu einer β -Rezeptor-vermittelten Zunahme des Zellmetabolismus führt und so einen erhöhten Sauerstoffverbrauch induziert, ist es möglich, dass letztlich dieser Noradrenalin-Effekt den Anstieg des VO_2I bewirkt hat (Scheeren & Arndt, 2000). In der Kontrollgruppe war zwar unter der Noradrenalin-Applikation der VO_2I leicht abgefallen, dies ist aber am ehesten durch eine massive Störung der Sauerstoffextraktion bei den Tieren der Kontrollgruppe zu erklären, die sich in einem signifikanten Abfall der O_2 -ER widerspiegelt. Diese ineffektive O_2 -ER tritt in der Sepsis häufig auf und wird möglicherweise durch eine regionale Hypoxie

aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen oder einem Defekt in der Zellatmung verursacht (Fink, 2002; Ince & Sinaasappel, 1999). In einer klinischen Studie wurde bei Patienten im septischen Schock, die gemäss der „early-goal-directed-therapy“ nach Rivers et al. therapiert wurden, die sublinguale Mikrozirkulation mit Hilfe von orthogonaler-polarisations-spektral-Bildgebung visualisiert. Die Abnahme der Mikrozirkulation korrelierte dabei mit der Verschlechterung der Makrohämodynamik und gesteigerter Letalität (Trzeciak et al., 2007). Analog zeigte sich in der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit eine Verminderung des MAP in Assoziation mit dem Abfall der O₂-ER.

Der VO₂l stieg unter der Kombinationstherapie mit Somatostatin und Noradrenalin in dem vorliegenden Experiment ohne eine signifikante Erhöhung von CI und DO₂l an. Wird ein Anstieg des VO₂l jedoch nicht mit einer entsprechenden Erhöhung von CI und DO₂l ausgeglichen, ist dies nur durch Ausschöpfung der Sauerstoffreserve möglich und führt bei Erreichen des sogenannten DO₂l_{crit} zu einer Gewebhypoxie, im Sinne einer „oxygen-supply-dependency“ (Ince & Sinaasappel, 1999). Im vorliegenden Experiment stieg aber die O₂-ER durch die Therapie mit Somatostatin und Noradrenalin nicht signifikant an, so dass eine Ausschöpfung der Sauerstoffreserve unwahrscheinlich ist. Vor dem Hintergrund eines Anstiegs der arteriellen Laktatkonzentration unter der Therapie mit Noradrenalin und Somatostatin kann aber eine Gewebhypoxie nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist erwiesen, dass eine Imbalance zwischen DO₂l und VO₂l zu einer gesteigerten Letalität in der Sepsis führt (Rivers et al., 2001). Der globale Sauerstofftransport wurde somit durch die simultane Therapie von Somatostatin und Noradrenalin verschlechtert.

4.2.4 Arterielle Laktatkonzentration

Der Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration durch die simultane Applikation von Somatostatin und Noradrenalin muss differenziert betrachtet werden. Grundsätzlich spiegelt die Laktatkonzentration das Verhältnis zwischen Produktion und Clearance des Laktats wider. Laktat ist ein physiologisches Produkt des Pyruvatstoffwechsels, welches im Laktat/Pyruvat-Verhältnis von

10/1 in der Kohlenhydratverwertung entsteht. Unter Beteiligung von Sauerstoff ermöglicht Pyruvat die Umsetzung von 1 Mol Glukose zu 38 Mol Adenosin-Triphosphat (ATP) im Krebszyklus der Mitochondrien, was als aerobe Glykolyse bezeichnet wird. Gelangt das Pyruvat nicht in den Krebszyklus, wird es im Zytoplasma zu Laktat abgebaut. Hierbei werden aus 1 Mol Glukose nur 2 Mol ATP und 2 Mol Laktat gewonnen. Diese ineffektivere Form der Energiegewinnung wird anaerobe Glykolyse genannt. Der Laktatabbau erfolgt hauptsächlich in der Leber und zu geringeren Anteilen in Niere und Herz (Knichwitz, 2002).

Der Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration in der Therapiegruppe des vorliegenden Experimentes könnte Ausdruck einer gesteigerten anaeroben Glykolyse infolge von Gewebeischämie sein. Aufgrund der beobachteten Läsionen der ilealen Mukosa bei den Tieren der Therapiegruppe kommt als Lokalisation der Ischämie der Darm in Betracht. Eine Hyperlaktatämie in der Sepsis muss aber nicht unbedingt Ausdruck einer Gewebhypoxie sein (James et al., 1999). Die in diesem Experiment geringgradig erhöhte arterielle Laktatkonzentration könnte daher auch durch andere Mechanismen bedingt gewesen sein. Im Zuge einer systemischen Inflammation wird durch den anaeroben Metabolismus in Leukozyten verstärkt Laktat produziert (Haji-Michael et al., 1999). In der Sepsis kann es auch zu einer Endotoxin-vermittelten Hemmung der Pyruvatdehydrogenase kommen, so dass die Pyruvat-Einschleusung in den Krebszyklus gestört ist (Anderson et al., 2004). Außerdem zeigten Levy et al. in einer klinischen Studie, dass im septischen Schock direkt über Adrenalin-Stimulation eine Steigerung der sarkolemmalen Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität und der aeroben Glykolyse induziert werden (Abb. 33). Hierdurch wird zwar vermehrt Laktat gebildet, es besteht aber keine Gewebhypoxie und das Laktat/Pyruvat-Verhältnis bleibt konstant (Levy et al., 2005). Die exogene Gabe von Katecholaminen führt über die β_2 -vermittelte Stoffwechselaktivierung ebenfalls zu Hyperlaktatämien ohne Nachweis einer Hypoxie oder Hypoperfusion (Knichwitz, 2002). Es ist aber unwahrscheinlich, dass die Gabe von Noradrenalin in dem vorliegenden Experiment zu der Hyperlaktatämie geführt hat. Noradrenalin ist nur gering β_2 -adrenerg wirksam und in der Kontrollgruppe hat die

alleinige Applikation von Noradrenalin keinen Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration verursacht.

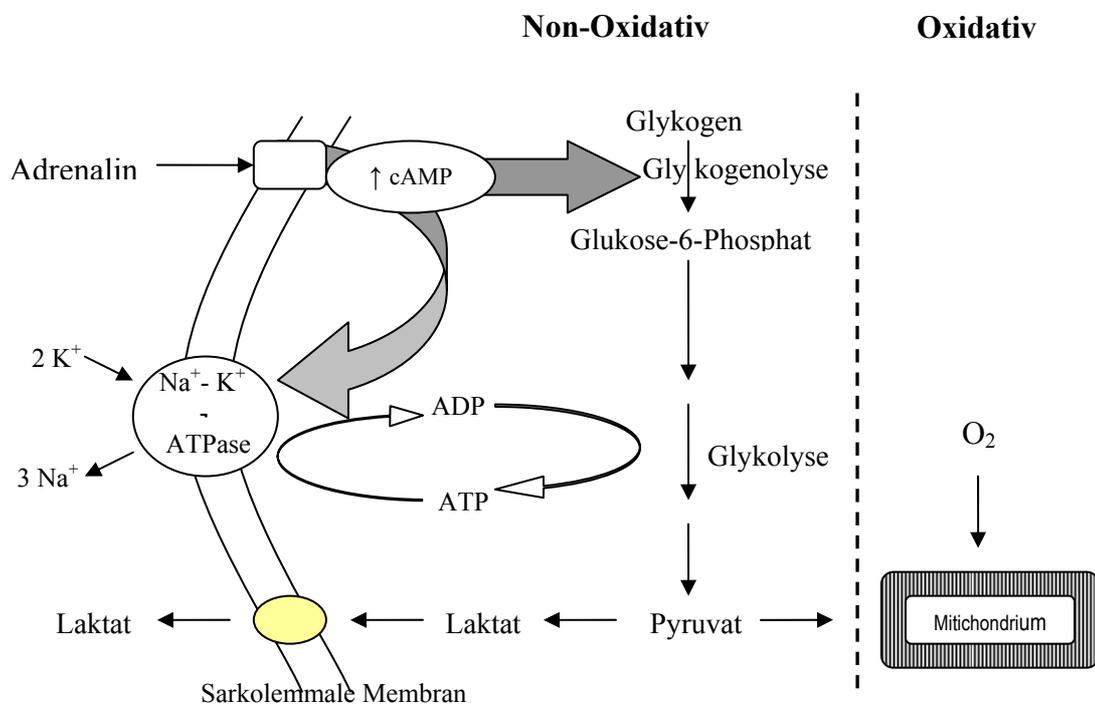


Abb. 33: Oxidativer und Non-Oxidativer Stoffwechsel nach Adrenalin-Stimulation modifiziert nach James (James et al., 1999); Abkürzungen: ADP = Adenosindiphosphat; ATP = Adenosintriphosphat; cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat.

In einer kontrollierten, klinischen Studie belegten *Levrant et al.*, dass septische Patienten mit milder Hyperlaktämie eine geringere Laktatclearance aufweisen als septische Patienten mit normwertigen Laktatkonzentrationen (*Levrant et al.*, 1998). Für die Laktatclearance ist die Leberfunktion von entscheidender Bedeutung. Eine 180-minütige mesenteriale Ischämie bei Schweinen führte in der V. mesenterica superior zu einem sofortigen Laktat-Anstieg. Im arteriellen Blut konnte aufgrund der guten Laktatclearance kein signifikanter Laktatanstieg gemessen werden, obwohl der Darm bereits eine irreversible Ischämie zeigte (*Knichwitz et al.*, 1998a). In der Sepsis kann die Beeinträchtigung der Leberfunktion zur Verminderung der Laktatclearance führen (*Levy*, 2006). In Studien wurde nachgewiesen, dass Somatostatin die portale Perfusion der Leber vermindert (*Saruc et al.*, 2003). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus die

Laktatclearance der Leber in dem vorliegenden Experiment beeinträchtigte und so zur Hyperlaktatämie beitrug. *Nguyen* et al. wiesen in diesem Kontext nach, dass die Höhe der Laktatclearance innerhalb der ersten sechs Stunden nach Therapiebeginn im septischen Schock mit einem verbesserten Überleben korreliert (*Nguyen* et al., 2004).

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie ist es nicht möglich die Erhöhung der arteriellen Laktatkonzentration in der vorliegenden Studie zweifelsfrei zu erklären. Da diese aber Ausdruck einer Gewebeischämie oder einer Verminderung der Laktatclearance in der Leber durch Somatostatin sein könnte, muss die Anwendung von Somatostatin in der Sepsis kritisch betrachtet werden.

4.3 Histologie

Die mikroskopische Analyse der histologischen Präparate des terminalen Ileums ergab einen deutlich ausgeprägteren Mukosaschaden bei den Tieren, die mit Somatostatin behandelt wurden. Dieser Sachverhalt wurde wahrscheinlich durch die vasoaktiven Eigenschaften von Somatostatin hervorgerufen. Wie in Kapitel 1.2.2 erwähnt, senkt Somatostatin den intestinalen Blutfluss, die intestinale Kapillaroberfläche und den intestinalen VO_2I (*Cirera* et al., 1995; *Scarpignato & Pelosini*, 1999). Durch die Konstriktion der glatten Gefäßmuskeln an Arteriolen und präkapillären Sphinkteren wird eine potente Vaso-konstriktion in der intestinalen Mikrozirkulation induziert (*Pawlik* et al., 1989b). Spektrophotometrische Messungen belegten in einer kontrollierten, klinischen Studie zudem, dass Somatostatin auch den Blutfluss in der gastralen Mukosa senkt (*Li* et al., 1996). Es ist wahrscheinlich, dass diese Mechanismen zu einer Ischämie der Darmmukosa geführt haben. Die intestinale Ischämie könnte auch zu dem Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration in der Therapiegruppe geführt haben (siehe Kapitel 4.2.4). Aufgrund der geringen Ischämietoleranz der Darmmukosa kann bereits eine kurzzeitige intestinale Minderperfusion die Desintegration der Mukosa induzieren. Die Präparate der Tiere, die Somatostatin erhalten hatten, zeigten hauptsächlich Schädigungsgrade, bei denen die

Mukosa vollständig abgehoben oder ganz abgelöst war. Die Barrierefunktion der Mukosa war in diesem Zustand höchst wahrscheinlich beeinträchtigt und mit einer Translokation von Darmbakterien assoziiert. In der Konsequenz belegt die hier nachgewiesene Mukosaschädigung, dass Somatostatin in der Sepsis ein Risiko für eine intestinale Ischämie darstellt und daher nicht angewendet werden sollte.

4.4 Limitierungen der Studie

Jedes Tiermodell ist nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Der Krankheitskomplex der Sepsis wird heute als sehr heterogen angesehen, was impliziert, dass auch Analogien in Modellversuchen differenziert betrachtet werden müssen. Noch in den 80er Jahren wurde die These vertreten, Endotoxämie und Sepsis wären verschiedene Entitäten und daher nicht vergleichbar (Wichterman et al., 1980). Mit der Feststellung jedoch, dass die Applikation von Endotoxin sowohl bei Versuchstieren als auch bei freiwilligen Probanden ähnliche Symptome hervorruft, etablierte sich die Verwendung von Endotoxin zur Induktion einer systemischen Inflammation in Tiermodellen (Suffredini et al., 1989b; Traber et al., 1988). Es zeigte sich, dass mit einer kontinuierlichen Infusion von Endotoxin in einer Dosierung von 10-20 ng/kg/min beim Schaf eine hypotone-hyperdynamie Kreislaufsituation erzielt und aufrecht erhalten werden kann, wie sie auch in der kompensierten menschlichen Sepsis vorkommt (Dal Nogare, 1991). Für die Wahl des Schafs als Versuchstier spricht, dass hier die Sensitivität gegenüber Endotoxin mit der beim Menschen vergleichbar ist und die Hämodynamik auf den Menschen übertragbar ist (Redl et al., 1993; Traber et al., 1988). Dennoch müssen bei dem Modellversuch Einschränkungen berücksichtigt werden. Im Zuge der fortschreitenden Aufdeckung immunologischer Reaktionsmechanismen in der Sepsis des Menschen wird heute von einigen Autoren bezweifelt, dass endotoxämische Tiermodelle diese ausreichend widerspiegeln (Buras et al., 2005). Patienten, die an einer Sepsis erkranken, leiden häufig an schweren Grunderkrankungen. Oftmals entwickelt sich die Sepsis langsam progredient und ist durch Mischinfektionen induziert, während in Tier-

modellen gesunde Tiere kurzfristig einem singuläres Agens exponiert werden (Esmon, 2004).

Aus ethischen Gründen sind Endotoxinämie-Experimente am Menschen nur sehr eingeschränkt möglich. Es gibt daher keine sinnvolle Alternative zu Tierexperimenten. Dabei ist die durch LPS-induzierte Endotoxinämie ein international anerkanntes Modell zur Imitation der menschlichen Sepsis (Pittet et al., 2000; Traber, 2000; Westphal et al., 2003a). Insbesondere beschreiben mehrere Autoren die ausgeprägte Analogie von Veränderungen der Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransportes bei endotoxämischen Schafen im Vergleich zum Menschen in der Sepsis (Booke et al., 1995; Traber, 2000). Auch die endokrinologischen Modulationen in der Endotoxinämie sind denen des Menschen ähnlich. Hier sind insbesondere die Konzentrationsveränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und die der Somatomedine zu nennen (Briard et al., 2000; Briard et al., 1998).

5 Schlussfolgerung

Zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldrucks von mindestens 65 mmHg im septischen Schock wird derzeit die Therapie mit Noradrenalin oder Dopamin empfohlen (Dellinger et al., 2008). Durch eine Hyposensibilität der Gefäßmuskulatur gegenüber Katecholaminen sind jedoch häufig exzessive Dosen notwendig, um einen suffizienten Blutdruck zu erzielen. Hierdurch kann es zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen, wie z.B. malignen Herzrhythmusstörungen (Boldt, 2000; Theilmeier & Booke, 2003). In diesem Kontext wiesen *Luckner* et al. nach, dass die Applikation von Noradrenalin in einer Dosis $> 0,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ein unabhängiger Risikofaktor für die Letalität während der Intensivbehandlung ist (Luckner et al., 2005). Die Steigerung des arteriellen Mitteldrucks durch Somatostatin könnte vor diesem Hintergrund in der Sepsistherapie von Nutzen sein.

Gegen den Einsatz von Somatostatin in der Sepsis sprechen die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Effekte auf den globalen Sauerstofftransport. Somatostatin induzierte in Kombination mit Noradrenalin eine Imbalance zwischen DO_2I und VO_2I , die bei alleiniger Therapie mit Noradrenalin nicht auftrat. *Rivers* et al. konnten in einer klinischen Studie zeigen, dass ein solches Missverhältnis zu einer gesteigerten Letalität in der Sepsis führt (Rivers et al., 2001). Ein zusätzliches Argument gegen die Therapie mit Somatostatin in der Sepsis sind die beobachteten Läsionen der illealen Mukosa. Dieser Effekt ist besonders kritisch zu beurteilen, da die Schädigung der Darmmukosa durch den Verlust der Barrierefunktion der Darmwand zur Translokation von Darmbakterien und Aggravierung des Krankheitsbildes führen kann (Alverdy, 2007).

Im Hinblick auf die Nullhypothese und die Alternativhypothese der vorgestellten Arbeit kann folgendes festgestellt werden: Die Applikation von Somatostatin führte in der Endotoxämie im Vergleich zu einer endotoxämischen Kontrollgruppe zu einer Verbesserung der Makrohämodynamik. Die Therapie mit Somatostatin führte aber in der Kombination mit Noradrenalin zeitgleich zu einer Verschlechterung des globalen Sauerstofftransportes. Außerdem zeigten

sich bei den Tieren, die Somatostatin erhalten hatten, ausgeprägtere Läsionen der Darmmukosa als bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Aufgrund der intestinalen Schädigung und dem verschlechterten globalen Sauerstofftransport ist die Gabe von Somatostatin in der Sepsis gegenwärtig nicht zu empfehlen. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um das Nutzen-Risiko-Profil dezidierter beurteilen zu können.

6 Literatur

1. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G et al: Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998; 351: 929-933.
2. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA et al: Consensus Conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28: 232-235.
3. Allardyce DB: Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality. *Am J Surg* 1987; 154: 295-299.
4. Alverdy JC: The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. *J Leukoc Biol* 2007; 83: 461-466.
5. Anderson SK, Gjedsted J, Christiansen C et al: The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 413-421.
6. Andriulli A, Leandro G, Clemente R et al: Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Al Pharmac Ther* 1998; 12: 237-245.
7. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
8. Balibrea JL, rias-Diaz J, Garcia C et al: Effect of pentoxifylline and somatostatin on tumour necrosis factor production by human pulmonary macrophages. *Circ Shock* 1994; 43: 51-56.
9. Barnett P: Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine* 2003; 20: 255-264.
10. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG: Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003; 7: 359-373.
11. Bellingan GJ: The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002; 57: 540-546.

12. Beutler B: Endotoxin, Toll-like receptor 4, and the afferent limb of innate immunity. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 23-28.
13. Beutler B, Cerami A: Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316: 379-385.
14. Bhatia M, Moochhala S: Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrom. *J Path* 2004; 202: 145-156.
15. Bode-Boger SM, Boger RH, Loffler M et al: L-arginine stimulates NO-dependent vasodilation in healthy humans--effect of somatostatin pretreatment. *J Investig Med* 1999; 47: 43-50.
16. Boegehold MA: Shear-dependent release of venular nitric oxide: effect on arteriolar tone in rat striated muscle. *Am J Physiol* 1996; 271: H387-H395.
17. Boldt J: Catecholamines: Its your choice. *AINS* 2000; 35: 129-130.
18. Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-1128.
19. Bone RC: Let`s agree on terminology: Definition of sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 973-976.
20. Booke M, Hinder F, McGuire R et al: Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase: effects on hemodynamics and regional blood flow in healthy and septic sheep. *Crit Care Med* 1999; 27: 162-167.
21. Booke M, Hinder F, McGuire R et al: Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* 1996; 24: 835-844.
22. Booke M, Lingnau W, Hinder F et al: Endotoxin versus bacteremia: a comparison focusing on clinical relevance. *Prog Clin Biol Res* 1995; 392: 393-403.
23. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ et al: Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Phys Heart Circ Phys* 2003; 284: H1577-H1584.
24. Bourgoin A, Leone M, Delmas A et al: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33: 780-786.

25. Briard N, Dadoun F, Pommier G et al: IGF-I/IGFBPs system response to endotoxin challenge in sheep. *J Endocrinol* 2000; 164: 361-369.
26. Briard N, Guillaume V, Frachebois C et al: Endotoxin injection increases growth hormone and somatostatin secretion in sheep. *Endocrinology* 1998; 139: 2662-2669.
27. Broccard A, Hurni JM, Eckert P et al: Tissue oxygenation and hemodynamic response to NO synthase inhibition in septic shock. *Shock* 2000; 14: 35-40.
28. Brown MR: Bombesin and somatostatin related peptides: effects on oxygen consumption. *Brain Res* 1982; 242: 243-246.
29. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Int Care Med* 2000; 26: S64-S74.
30. Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M: Animal models of sepsis: setting the stage. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 854-865.
31. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M: Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242: 237-239.
32. Cavallini G, Frulloni L: Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 192-201.
33. Cerwinka WH, Cooper D, Kriegelstein CF et al: Nitric oxide modulates endotoxin-induced platelet-endothelial cell adhesion in intestinal venules. *Am J Phys Heart Circ Phys* 2002; 282: H1111-H1117.
34. Chantry D, Turner M, Abney E: Modulation of cytokine production by transforming growth factor-beta. *J Immunol* 1989; 142: 4295-4300.
35. Chiu C-J, McArdle AH, Brown R et al: Intestinal mucosal lesion in low-flow states. *Arch Surg* 1970; 101: 478-483.
36. Cirera I, Feu F, Luca A et al: Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995; 22: 106-111.
37. Clark JA, Clark AT, Hotchkiss RS et al: Epidermal growth factor treatment decreases mortality and is associated with improved gut integrity in sepsis. *Shock* 2007; elektronische Publikation vor Druck.

38. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420 (6917): 885-891.
39. Cunha FQ, Assreuy J, Moss DW et al: Differential induction of nitric oxide synthase in various organs of the mouse during endotoxaemia: role of TNF-alpha and IL-1-beta. *Immunology* 1994; 81: 211-215.
40. Dal Nogare AR: Septic shock. *Am J Med Sci* 1991; 302: 50-65.
41. Damas P, Reuter A, Gysen P et al: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in human. *Crit Care* 1989; 17: 975-978.
42. Daudel F, Freise H, Westphal M et al: Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis. *Shock* 2007; 28: 610-614.
43. DeBacker D, Creteur R, Silva E: Effects of dopamine, norepinephrine and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is the best? *Crit Care Med* 2003; 31: 1866 -1867.
44. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946-955.
45. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
46. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX et al: Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Int Care Med* 2007; 33: 1557-1562.
47. Dhillon SS, Mahadevan K, Bandi V et al: Neutrophils, nitric oxide, and microvascular permeability in severe sepsis. *Chest* 2005; 128: 1706-1712.
48. Di Giandomasso D, May CN, Bellomo R: Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Int Care Med* 2003; 29: 1774-1781.
49. Dinarello CA: Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311: 1413-1418.
50. Dinarello CA: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997; 112: 321-329.

51. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A et al: Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985; 110: 402-409.
52. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Int Care Med* 2007; 33: 606-618.
53. Esmon CT: Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? *Crit Care Med* 2004; 32: S219-S222.
54. Esposito K, Nappo F, Marfella R et al: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-2072.
55. Fasquelle R, Delauney A: *Geschichte der Mikrobiologie*. 1986; 2392-2397.
56. Ferguson JW, Tripathi D, Hayes PC: Review article: the management of acute variceal bleeding. *Aliment Pharmac Ther* 2003; 18: 253-262.
57. Fink MP: Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002; 6: 491-499.
58. Fink MP, Cohn SM, Lee PC et al: Effect of lipopolysaccharide on intestinal intramucosal hydrogen ion concentration in pigs: evidence of gut ischemia in a normodynamic model of septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17: 641-646.
59. Fong Y, Lowry S: Tumor necrosis factor in the physiology of infection and sepsis. *Clin Immun Immunopath* 1990; 55: 157-170.
60. Gardi J, Szentirmai E, Hajdu I et al: The somatostatin analog, octreotide, causes accumulation of growth hormone-releasing hormone and depletion of angiotensin in the rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 2001; 315: 37-40.
61. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-1032.
62. Glasgow SC, Shah AS, Noone RBJr et al: Comparison of various hemoglobin polyoxyethylene conjugate solutions as resuscitative fluids after hemorrhagic shock. *J Trauma* 2000; 48: 884-893.
63. Glück T, Opal SM: Advances in sepsis therapy. *Drugs* 2004; 64: 837-859.

64. Goldman G., Welbourn R, Kobkiz L: Tumor necrosis factor mediates alpha acid aspiration-induced systemic organ injury. *Ann Surg* 1990; 212: 513-520.
65. Gomez-Jimenez J, Salgado A, Mourelle M et al: L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 253-258.
66. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Robledo G et al: Cortistatin, a new anti-inflammatory peptide with therapeutic effect on lethal endotoxemia. *J Exp Med* 2006; 203: 563-571.
67. Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS et al: Multiple-organ failure - Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.
68. Greenberg R, Haddad R, Kashtan H et al: The effects of somatostatin and octreotide on experimental and human acute pancreatitis. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 112-121.
69. Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG: Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Int Care Med* 1988; 14: 141-147.
70. Haglund U, Hultèn E, Ahren C et al: Mucosal lesions in the human small intestine in shock. *Gut* 1975; 16: 979-984.
71. Haji-Michael PG, Ladriere L, Sener A et al: Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* 1999; 48: 779-785.
72. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-1722.
73. Hinder F, Stubbe HD, Van Aken H et al: Role of nitric oxide in sepsis-associated pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 252-257.
74. Hirota M, Nozawa F, Okabe A et al: Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21: 141-146.
75. Hirt R: *Handbuch der Anästhesie für Schwestern und Pfleger*. 1997; 187.
76. Hoffmann TF, Uhl E, Messmer K: Protective effect of the somatostatin analogue octreotide in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1996; 12: 286-293.

77. Ince C, Sinaasappel M: Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 1369-1377.
78. James JH, Luchette FA, McCarter FD et al: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354: 505-508.
79. Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I et al: Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Phys* 1990; 259: H1038-H1043.
80. Katsaragakis S, Kapralou A, Theodorou D et al: Refractory septic shock: efficacy and safety of very high doses of norepinephrine. *Meth Find Exp Clin Pharmac* 2006; 28: 307-313.
81. Knichwitz G: Is lactate concentration always an indicator for hypoxia? *AINS* 2002; 37: 352-356.
82. Knichwitz G, Rotker J, Mollhoff T et al: Continuous intramucosal PCO₂ measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. *Crit Care Med*. 1998a; 26: 550-1557.
83. Knichwitz G, Rötker J, Möllhoff T et al: Continuous intramucosal PCO₂ measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. *Crit Care Med* 1998b; 26: 1550-1557.
84. Kraus J, Woltje M, Holtt V: Regulation of mouse somatostatin receptor type 2 gene expression by glucocorticoids. *FEBS Lett* 1999; 459: 200-204.
85. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH: Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1456-1463.
86. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE et al: Myocardial dysfunction in patients with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 376-388.
87. Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM: Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology* 1968; 83: 783-790.
88. Lambermont B, Kolh P, Detry O et al: Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 275-281.
89. Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC: The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991; 12: 450-482.

90. Landa JJ, Alvarez SJ, Grau M et al: Somatostatin reduces the levels of tumor necrosis factor alpha in a rat model of endotoxemia induced by lipopolysaccharide. *Res Exp Med* 1995; 195: 317-325.
91. Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-595.
92. Lang A, Sakhnini E, Fidder HH et al: Somatostatin inhibits pro-inflammatory cytokine secretion from rat hepatic stellate cells. *Liver Int* 2005; 25: 808-816.
93. Lange M, Broking K, Hucklenbruch C et al: Hemodynamic effects of titrated norepinephrine in healthy versus endotoxemic sheep. *J Endotoxin Res* 2007; 13: 53-57.
94. Laszlo F, Whittle BJ, Evans SM et al: Association of microvascular leakage with induction of nitric oxide synthase: effects of nitric oxide synthase inhibitors in various organs. *Eur J Pharmac* 1995; 283: 47-53.
95. Lenhartz H: Die septischen Erkrankungen. 1903; 33-62.
96. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S et al: Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1021-1026.
97. Levy B: Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-321.
98. Levy B, Gibot S, Franck P et al: Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365: 871-875.
99. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al: International sepsis definition conference 2001: SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. *Int Care Med* 2003; 29: 530-538.
100. Li MK, Sung JJ, Woo KS et al: Somatostatin reduces gastric mucosal blood flow in patients with portal hypertensive gastropathy: a randomized, double-blind crossover study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2440-2446.
101. Lobo SM, Orrico SR, Queiroz MM et al: Pneumonia-induced sepsis and gut injury: effects of a poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitor. *J Surg Res* 2005; 129: 292-297.
102. Long JB, Rigamonti DD, Dosaka K et al: Somatostatin causes vasoconstriction, reduces blood flow and increases vascular permeability in the rat central nervous system. *J Pharmac Exp Ther* 1992; 260: 1425-1432.

103. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al: Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 21-30.
104. Lorenz E, Mira JP, Frees KL et al: Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Int Med* 2002; 16: 1028-1032.
105. Luckner G, Dunser MW, Jochberger S et al: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2659-2666.
106. Majno G: The ancient riddle of sepsis. *J Inf Dis* 1991; 163: 937-945.
107. Marik PE, Varon J: The hemodynamic derangements in sepsis. *Chest* 1998; 114: 854-860.
108. Marshall WG, Dimick AR: Natural history of major burns with multiple sub-system failure. *J Trauma* 1983; 23: 102-105.
109. Martin C, Viviani X, Leone M et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2758-2765.
110. Maxime V, Siami S, Annane D: Metabolism modulators in sepsis: the abnormal pituitary response. *Crit Care Med* 2007; 35: S596-S601.
111. McCormick PA, Chin J, Greenslade L et al: Cardiovascular effects of octreotide in patients with hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1255-1260.
112. McGown CC, Brookes ZL: Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth* 2007; 98: 163-175.
113. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG et al: Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988; 16: 663-666.
114. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL et al: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 1997; 25: 399-404.
115. Meier-Hellmann A, Specht M, Hannemann L: Splanchnic blood flow is greater in septic shock treated with norepinephrine than in severe sepsis. *Int Care Med* 1996; 22: 1354-1359.
116. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee: Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.

117. Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G et al: Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1971-1975.
118. Meyer J, Booke M, Waurick R et al: Nitric oxide synthase inhibition restores vasopressor effects of norepinephrine in ovine hyperdynamic sepsis. *Anesth Analg* 1996; 83: 1009-1013.
119. Mitchell DJ, Yu J, Tysl K: Local L-NAME decreases blood flow and increases leukocyte adhesion via CD18. *Am J Phys* 1998; 274: H1264-H1268.
120. Moerer O, Burchardi H: The cost of sepsis. *Anaesthesist* 2006; 55: S36-S46.
121. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-1642.
122. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR et al: Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991; 214: 621-626.
123. Oczenski W, Andel H, Werba A: Sauerstofftransport im Blut; aus "Atmen-Atemhifen". 2001; S.70-79.
124. Opal SM: Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Ped Crit Care Med* 2005; 6: S55-S60.
125. Opal SM, Cohen J: Clinical gram-positive sepsis: Does it fundamentally differ from gram-negative sepsis? *Crit Care Med* 1999; 27: 1608-1614.
126. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR et al: Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-2338.
127. Pagani FD, Baker LS, Hsi C et al: Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 389-398.
128. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Int Med* 1984; 100: 483-490.
129. Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471-1477.

130. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C et al: Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Int Med* 1990; 113: 227-242.
131. Pastores SM, Katz DP, Kvetan V: Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1697-1710.
132. Pawlik WW, Gustaw P, Czarnobilski K et al: Effects of somatostatin on intestinal circulation and oxygen consumption. *Acta Phys Hung* 1989; 74: 277-283.
133. Pfeiffer R: Untersuchungen über das Cholera gift. *Z Hygiene* 1892; 11: 393-412.
134. Pittet JF, Pastor CM, Morel DR: Spontaneous high systemic oxygen delivery increases survival rate in awake sheep during sustained endotoxemia. *Crit Care Med* 2000; 28: 496-503.
135. Plusczyk T, Rathgeb D, Westermann S et al: Somatostatin attenuates micro-circulatory impairment in acute sodium taurocholate-induced pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 575-585.
136. Pugin J, Schurer-Maly CC, Leturcq D et al: Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2744-2748.
137. Redl H, Bahrami S, Schlag G et al: Clinical detection of LPS and animal models of endotoxemia. *Immunobiology* 1993; 187: 330-345.
138. Redl H, Schlag G, Bahrami S et al: Animal models as the basis of pharmacologic intervention in trauma and sepsis patients. *W J Surg* 1996; 487-492.
139. Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J: Six at six: interleukin-6 measured 6h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock* 2002; 17: 463-467.
140. Rias-Diaz J, Vara E, Torres-Melero J et al: Local production of oxygen free radicals and nitric oxide in rat diaphragm during sepsis: effects of pentoxifylline and somatostatin. *Eur J Surg* 1997; 163: 619-625.
141. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.

142. Romeo JM, Novo C, Fernandez-Cruz A et al: Hemodynamic effects of somatostatin in the rat: relationship with plasma glukagon levels. *Heart Vess* 1990; 5: 219-223.
143. Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236-250.
144. Rukonen E, Takala J, Kari A et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1296-1303.
145. Saruc M, Can M, Kucukmetin N et al: Somatostatin infusion and hemodynamic changes in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Med Sci Monit* 2003; 9: I84-I87.
146. Scarpignato C, Pelosini I: Somatostatin for upper gastrointestinal hemorrhage and pancreatic surgery. A review of its pharmacology and safety. *Digestion* 1999; 60: S1-S16.
147. Scheeren TW, Arndt JO: Different response of oxygen consumption and cardiac output to various endogenous and synthetic catecholamines in awake dogs. *Crit Care Med* 2000; 28: 3861-3868.
148. Schottmüller H: Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandlungen deutscher Kongress Inn Med* 1914; 31: 257-280.
149. Schwartzman G: Studies on *Bacillus typhosus* toxic substances: Phenomenon of local skin reactivity to *B. typhosus* culture filtrate. *J Exp Med* 1928; 38: 247-268.
150. Sener G, Cetinel S, Erkanli G et al: Octreotide ameliorates sepsis-induced pelvic inflammation in female rats by a neutrophil-dependent mechanism. *Peptides* 2005; 26: 493-499.
151. Sharma R, Tepas JJ, Hudak ML et al: Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Ped Surg* 2007; 42: 454-461.
152. Sibbald WJ, Marshall JC, Christou NV: "Sepsis" - Clarity of existing terminology...or more confusion? *Crit Care Med* 1991; 19: 996-998.
153. Skillman J, Bushnell LS, Goldman H et al: Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice: a clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 1969; 117: 523-530.
154. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 280-287.

155. Taborsky GJ, Ensink JW: Contribution of the pancreas to circulating somatostatin-like immunoreactivity in the normal dog. *J Clin Invest* 1984; 73: 216-223.
156. Taylor BS, Geller DA: Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock* 2000; 13: 413-424.
157. Theilmeier G, Booke M: Norepinephrine in septic patients--friend or foe? *J Clin Anesth* 2003; 15: 154-158.
158. Titheradge MA: Nitric oxide in septic shock. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1411: 437-455.
159. Traber DL: Animal models: the sheep. *Crit Care Med*. 2000; 28: 591-592.
160. Traber DL, Redl H, Schlag G et al: Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Phys* 1988; 254: H833-H839.
161. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 88-98.
162. Tugtekin IF, Radermacher P, Theisen M et al: Increased ileal-mucosal-arterial PCO₂ gap is associated with impaired villus microcirculation in endotoxic pigs. *Int Care Med* 2001; 27: 757-766.
163. Tyden G, Samnegard H, Thulin L et al: Circulatory effects of somatostatin in anesthetized man. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 443-446.
164. Uhl W, Anghelacopoulos SE, Friess H et al: The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion* 1999; 60: S23-S31.
165. Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR et al: A multicenter, randomized, double-blind trial of somatostatin in the management of acute hemorrhage from esophageal varices. *Hepatology* 1989; 10: 958-961.
166. Vallet B, Lund N, Curtis SE et al: Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Phys* 1994; 76: 793-800.
167. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Int Care Med* 2005; 31: 1066-1071.

168. Vincent JL, Gris P, Coffernils M et al: Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992; 111: 660-667.
169. Vincent J-L, Bihari D: Sepsis, severe sepsis, or sepsis syndrome: need for clarification. *Int Care Med* 1992; 18: 255-257.
170. Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Mitchell PF: Lisofylline ameliorates intestinal and hepatic injury induced by hemorrhage and resuscitation in rats. *Crit Care Med* 2000; 28: 1540-1549.
171. Watters JW, Bessey PQ, Dinarello CA et al: Both inflammatory and endocrine mediators stimulate host responses to sepsis. *Arch Surg* 1986; 121: 179-190.
172. Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M et al: Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 325-337.
173. Westphal M, Sielenkamper AW, Van Aken H et al: Dopexamine reverses the vasopressin-associated impairment in tissue oxygen supply but decreases systemic blood pressure in ovine endotoxemia. *Anesth Analg* 2004; 99: 878-85.
174. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW et al: Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2003a; 31: 1502-1508.
175. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW et al: Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Int Care Med* 2003b; 29: 301-308.
176. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH: Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189-201.
177. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ: Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology* 2001; 120: 975-983.
178. Woodmansee WW, Gordon DF, Dowding JM et al: The effect of thyroid hormone and a long-acting somatostatin analogue on TtT-97 murine thyrotropic tumors. *Thyroid* 2000; 10: 533-541.
179. Xu Y, Berelowitz M, Bruno JF: Dexamethasone regulates somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in rat pituitary GH4C1 cells. *Endocrinology* 1995; 136: 5070-5075.

7 Danksagung

An erster Stelle danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. med. Martin Westphal für die Überlassung dieser Arbeit. Als mein Doktorvater hat er mir vor allem bei der Durchführung des Experiments und der statistischen Auswertung große Unterstützung zukommen lassen. Ihm gilt auch mein Dank für die immer konstruktiven Korrekturvorschläge und die freundschaftliche Zusammenarbeit während der gesamten Arbeit.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau Anne-Kathrin danken, die mich immer rücksichtsvoll und mit viel Energie unterstützt hat und unseren beiden Kindern, die häufig ihren Vater entbehren mussten. Außerdem möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium ermöglicht haben und mir währenddessen immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Auch meinen Geschwistern Anja, Pascal und Sigrid möchte ich an dieser Stelle für die Unterstützung während meines Studiums danken.

Für die Einweisung in die histologischen Arbeitstechniken und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes möchte ich Herrn Prof. Dr. Stratmann und Frau Cebolla vom Institut für Anatomie in Münster danken. Mein ganz ausdrücklicher Dank soll auch Frau Dr. Simone Schulte gelten für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit beim experimentellen Teil der Arbeit sowie bei unserer gemeinsamen Tätigkeit in der Anästhesiologie im Klinikum Dortmund.

8 Lebenslauf

Schulausbildung:

Studium:

Famulaturen/Praktika:

Praktisches Jahr:

Promotion:



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn
Dr. med. Martin Westphal
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin der
Westf. Wilhelms-Universität Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33

Dienstgebäude:
Domplatz 1-3
Telefon: (0251)411-0
Durchwahl: 2110
Telefax:
Raum: 431
Auskunft erteilt:
Frau Möllers
eMail:

Aktenzeichen:
23.0835.1.0 (G 85/2000)

02. Jan. 01

48149 Münster

Betr.: Tierschutz;
hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren
Bezug: Ihr Antrag vom 16.11.2000, hier eingegangen am
21.11.2000

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

Sehr geehrter Herr Dr. Westphal,

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

Vergleich des Einflusses von Somatostatin und Octreotid
(Sandostatin) auf Hämodynamik, Gasaustausch und
Glucoseutilisation bei experimenteller Endotoxinämie beim
wachen, chronisch instrumentierten Schaf.

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr
Priv.-Doz. Dr.med.Hans-Georg Bone
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
der WWU Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33

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

48149 Münster

48149 Münster

1/3

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

eMail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de • zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525

Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820

Öffentl. Verkehrsmittel ab Münster Hbf- Buslinien 1 • 5 • 6 • 17 bis Haltestellen Windthorststraße und Prinzipalmarkt und 10 • 14 bis Domplatz

Diese Genehmigung gilt ab dem 01.02.2001
bis zum 31.07.2002.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

28 Schafe. (Bescheid 17.0.01)

Auflagen:

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

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

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

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

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

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

Rechtsbehelfsbelehrung:

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

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

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden
Empfangsbekennnisses.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

P. ALI.

Dr. Piontkowski