

4 Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei Sepsis und Multi Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

The use of haemodynamically active substances in sepsis and multi-organ dysfunction syndrome (MODS)

4.1 Globale und regionale Zirkulationsstörungen bei Sepsis *Global and regional circulatory disturbance*

- 4.1.1 Einleitung
- 4.1.2 Pathophysiologie der systemischen und regionalen Blutdruckveränderungen bei septischem Schock
 - 4.1.2.1 Biosynthese von NO beim septischen Schock
 - 4.1.2.2 Bedeutung von NO in der Pathophysiologie der globalen und regionalen Zirkulationsstörungen bei Sepsis
 - 4.1.2.3 Bedeutung von NO für das MODS im Endotoxin- oder septischen Schock
- 4.1.3 Bedeutung von Endothelin-1 (ET-1) für die globalen und regionalen Zirkulationsstörungen bei Sepsis
 - 4.1.3.1 Biosynthese von ET-1 beim septischen Schock
 - 4.1.3.2 Bedeutung von ET-1 für die Zirkulationsstörungen in der Sepsis
 - 4.1.3.3 Bedeutung von ET-1 für das MODS im septischen Schock
- 4.1.4 Die Rolle von Prostaglandinen in der Pathophysiologie des septischen Schocks
 - 4.1.4.1 Bedeutung von Cyclooxygenase-2 (COX-2) für die vermehrte Biosynthese von Prostaglandinen im Endotoxin- und septischen Schock
 - 4.1.4.2 Bedeutung von COX-2 in der Pathophysiologie des septischen Schocks
- 4.1.5 Abschließende Bemerkungen
Literatur

bestehende Sepsis unterhalten bzw. neue septische Episoden induzieren kann (2, 5, 15, 30). Untersuchungen von Nelson et al. (19) haben gezeigt, daß das kritische Sauerstoffangebot (DO_2) für den Dünndarm bei septischen Tieren deutlich höher als das globale kritische DO_2 liegen kann. Das Überschreiten des globalen kritischen DO_2 schließt also einen angebotsabhängigen Sauerstoffverbrauch in einzelnen Regionen nicht sicher aus.

Die Aussage einiger Autoren, daß es im Rahmen der Sepsis zu einer Verringerung der Splanchnikusdurchblutung kommt, scheint sich in neueren klinischen Untersuchungen nicht zu bestätigen. Ein Grund für diese Diskrepanz ist möglicherweise die bislang angewandte Methode zur Bestimmung der Splanchnikusdurchblutung. Es konnte gezeigt werden, daß es bei septischen Patienten einerseits zu einer Mehrdurchblutung des Splanchnikusgebietes kommt, die proportional zum gestiegenen Herzzeitvolumen (HZV) ist, andererseits der Sauerstoffverbrauch (VO_2) in Relation zum Globalverbrauch überproportional ansteigt. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt (2, 3, 24), daß es im Rahmen einer Sepsis zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens und sogar zu einer relativen Verbesserung der Durchblutung von Leber und Dünndarm kommt. Bei gesunden Probanden führte eine Endotoxininfusion zu einer Verdoppelung des Splanchnikusblutflusses (6). Der Anteil des Splanchnikusblutflusses am HZV bei septischen Patienten kann bis zu 60% betragen (16), wobei ein Normwert von 15-25% angegeben wird (10). Es ist jedoch nicht sicher, ob es im Rahmen der Sepsis bei erhöhtem VO_2 im Splanchnikusgebiet und weniger stark erhöhtem Blutfluß grundsätzlich zu einer relativen Minderperfusion mit regionaler Hypoxie kommt. So konnte gezeigt werden, daß der VO_2 im Splanchnikusgebiet linear zur hepatischen Glukoneogenese steigt und somit nicht auf eine zelluläre Hypoxie in Splanchnikusgebiet geschlossen werden kann. Eine weitere Untersuchung (24) konnte zwar eine geringfügige Abhängigkeit des VO_2 im Splanchnikusgebiet bei septischen Patienten zeigen; eine Erhöhung des DO_2 im Splanchnikusgebiet führte jedoch zu keiner verbesserten Laktataufnahme der Leber. So muß davon ausgegangen werden, daß eine

4.1.1 Einleitung

Bei Sepsis und septischem Schock kommt es bereits bei noch relativ normalen Blutdruckwerten zu Störungen der Organdurchblutung, die wahrscheinlich auf eine primäre Schädigung der Mikrozirkulation zurückzuführen sind. Mit Ausnahme der Hirnstrombahn zeigen alle anderen Strombahngebiete eine starke Abnahme des Gefäßwiderstandes, welche sowohl durch eine aktive Vasodilatation als auch durch einen Verlust der extrinsischen Vasomotorenkontrolle bedingt ist.

Nierenversagen und gastrointestinale Störungen sind häufige Komplikationen im Rahmen der Sepsis. Besondere Bedeutung kommt der adäquaten Oxygenierung des Splanchnikusgebietes zu. Es wird diskutiert, daß ein gastrointestinales Versagen über den Mechanismus einer Keim-Translokation eine

Tabelle 1: Organspezifische Durchblutung bei Normotonie und bei lokaler, durch Exsanguination oder durch Endotoxininfusion ausgelöste, Hypotonie bei Hunden

Organ	HZV	Autoregulation (mmHg)	Kontrolle (100 mmHg)	Haemorrhagie	Endotoxin
Gehirn	3,6%	30-200	1,08 (100%)	1,46 (135%)	0,59 (55%)
Herz	4,7%	40-100	1,41 (100%)	1,99 (141%)	2,12 (150%)
Mesenterium	25,1%	> 60	7,53 (100%)	4,52 (60%)	15,01 (199%)
Nieren	25,4%	> 60	7,62 (100%)	3,05 (40%)	14,48 (190%)
Skelettmuskel	28,2%	50-100	8,46 (100%)	5,25 (62%)	11,67 (138%)
Haut	12,9%	n.b.	3,87 (100%)	1,43 (37%)	4,64 (120%)
Gesamt	99,9%	n.b.	29,97 (100%)	17,70 (59%)	48,51 (162%)

Die Angaben zur Autoregulation beziehen sich auf die Messungen mit lokaler Blutdrucksenkung im entsprechenden Organgefäßbett. N. b.: nicht bestimmt (modifiziert nach Bond).

möglicherweise vorhandene Einschränkung der metabolischen Funktion nicht auf ein zu geringes Substratangebot zurückzuführen ist. Bei Patienten mit schweren Verbrennungen, die im weiteren Verlauf eine schwere Infektion entwickeln, sind die hepatische Glucoseproduktion und die hepatische Alaninaufnahme drastisch eingeschränkt, ohne daß wesentliche Änderungen des hepatischen Blutflusses zu beobachten sind (30). Dies zeigt, daß sich unter den Bedingungen einer schweren Infektion wesentliche metabolische Veränderungen nicht in Parametern des hepatischen Blutflusses und der hepatischen Sauerstoffaufnahme widerspiegeln und somit mit großer Wahrscheinlichkeit auch nicht von diesen abhängig sind.

Die im Tierversuch am Hund untersuchten, organspezifischen Durchblutungsveränderungen nach lokaler, durch Blutung oder durch Endotoxininfusion ausgelöster Hypotonie, sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

4.1.2 Pathophysiologie der systemischen und regionalen Blutdruckveränderungen bei septischem Schock

Das vaskuläre Endothel reguliert den Tonus des Gefäßmuskels sowie die Funktion von Thrombozyten und Granulozyten durch die Biosynthese und Freisetzung vasoaktiver Mediatoren wie Stickoxid (NO), Prostacyclin und Endothelin-1 (ET-1). NO und Prostacyclin sind potente Vasodilatoren, die sowohl die Aggregation als auch die Adhäsion von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten hemmen. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei ET-1 um einen potenten Vasokonstriktor. Während NO eine entscheidende Bedeutung für die Regulation des Gefäßtonus zukommt (aktive Vasodilatation), spielen Prostacyclin und ET-1 unter physiologischen Bedingungen für die Regulation des Gefäßtonus eine untergeordnete Rolle (siehe Kapitel 1). In den folgenden Abschnitten wird die Bedeutung der vasoaktiven Mediatoren NO, Prostacyclin und ET-1 in der Pathophysiologie der globalen und regionalen

Durchblutungsstörungen bei primär experimentell induziertem septischem Schock erläutert. Es soll an dieser Stelle noch angemerkt werden, daß die Biosynthese dieser Mediatoren im septischen Schock durch proinflammatorische Zytokine stimuliert wird und, daß unter diesen pathophysiologischen Bedingungen nicht nur Endothelzellen, sondern auch Epithelzellen und parenchymale Zellen für die Biosynthese dieser Mediatoren verantwortlich gemacht werden müssen. Im folgenden wird spezifisch auf präklinische Studien eingegangen, welche die Rolle dieser vasoaktiven Mediatoren bei den durch Endotoxin (oder Sepsis) induzierten Veränderungen der globalen Zirkulationsstörungen, der regionalen Durchblutungsstörungen sowie bei der Entwicklung des Multi-Organversagens ("multi organ dysfunction syndrome", MODS) untersuchen.

4.1.2.1 Biosynthese von NO beim septischen Schock

NO wird von der essentiellen Aminosäure L-Arginin durch eine Familie von Enzymen gebildet, die kollektiv als NO-Synthetasen (NOS) bezeichnet werden. Die Biosynthese von NO aus L-Arginin und molekularem Sauerstoff erfordert die Bildung von N^G-Hydroxy-L-Arginin und Wasser sowie die anschließende Oxydation von N^G-Hydroxy-L-Arginin in der Gegenwart von molekularem Sauerstoff zu NO, L-Citrullin und Wasser. Das gebildete NO diffundiert zu benachbarten Zellen, wo es die lösliche Guanylatzyklase aktiviert, was zur Bildung von cGMP führt. Über die Bildung von cGMP werden viele (physiologische), aber nicht alle (pathophysiologischen) Effekte von NO vermittelt. Die Biosynthese von NO wird durch drei verschiedene Isoenzyme der NOS reguliert: Die NO-Synthasen in Endothelzellen (eNOS oder NOS III) und neuronalen Zellen (nNOS oder NOS I) sind konstitutive Enzyme, die zur Aktivierung einen Anstieg im intrazellulären Kalzium benötigen (siehe Kapitel 1). Die Aktivierung von Makrophagen und anderen Zellen durch proinflammatorische Zytokine oder Endotoxin führt zur Expression eines weiteren Isoenzym der NOS, nämlich der sogenannten "induzierbaren NOS" (iNOS oder NOS II). Die Aktivität der iNOS ist funktionell

unabhängig von einer Änderung der intrazellulären Kalzium-Konzentration. Angemerkt sei, daß die Mengen von NO, die durch eNOS unter physiologischen Bedingungen gebildet werden, sich deutlich von denen unterscheiden, die durch iNOS (besonders unter pathophysiologischen Bedingungen) gebildet werden. So führt z.B. die Aktivierung von eNOS durch Scherkräfte zu einer kontinuierlichen

Freisetzung von NO in picomolaren Mengen; diese tragen in bedeutender Weise zur Regulation des Blutdruckes und der Organdurchblutung bei. Im Gegensatz dazu werden nach Induktion von iNOS - z.B. in aktivierten Makrophagen - nanomolare Mengen von NO gebildet, die die bakteriziden und tumoriziden Effekte dieser Zellen mit erklären. Die Bildung dieser relativ großen Mengen von NO nach

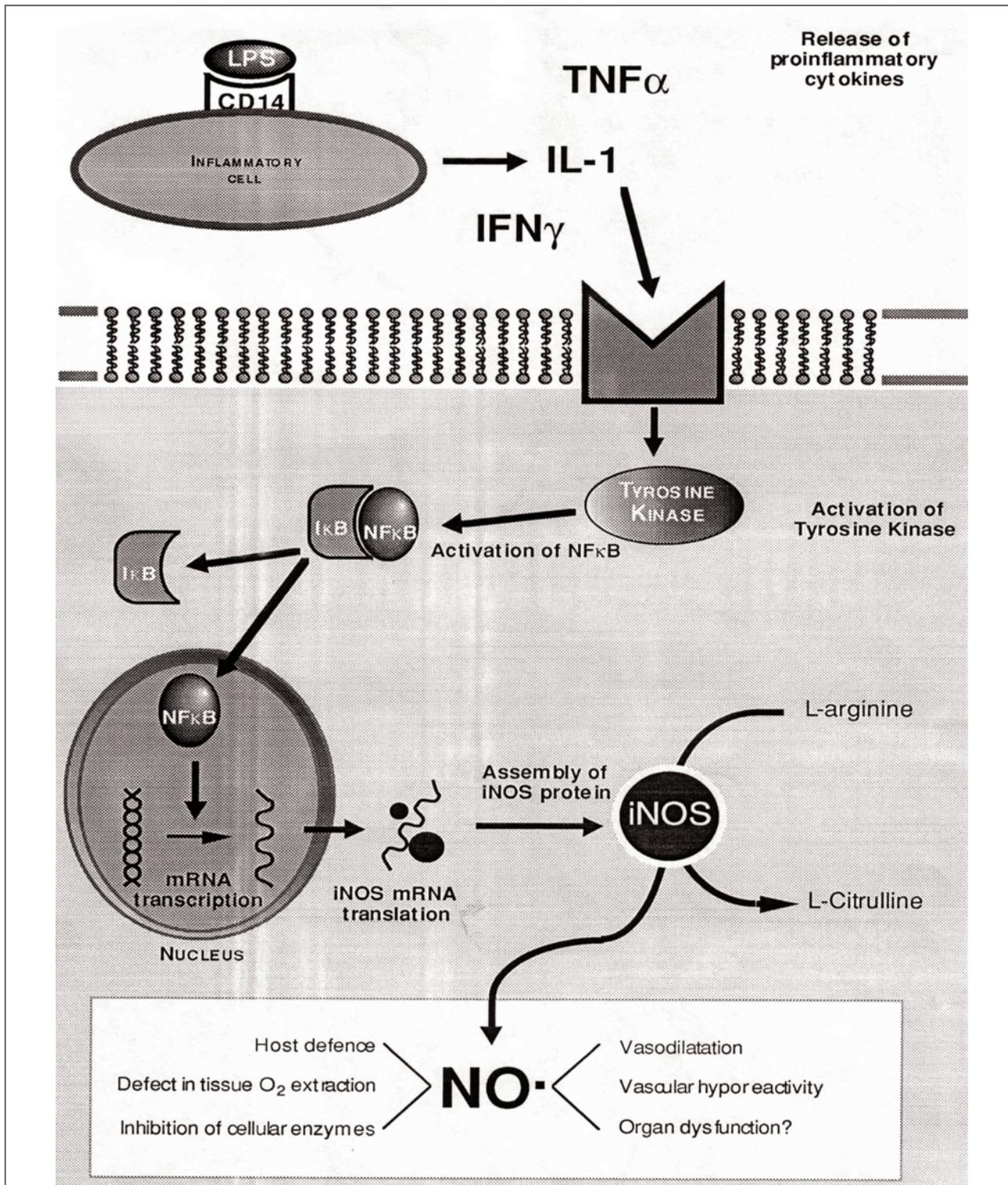


Abbildung 1: NO-Synthese.

Induktion von iNOS in anderen Zellen, die unter physiologischen Bedingungen kein oder relativ wenig NO bilden (Gefäßmuskel, Kardiomyozyt, Hepatozyt, usw.), spielen nach heutigen Erkenntnissen in der Pathophysiologie sowohl des Endotoxins als auch des septischen Schocks eine entscheidende Rolle (18, 26).

4.1.2.2 Bedeutung von NO in der Pathophysiologie der globalen und regionalen Zirkulationsstörungen bei Sepsis

Hypotension:

Zu den pathophysiologischen Veränderungen des Kreislaufsystems, die charakteristisch für verschiedene Formen des Herz-Kreislaufschocks sind, zählen die Hypotension (periphere Vasodilatation), die Hyporeaktivität der Gefäßmuskulatur auf Katecholamine, die myokardiale Dysfunktion, die Fehlverteilung des Organblutflusses und die reduzierte Sauerstoffextraktion der Gewebe. Es gibt eine ganze Reihe von Hinweisen, daß einer vermehrten Bildung von NO zumindest in der Pathophysiologie der o.g. Zirkulationsstörungen eine entscheidende Rolle zukommt. So wird z.B. eine vermehrte Bildung von NO durch eNOS (z.B. in der frühen oder akuten Phase des Schockes) und insbesondere nach der Induktion von iNOS (in der späten Phase des Schockes) sowohl in Versuchstieren (Nager, Schweine, Schafe, Paviane) als auch beim Menschen mit septischem Schock eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der therapierefraktären Hypotension zugesprochen. Die bereits im Jahre 1990 vorgeschlagene Hypothese (10, 29), daß eine vermehrte Bildung von NO durch iNOS zumindest zum Teil für die Hypotension bei septischem Schock verantwortlich gemacht werden muß, findet heute Unterstützung in verschiedensten pharmakologischen (z.B. Prävention der iNOS-Expression, Hemmung der iNOS-Aktivität, NO-scavengers) oder molekular-biologischen Untersuchungen (z.B. Untersuchungen mit iNOS-"knock-out"-Mäusen). Es gibt außerdem deutliche Hinweise dafür, daß eine vermehrte Bildung von NO durch iNOS auch bei den Zirkulationsstörungen, die bei anderen Schockformen auftreten, verantwortlich gemacht werden kann. Zu diesen pathophysiologischen Zuständen zählen der gram-positive Schock, die vaskuläre Dekompensation im hämorrhagischen Schock, die Hypotension bei Patienten, die sich einer Immuntherapie mit Interleukin-2 unterziehen sowie die hyperdynamische Zirkulation bei Leberzirrhose (26, 27).

Vaskuläre Hyporeaktivität auf Vasopressoren (Katecholamine):

Die peripheren Gefäßstörungen im septischen Schock gehen auch mit einer progressiven Abschwächung der vasokonstriktorischen Effekte von Katecholaminen und anderen Vasokonstriktoren (z.B. Angiotensin II, Vasopressin, Serotonin, Histamin, Kalzium und Kalium) einher. Dieses Phänomen, das auch als

"Vasoplegie" oder "vaskuläre Hyporeaktivität" bezeichnet wird, trägt auch in bedeutender Weise zur therapierefraktären Hypotension im septischen Schock bei (27). Die Hyporeaktivität der Gefäße, z.B. von Ratten, die mit Endotoxin vorbehandelt wurden, wird im wesentlichen durch eine vermehrte Bildung von NO nach Induktion von iNOS in der glatten Gefäßmuskulatur verursacht. Diese NO-vermittelte vaskuläre Hyporeaktivität ist für Kapazitäts-, Widerstands- und venöse Gefäße beschrieben (9, 27).

4.1.2.3 Bedeutung von NO für das MODS im Endotoxin- oder septischen Schock

Der septische Schock geht oft mit einem deutlichen Defekt in der Gewebe-Sauerstoff-Extraktion einher, der zur Gewebehypoxie und einem Anstieg der venösen Sauerstoffkonzentration führt. Da die lokale Bildung von großen Mengen von NO zur Abtötung von Bakterien beiträgt (s.o.), ist es nicht überraschend, daß die Bildung großer Mengen von NO durch iNOS in anderen Zellen zu zytotoxischen Effekten führt. Nanomolare Mengen von NO führen z.B. zu einer Autoinhibition von Schlüsselenzymen in der mitochondrialen Atmungskette (z.B. NADH-Ubiquinon Reduktase, Succinat-Ubiquinon-Oxidoreduktase) oder im Krebs-Zyklus (z.B. cis-Aconitase). Es wird daher angenommen, daß die exzessive Bildung von NO (durch iNOS) durch folgende Mechanismen zu einem Defekt der Gewebe-Sauerstoff-Extraktion und letztendlich zur Zellhypoxie führen könnte:

- Fehlverteilung des regionalen Blutflusses mit reduziertem Sauerstoffangebot
- Hemmung der Bildung von ATP
- Exzessiver Verbrauch von ATP

Es ist wahrscheinlich, daß diese drei Effekte einer vermehrten NO-Biosynthese zusammen mit der massiven Hypotension, die zumindest zum Teil durch NO bedingt wird, zu der Entwicklung des multiplen Organversagens beim septischen Schock beitragen (28). Obwohl in einigen tierexperimentellen Studien über eine Reduzierung des MODS mit einigen NOS-Hemmern (wie z.B. dem Aminoäthylisothioharnstoff oder Aminoguanidin) berichtet wurde (23, 25), ist anzumerken, daß diese NOS-Hemmer auch eine Reihe von nichtspezifischen Effekten aufweisen, die ebenfalls eine Verbesserung des MODS erklären könnten. So sind z.B. für Aminoäthylisothioharnstoff radikalfangende Eigenschaften beschrieben worden, die nicht nur bei Sepsis, sondern auch bei andern Krankheitsbildern mit Ischämie und Reperfusion von Geweben zu günstigen Effekten führen können. Selektive Hemmer der iNOS-Aktivität, wie z.B. 1400W oder L-NIL, verringern das Ausmaß des multiplen Organversagens (Niere, Leber, Pankreas) im Tierversuch nicht (Endotoxin-Schock bei der Ratte) (31). Der Leberschaden, der durch Endotoxin in iNOS "knock out"-Mäusen induziert wird, unterscheidet sich ebenfalls nicht von dem Ausmaß des Leberschadens in den entsprechenden Wildtyp-Mäusen (13).

4.1.3 Bedeutung von Endothelin-1 für die globalen und regionalen Zirkulationsstörungen bei Sepsis

4.1.3.1 Biosynthese von ET-1 beim septischen Schock

ET-1 ist ein potentes vasokonstriktorisches Peptid, das in Endothelzellen durch ein Endothelin-converting-enzyme-1 (ECE-1) von seinem Vorläufermolekül "big-Endothelin-1" abgespalten wird (siehe Kapitel 1). Bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock sind die Plasmaspiegel von ET-1 deutlich erhöht. Es ist anzumerken, daß die Plasmaspiegel von ET-1 mit den Plasmaspiegeln von Endotoxin positiv korrelieren, und daß die Plasmaspiegel von ET-1 bei Patienten, die einen septischen Schock überleben (survivors), signifikant niedriger sind als bei Patienten, die am septischen Schock versterben (non-survivors). Die erhöhten Plasmaspiegel von ET-1 bei Patienten mit Sepsis korrelieren außerdem positiv mit dem Ausmaß des MODS und dem Sauerstoffverbrauch sowie negativ mit dem Oxygenierungsindex ($\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ ratio) (1, 20, 22).

4.1.3.2 Bedeutung von ET-1 für die Zirkulationsstörungen in der Sepsis

Bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock nimmt die vasokonstriktorische Antwort auf eine ganze Reihe von unterschiedlichen Vasokonstriktoren deutlich ab (vaskuläre Hyporeaktivität, s.o.). Die Vasokonstriktion, die durch ET-1 in der Aorta oder

den Mesenterialgefäßen von Ratten mit Endotoxinschock hervorgerufen wird, ist jedoch nicht signifikant vermindert (1). Im Gegensatz dazu findet man eine signifikante Verminderung der durch ET-1 hervorgerufenen Vasokonstriktion im Bereich der Gefäße des Musculus cremaster bei Ratten mit septischem Schock. Es ist daher möglich, daß eine vermehrte Bildung von NO durch iNOS im Gefäßmuskel zu einer Reduktion der durch ET-1 hervorgerufenen Vasokonstriktion in einigen Gefäßbetten (Mikrozirkulation?) führt, während dies in anderen Gefäßbetten (Kapazitätsgefäße) nicht der Fall ist (1).

ET-1 und globale Zirkulationsstörungen beim septischen Schock:

Es gibt heute zahlreiche Hinweise, dass die Vasokonstriktion, die durch eine erhöhte Biosynthese von ET-1 in der Endotoxinämie oder beim septischen Schock bedingt wird, der massiven Hypotension entgegenwirkt, die mit diesem Krankheitsbild einhergeht. So führt z.B. die Infusion von ET-1 zu einer Verminderung der Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks und des Herzzeitvolumens bei Hunden mit Endotoxinschock. Werden wache Ratten mit dem nicht-selektiven ET_A/ET_B -Rezeptorantagonisten SB 209670 behandelt, so verstärkt sich der durch Endotoxin hervorgerufene Blutdruckabfall deutlich. In anästhesierten Ratten mit Endotoxinschock verursacht SB 209670 ebenfalls eine massive Zunahme der Hypotension, die die Organperfusion weiter reduziert, das Multiorganversagen weiter verstärkt und die Letalität erhöht (8, 21).

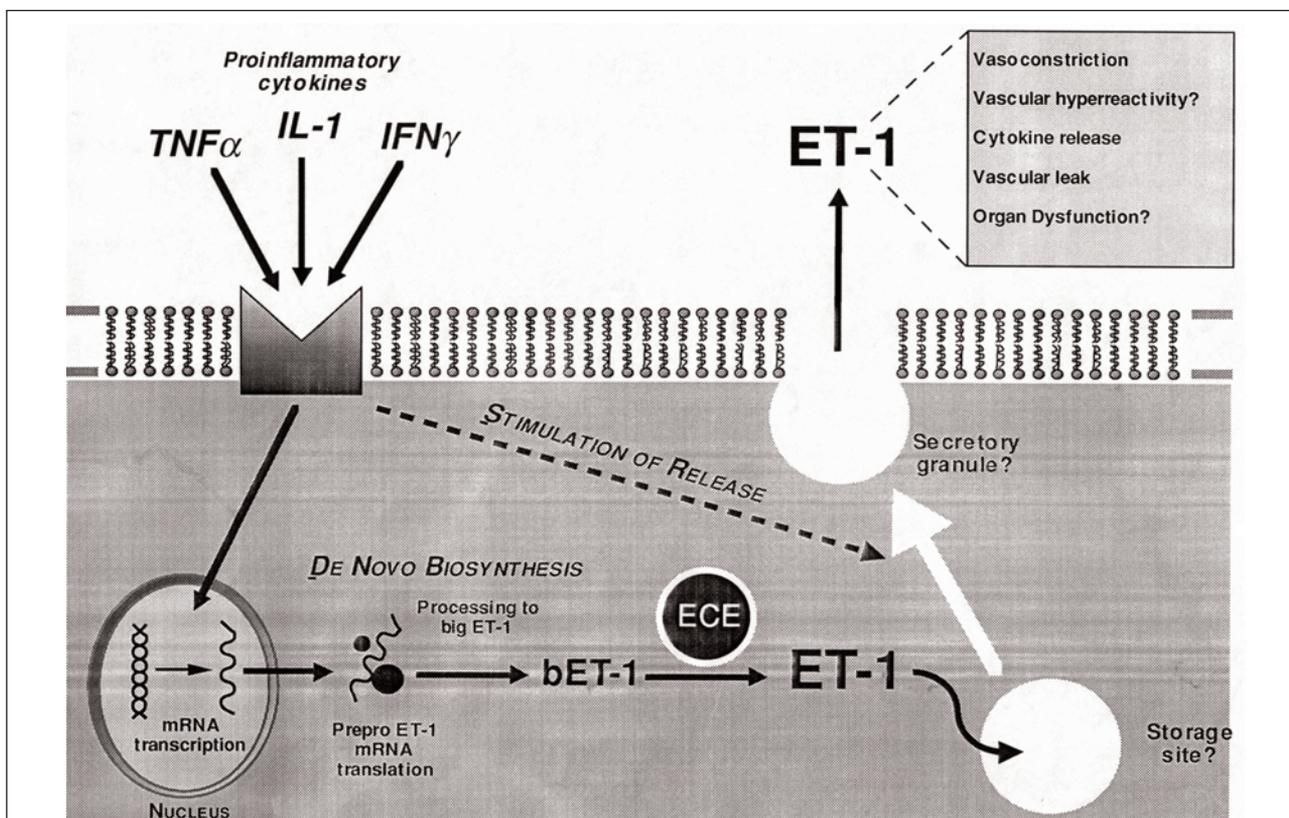


Abbildung 2: ET-1 Synthese und Freisetzung.

Bedeutung von ET-1 für die regionalen Zirkulationsstörungen bei Sepsis:

Obwohl die akute Freisetzung von ET-1, z.B. nach Gabe von Endotoxin, dazu beiträgt, den Blutdruck und die Organperfusion aufrecht zu erhalten (günstige Effekte von ET-1), führen exzessive Anstiege der ET-1-Plasmaspiegel für längere Zeit ebenfalls zu einer exzessiven Vasokonstriktion in einigen Gefäßabschnitten (schädliche Effekte von ET-1). Es gibt Hinweise (z.B. in Schweinen und Schafen), daß der durch Endotoxin bedingte Anstieg des Gefäßwiderstands im pulmonalen, splenalen, portalen und renalen Gefäßbett signifikant mit einer Zunahme der ET-1-Plasmaspiegel korreliert. Bei wachen Ratten führt die Injektion von Endotoxin ebenfalls zu einer raschen Freisetzung von ET-1, die für die exzessive Vasokonstriktion im Bereich des mesenterial-arteriellen Gefäßbettes verantwortlich gemacht wird. Der Anstieg im pulmonal-vaskulären Widerstand und des damit assoziierten Abfalls des Herzzeitvolumens, der durch Endotoxin in narkotisierten Schweinen hervorgerufen wird, wird ebenfalls durch eine Überproduktion von ET-1 erklärt (1).

4.1.3.3 Bedeutung von ET-1 für das MODS im septischen Schock

Es gibt zahlreiche tierexperimentelle Studien, die belegen, daß die vermehrte Biosynthese von ET-1 zur exzessiven Vasokonstriktion regionaler Gefäßstrombahnen führt und damit letztendlich zur Entwicklung des MODS beim septischen Schock beiträgt. Die vasokonstriktorisches Effekte von ET-1 sind nicht in allen regionalen Gefäßstrombahnen gleich. So findet man z.B. in der Ratte nach Injektion von ET-1 einen etwa 10fach höheren Anstieg des renalen sowie pulmonalen Gefäßwiderstandes. In der Niere wird ET-1 neben vaskulären Endothelzellen auch von glomerulären Endothelzellen, renalen Epithelzellen und proximalen Tubuluszellen gebildet. Wenn ET-1 vermehrt gebildet wird, kommt es zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und zu einem massiven Anstieg des renalen Gefäßwiderstandes. Das Ausmaß der durch ET-1 verursachten Vasokonstriktion in afferenten und efferenten Arteriolen ist vergleichbar, so daß der glomeruläre hydrostatische Druck, der die glomeruläre Filtration bedingt, unverändert ist. Man glaubt daher heute, daß die Reduktion in der glomerulären Filtrationsrate, die durch ET-1 bedingt ist, auf eine Kontraktion der Mesangiumzellen zurückzuführen ist (11).

4.1.4 Rolle von Prostaglandinen in der Pathophysiologie des septischen Schocks

4.1.4.1 Bedeutung von Cyclooxygenase-2 (COX-2) für die vermehrte Biosynthese von Prostaglandinen unter Endotoxin im septischen Schock

Es ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt, daß Endotoxin zu einem massiven Anstieg der Arachidonsäure-Metabolite sowohl im Blut als auch in

Geweben führt (4). Im Jahre 1990 haben *Needleman et al.* zum ersten Mal beschrieben, dass Endotoxin die de novo Biosynthese eines neuen Cyclooxygenaseproteins stimuliert. Dieses induzierbare Enzym ist von der konstitutiven Cyclooxygenase (COX-1) zu unterscheiden. Die Bildung von Arachidonsäure-Metaboliten unter physiologischen Bedingungen wird in erster Linie durch COX-1 (nach vorheriger Aktivierung von Phospholipasen) vermittelt, während unter pathophysiologischen Bedingungen die vermehrte Bildung von Arachidonsäure-Metaboliten der Expression von COX-2 zugeschrieben werden muß. Bei Ratten im Endotoxinschock läßt sich sowohl die Expression des COX-2-Proteins als auch der massive Anstieg der Plasmaspiegel bestimmter Arachidonsäure-Metabolite durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Dexamethason verhindern (7, 14).

4.1.4.2 Bedeutung von COX-2 in der Pathophysiologie des septischen Schocks

Die pathophysiologische Bedeutung der vermehrten Bildung von Arachidonsäure-Metaboliten durch COX-2 beim Endotoxinschock ist nicht genau geklärt, da viele bisher bekannte nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), wie z.B. Ibuprofen, nichtselektive Hemmer von COX-1 und COX-2 sind (17). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es nur eine experimentelle Studie, in der die Effekte von selektiven Hemmern der COX-2-Aktivität beim Endotoxinschock untersucht wurden. In dieser Studie wurden zwei selektive Hemmer der COX-2-Aktivität verwendet, nämlich SC-58635 und NS-398. Bei narkotisierten Ratten führte die Injektion von Endotoxin im Laufe von sechs Stunden zu einem massiven Blutdruckabfall, einer renalen Dysfunktion, einem hepatozellulären und pankreatischen Schaden sowie einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von 6-keto-PGF_{1α} (Prostazyklinmetabolit und Indikator für eine Expression von COX-2). Vorbehandelte Ratten waren weniger hypotensiv, zeigten geringere renale Dysfunktion oder hepatozelluläre und pankreatische Schäden sowie eine weniger ausgeprägte Induktion von COX-2. Im Gegensatz dazu führte die vollständige Hemmung der COX-2-Aktivität mit SC-58635 oder NS-398 weder zu einer Verringerung des Blutdruckabfalls noch des von Endotoxin verursachten MODS. Diese Ergebnisse belegen eindeutig, daß den von COX-2 gebildeten Arachidonsäure-Metaboliten keine entscheidende Bedeutung für die Zirkulationsstörungen und/oder das MODS beim Endotoxinschock zukommt (12). Es soll an dieser Stelle erwähnt werden, daß der Bildung von Arachidonsäure-Metaboliten durch COX-2 (zumindest im Magen) nicht nur für die Protektion der Mukosa gegen schädliche Stimuli, sondern auch bei der Angiogenese und bei der Wundheilung eine bedeutende Rolle zukommt.

4.1.5 Abschließende Bemerkungen

Es gilt heute als gesichert, daß Sepsis und septischer Schock mit einer vermehrten Bildung der vasoaktiven

Mediatoren NO, ET-1 und Prostazyklin (und anderer Arachidonsäure-Metabolite) einhergehen. Die vermehrte Bildung von NO (in erster Linie durch iNOS) scheint verantwortlich für die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und die vaskuläre Hyporeaktivität auf Katecholamine zu sein. Die entscheidende Frage, ob die vermehrte Bildung von NO die Entwicklung des multiplen Organversagens und der damit verbundenen Mortalität unterstützt, ist noch nicht hinreichend geklärt. Proinflammatorische Zytokine wie TNF und Interleukin-1 bedingen auch die Expression von COX-2, die für eine vermehrte Biosynthese von Arachidonsäure-Metaboliten beim septischen Schock verantwortlich gemacht werden. Zur Zeit ist noch wenig über die Bedeutung der von COX-2 gebildeten Arachidonsäure-Metabolite in der Pathophysiologie des septischen Schocks bekannt. Hochselektive Hemmer dieses Enzyms sind vor kurzem entwickelt worden, und es ist anzunehmen, daß diese Substanzen dazu genutzt werden, die Bedeutung von COX-2 und der von diesem Enzym gebildeten Arachidonsäure-Metabolite in der Pathophysiologie der globalen und regionalen Zirkulationsstörungen bei Sepsis zu untersuchen. Der massive Anstieg der Plasmaspiegel von ET-1 bei Patienten mit septischem Schock wird auch durch proinflammatorische Zytokine wie TNF und IL-1 vermittelt. Es ist wahrscheinlich, daß diese vermehrte Bildung von ET-1 dem massiven Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes, der mit dem septischen Schock einhergeht, entgegenwirkt (günstige Effekte von ET-1). In einigen Gefäßstrombahnen (Mesenterium, Leber, Lunge) führt die Zunahme der ET-1-Biosynthese allerdings zur exzessiven Vasokonstriktion und wird damit für die in diesen Gefäßregionen bei der Sepsis dokumentierten regionalen Zirkulationsstörungen zum Teil mit verantwortlich gemacht.

Literatur

1. *Battistini B, Forget MA, Laight D: Potential roles for endothelins in systemic inflammatory response syndrome with particular relationship to cytokines. *Shock* 1991; 5: 167-183
2. Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA: Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery* 1987; 101: 69-80
3. Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, Smith S, Jacobs LA: Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 1995; 117: 520-530
4. *Feuerstein G & Hallenbeck JM: Prostaglandins, leukotrienes, and platelet-activating factor in shock. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 301-313
5. Fiddian Green RG: Role of gut in shock and resuscitation. In: Stoutenbeck CP, van Saene HKF, eds. *Infection and the anesthetist*. 5th Ed. 1991: 75-99
6. Fong YM, Marano MA, Moldawer LL, Wei H, Calvano SE, Kenney JS, Allano AC, Cerami A, Shires GT, Lowry SF: The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 1990; 85: 1896-1904
7. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P: The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-16740
8. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T.: Enhancement of the hypotensive and vasodilator effects of endotoxaemia in conscious rats by the endothelin antagonist, SB 209670. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1718-1719
9. Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, Schott C, Parratt JR, Stoclet JC: Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves the L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990; 259: H1038-43
10. Kilbourn RG, Juburan A, Gross SS, Griffith OW, Levi R, Adams J: Reversal of endotoxin-mediated shock by NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172: 1132-8
11. *Kon V, Badr KF: Biological actions and pathophysiological significance of endothelin in the kidney. *Kidney Int* 1991; 40: 1-12
12. Leach M, Olbrich A, Hamilton, L, Wray G, Thiernemann C: Effects of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 on the multiple organ dysfunction syndrome caused by endotoxin in the rat. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 586-592
13. MacMicking JD, Nathan C, Hom G, Chartrain N, Fletcher DS, Trumbauer M, Stevens K, Xie QW, Sokol K, Hutchinson M et al.: Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell* 1995; 82: 641-650
14. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P: Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 1375-1379
15. Meakins JL, Marshall JC. The gut as the motor of multiple system organ failure. In: Marston A, Bulkley GB, Fiddian Green R.G, eds. *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. St Louis: CV Mosby, 1989: 339-348
16. Meier-Hellmann A, Specht M, Hannemann L, Hassel H, Bredle DL, Reinhart K: Splanchnic blood flow is greater in septic shock treated with norepinephrine than in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1354-1359
17. *Mitchell JA, Larkin S, Williams TJ: Cyclooxygenase-2: Regulation and relevance in inflammation. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1535-1542
18. *Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993; 329: 2202-12
19. Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT: Pathological supply dependence of systemic and intestinal O2 uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988; 64: 2410-2419
20. Pittet JF, Morel DR, Hemsén A, Gunning K, Lacroix JS, Suter PM, Lundberg JM: Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 1991; 213: 261-264
21. Ruetten H, Thiernemann C, Vane JR: Effects of endothelin receptor antagonist, SB 209670, on circulatory failure and organ injury in endotoxic shock in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 198-204
22. Sanai L, Haynes WG, MacKenzie A, Grant IS, Webb DJ: Endothelin production in sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Int Care Med* 1996; 22: 52-56
23. *Southan GJ, Szabo C: Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 383-394
24. Steffes CP, Dahn MS, Lange MP: Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome. *Arch Surg* 1994; 129: 46-52
25. Szabo C, Southan G, Thiernemann C: Beneficial effects and improved survival in rodent models of septic shock with S-methyl-isothiourea sulfate, a novel, potent and selective

inhibitor of inducible nitric oxide synthase. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 12472-76

26. *Szabo C, Thiernemann C: Regulation of the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase. Adv Pharmacol 1995; 34: 113-54

27. *Thiernemann C: The role of L-arginine: nitric oxide pathway in circulatory shock. Adv Pharmacol 1994; 28: 45-79

28. *Thiernemann C: The use of selective inhibitors of inducible nitric oxide synthase in septic shock. Sepsis 1998; 1: 123-129

29. Thiernemann C, Vane JR: Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharide in the rat. Eur J Pharmacol 1990; 182: 591-5

30. Wilmore DW, Goodwin CW, Aulick LH, Powanda MC, Mason AD, Jr., Pruitt BA, Jr: Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. Ann Surg 1980; 192: 491-504

31. Wray G, Miller CGM, Hinds C, Thiernemann C.: Selective inhibition of the activity of inducible nitric oxide

synthase prevents the circulatory failure, but not the organ injury/dysfunction caused by endotoxin. Shock 1998; in press.

* Zum vertiefenden Literaturstudium besonders empfohlen.

Key-words:

**Shock, septic;
Multiple organ failure;
Nitric oxide;
Endothelins;
Prostaglandins.**

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. C. Thiernemann
The William Harvey Research Institute
Charterhouse Square
GB-London EC1M 6 BQ.

**L' HOPITAL DU PARC
CENTRE HOSPITALIER DE
57200 SARREGUEMINES (MOSELLE)**

(299 lits médecine-chirurgie-obstétrique, S. M. U. R. unité de scanographie, restructuration du service des urgences en cours, mise en œuvre du projet d'établissement, importante activité chirurgicale et gynéco-obstétricale)



RECRUTE UN

**PRACTICIEN CONTRACTUEL
A TEMPS PLEIN
SPECIALISTE EN ANESTHESIE-REANIMATION**

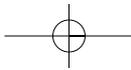
**(demande en cours pour la transformation du poste en praticien hospitalier à temps plein)
afin de renforcer son équipe actuelle de 5 médecins anesthésistes-réanimateurs temps plein**

Inscription au Conseil de l'Ordre des Médecins indispensable

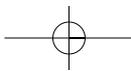
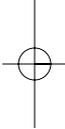
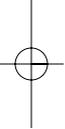
Envoyer une lettre de candidature accompagnée d'un curriculum vitae détaillé à

**Monsieur le Directeur
Hôpital du Parc, Centre Hospitalier, 1 rue de l'Hôpital, 57206 Sarreguemines Cedex / France**

Pour tout renseignement: tél. 03.87.95.88.83 (secrétariat d'anesthésie-réanimation)



Anzeige MALLINCKRODT



4.2 Septische Kardiomyopathie

Septic cardiomyopathy

- 4.2.1 Die septische Kardiomyopathie
- 4.2.1.1 Die akute septische Kardiomyopathie
- 4.2.1.2 Herzfunktionswerte des Septikers
- 4.2.1.3 Akute septische Kardiomyopathie und Prognose
- 4.2.2 Diagnostik und Monitoring der septischen Kardiomyopathie
- 4.2.3 Therapie der septischen Kardiomyopathie
- 4.2.3.1 Symptomatische Therapie der septischen Kardiomyopathie
- 4.2.3.2 Toleranzentwicklung unter Katecholamintherapie
- 4.2.3.3 Kausale Therapie der septischen Kardiomyopathie und Vaskulopathie
- Literatur

4.2.1 Die septische Kardiomyopathie

Häufig unterschätzt und zu wenig beachtet!

Die Schädigung und Funktionsbeeinträchtigung des Organs "Herz" im Rahmen der Systemerkrankung "Sepsis" wird als "septische Kardiomyopathie" klassifiziert. Unterschiedliche Krankheitserreger und Virulenzfaktoren induzieren eine Herzfunktionseinschränkung, charakterisiert einerseits durch ein allen Sepsisformen gemeinsames Schädigungsmuster, andererseits durch Erreger- und Toxinspezifische Komponenten (6, 9, 15).

Der SIRS-Kardiomyopathie - der bisher noch wesentlich weniger präzise formulierten Herzfunktionseinschränkung beim schweren systemischen Inflammations-Reaktionssyndrom (SIRS) - dürften ähnliche Schädigungsmuster wie die der septischen Kardiomyopathie zugrunde liegen (6).

4.2.1.1 Die akute septische Kardiomyopathie

Mehr als nur Myokarddepression durch einen einzelnen kardiodepressiven Faktor!

Bei Sepsis zirkulieren zahlreiche Toxine und Mediatoren mit kardiodepressorischen Eigenschaften im Kreislauf des Patienten: Endotoxin, Pseudomonas Exotoxin A, Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1, Stickoxid, reaktive Sauerstoffverbindungen und andere mehr gehören dazu (Abb. 1) (6, 7, 15). Sie alterieren nicht nur das β -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-System, sondern nahezu alle inotropen Signaltransduktionskaskaden der Herzmuskelzelle. Demzufolge muß mit einer Abschwächung der positiv inotropen Wirkung nicht nur der β -Adrenozeptor-Agonisten (16), sondern auch anderer Inotropika gerechnet werden (Abb. 1).

Die Pumpfunktionseinschränkung des Herzens ist nach derzeitigem Kenntnisstand die pathogenetisch bedeutsamste Komponente der septischen Kardiomyopathie (9), aber nicht die einzige (Tab. 1): die

gestörte rechtsventrikuläre Pumpfunktion (18), der Einfluß einer superponierten hypoxischen Herzschiädigung, die autonome Dysfunktion, mögliche Rhythmusstörungen und der gestörte Herzstoffwechsel (6, 7) sind weitere zu beachtende und hoffentlich auch bald besser behandelbare Komponenten der septischen Kardiomyopathie.

Sauerstoffmangel scheint für die septische Kardiomyopathie nicht im Vordergrund zu stehen, wohl aber eine Sauerstoffverwertungsstörung des Kardiomyozyten. Dafür sprechen der keinesfalls erniedrigte, sondern auf den Blutdruck bezogen sogar erhöhte koronare Blutfluß, die dramatische Einschränkung der myokardialen Substratverwertung von Glukose und Fettsäuren bei Patienten mit septischem Schock (1), die Einschränkung der Mitochondrienfunktion in Kardiomyozyten durch Tumornekrosefaktor und Interleukin-1 und die erhöht und nicht erniedrigt gefundenen Sauerstoff-Partialdrücke im Skelettmuskel von Sepsispatienten (15).

4.2.1.2 Die Herzfunktionswerte des Septikers

Die Herzfunktions-Normalwerte des Gesunden sind nicht die Herzfunktions-Normalwerte des Septikers!

Der Schädigung des Herzens wird im Rahmen des septischen MODS häufig keine allzu große Bedeutung beigemessen, ist doch die Pumpleistung des septischen Patienten im Vergleich zu der des Gesunden scheinbar nicht wesentlich eingeschränkt oder sogar erhöht. Das eigentliche Ausmaß der Schädigung der Herzfunktion wird aber rasch evident, wenn das Herzzeitvolumen in Relation zur in der Sepsis und im septischen Schock stark erniedrigten Nachlast gesetzt wird (Abb. 2): Bei einem im Verhältnis zur Norm ($1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$) auf ein Drittel erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand ($400 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$) in der Sepsis würde ein gesundes Herz Herzindices von $6 - 9 \text{ l/min/m}^2$, Schlagvolumenindices von $70-100 \text{ ml/m}^2$ und linksventrikuläre Schlagarbeitsindices von $80-100 \text{ g} \times \text{m/m}^2$ erbringen (15).

Diese für die Sepsis spezifischen Nachlastbezogenen Normalwerte müssen bei der Beurteilung der Herzfunktion des Septikers zugrundegelegt werden und nicht die des Gesunden!

Die Pumpfunktionseinschränkung bei verschiedenen Formen der Gram-negativen, bei der Gram-positiven und bei der Pilzsepsis hat vergleichbare Ausmaße mit mittleren Schlagarbeits-Indexwerten von $40 \text{ g} \times \text{m} \times \text{m}^2$ (10).

4.2.1.3 Akute septische Kardiomyopathie und Prognose

Der septische Schock ist in der Regel hyperdynam. Allerdings sind die Herzindexwerte häufig nicht so

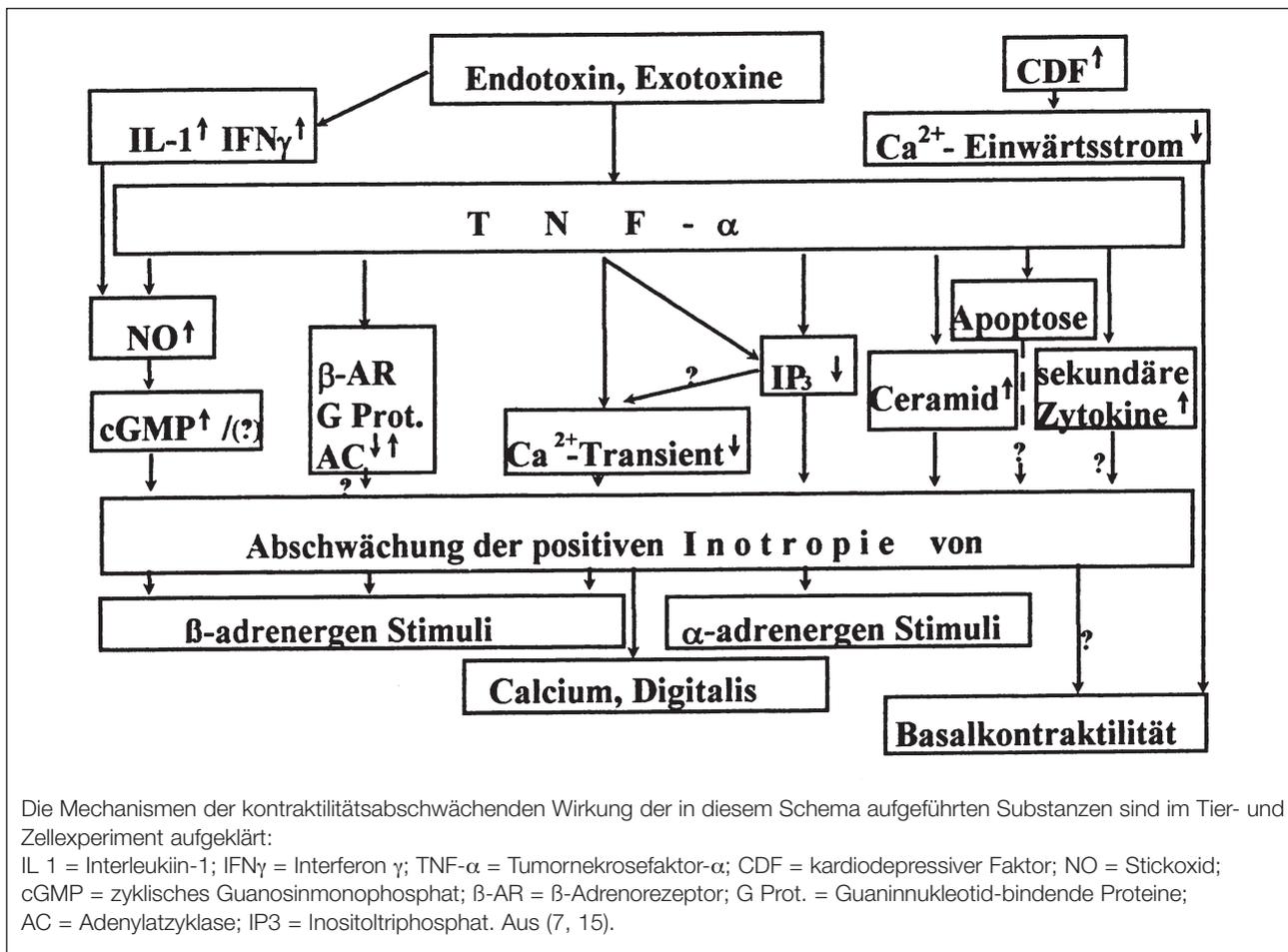


Abbildung 1: Kardiodepression in der Sepsis – Resultate der Beeinträchtigung mehrerer inotroper Signaltransduktionswege.

Tabelle 1: Charakteristika der akuten septischen Kardiomyopathie

- ♥ Myokarddepression
 - ◆ Bezogen auf den erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand:
 - ⇒ inadäquat gesteigerter Herzindex
 - ⇒ inadäquat gesteigerter links- und rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex
 - ⇒ inadäquat gesteigerter links- und rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex
 - ⇒ inadäquat gesteigerte links- und rechtsventrikuläre Auswurfraction
 - ◆ Sowohl regionale als auch globale Kontraktionsstörungen
 - ◆ Sowohl Kontraktions- als auch Relaxationsstörungen
- ♥ Herz gegebenenfalls erheblich dilatiert
- ♥ Zunahme der Ventrikelcompliance
- ♥ Koronarien dilatiert, Blutdruck-bezogen: Koronarfluß hoch
- ♥ Ggf. rechtsventrikuläre Dysfunktion infolge pulmonaler Hypertonie bei ARDS; die rechtsventrikuläre Dilatation und die Abnahme der Auswurfraction können die linksventrikuläre Pumpfunktion weiter einschränken (Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes; mechanische Beeinträchtigung des linken Ventrikels infolge eines Kammerseptumshifts nach links)
- ♥ Superponierte hypoxische Herzschädigung bei manifestem Schock, insbesondere bei koronarer Herzkrankheit
- ♥ Störungen des Herzstoffwechsels
- ♥ Autonome Dysfunktion (eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität)
- ♥ Rhythmusstörungen?

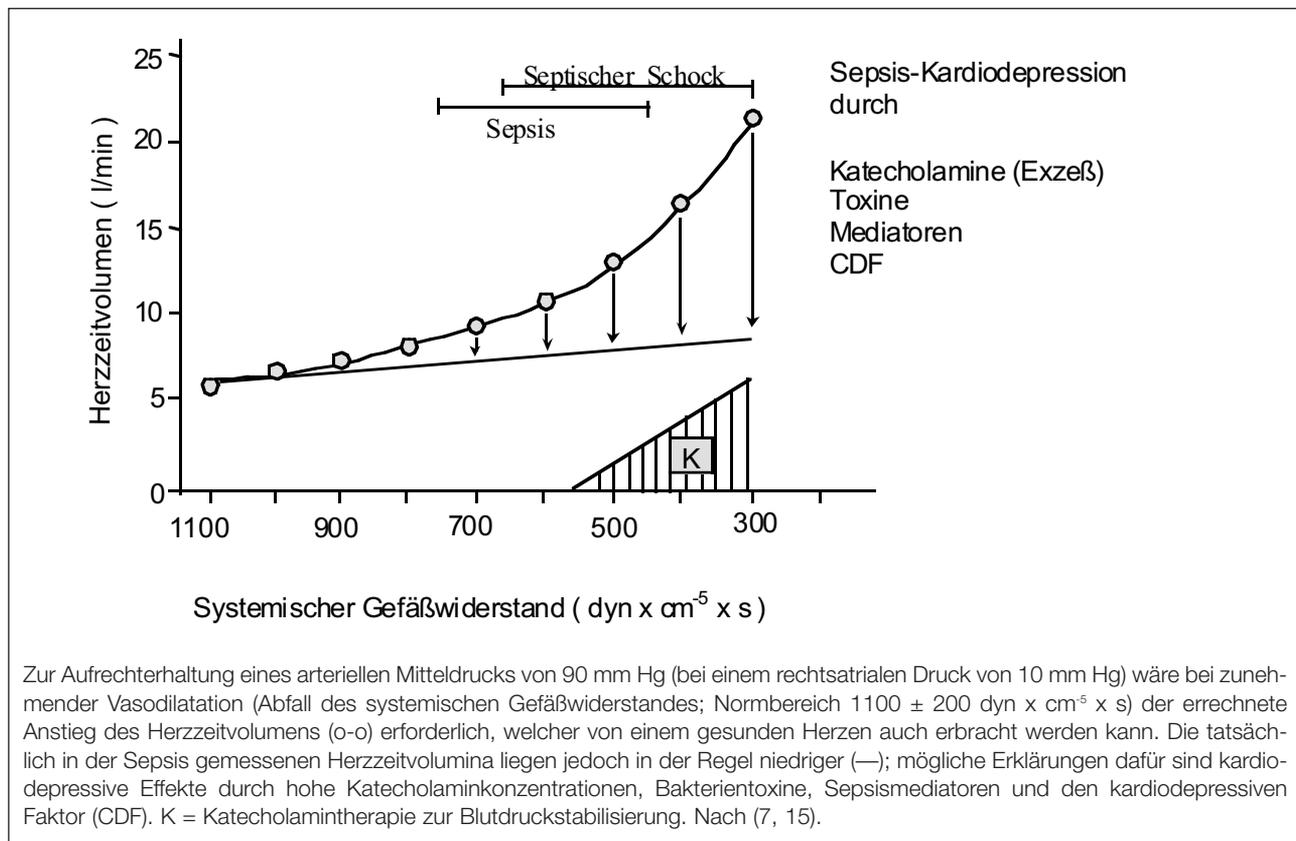


Abbildung 2: Myokarddepression in der Sepsis.

hoch wie sie für diese Definition gefordert werden ($\text{Herzindex} > 5,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$; systemischer Gefäßwiderstand $\leq 600 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$). Ein hypodynamer septischer Schock ($\text{Herzindex} < 2,5 \text{ l} \times \text{min} \times \text{m}^{-2}$; systemischer Gefäßwiderstand $\geq 1200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$) (15) ist eher selten. Er findet sich bei nicht ausreichender Volumensubstitution und noch vorhandener Gefäßreagibilität sowie bei sehr ausgeprägter septischer Kardiomyopathie, vor allem in der Spätphase des septischen Schocks. Als günstig werden ein hoher linksventrikulär-enddiastolischer Volumenindex und eine dementsprechend niedrige Auswurfraction des Herzens in der Akutphase angesehen (9).

Bei Progredienz der Herzinsuffizienz ist die Prognose allerdings ungünstig: Je ausgeprägter sich die Myokard-Depression und die Vasodilatation eines Patienten mit septischem Schock darstellt, um so größer ist die Gefahr des Versterbens. 10 % aller Sepsis-Todesfälle sind auf ein therapierefraktes Herzversagen zurückzuführen; bei 40 % ist es das therapierefraktäre Kreislaufversagen und bei 50 % das irreversible Multiorganversagen (9).

4.2.2 Diagnostik und Monitoring der septischen Kardiomyopathie

Bei jedem Patienten mit drohender oder manifester Sepsis sollte die septische Kardiomyopathie hinsichtlich Schweregrad, funktioneller Relevanz und des

Vorliegens kardialer Begleiterkrankungen charakterisiert werden (Tab. 2).

Zur Schweregradbestimmung der Myokarddepression siehe Tabelle 2 (6, 15).

Im Gegensatz zur gut dokumentierten Myokarddepression liegen zum Auftreten von Rhythmusstörungen bei Sepsis nur wenige Informationen vor (11). In Anbetracht der nicht geringen Inzidenz an Rhythmusstörungen bei Sepsispatienten ist ein 24-Stunden-Langzeit-EKG zur Objektivierung zusätzlich zum EKG-Monitoring durchaus empfehlenswert. Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer autonomen Dysfunktion mit Verlust der Balance von Sympathicus- und Parasympathicus-Aktivität geht bei kritisch Kranken mit einer mehrfach erhöhten Letalität einher und korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Eine reversible Herzfrequenzstarre läßt sich auch bei gesunden Probanden durch Endotoxinapplikation auslösen (3). Eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität findet sich weiterhin auch bei MODS-Patienten mit und ohne Sepsis, Abb. 3 (4, 14).

Besonderes Interesse verdienen diese Befunde deshalb, weil der progrediente Verlust der neural-humoral vermittelten Organ-Interaktion ("Entkopplung biologischer Oszillatoren") ein wesentlicher, prognosebestimmender Risikofaktor bei der Entwicklung eines MODS sein könnte (2).

Die funktionelle Relevanz der septischen Kardiomyopathie ist um so schwerwiegender, je ausgeprägter

die Perfusion und damit die Funktion anderer Organe in der Sepsis und im MODS bereits beeinträchtigt ist: Sepsis / SIRS / CARS / MARS > sepsisinduzierte Hypotonie / MODS / schwere Sepsis > septischer Schock > refraktärer septischer Schock.

Kardiale Begleiterkrankungen (Tab. 2) können die Myokarddepression der septischen Kardiomyopathie überlagern und aggravieren: Klappen- und Shuntvitien, dilatative und hypertrophische Kardiomyopathie, dekompensiertes Hochdruckherz, Endo-/

Myo-/Perikarditis im Rahmen einer infektiösen Herzerkrankung. Quantitativ die größte Rolle spielt das Zusammentreffen von septischer Kardiomyopathie und koronarer Herzkrankheit (12) mit Überlagerung der septisch bedingten Myokarddepression durch die Myokardischämie und möglicherweise durch eine infarktbedingte Myokardfunktions-einschränkung. Das bei Vasodilatation gesteigerte Herzzeitvolumen erfordert einen höheren myokardialen O₂-Verbrauch, der trotz septisch bedingter

Tabelle 2: Einschätzung der septischen Kardiomyopathie

⇒ **Schweregrad der septischen Kardiomyopathie?**

- Myokarddepression?
- Volumenmangel?
- Rhythmusstörungen?
- autonome Dysfunktion?

⇒ **Funktionelle Relevanz der septischen Kardiomyopathie?**

- Sepsis/SIRS/CARS/MARS - sepsisinduzierte Hypotonie / MODS / schwere Sepsis
- septischer Schock
- refraktärer septischer Schock?

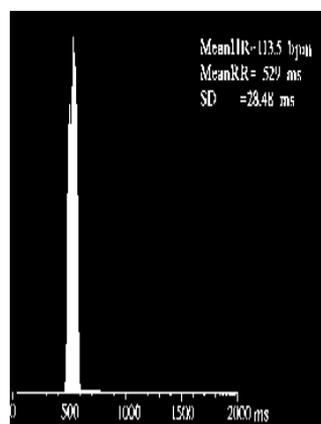
⇒ **Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen?**

- Koronare Herzkrankheit: Myokardischämie, Kontraktilität ↓, "steifer Ventrikel"
- Mitralklappenstenose: Cave Lungenstauung (PCWP > LVEDP); häufig Vorhofflimmern
- Aortenklappenstenose: fehlende HZV-Kompensation bei Nachlastsenkung
- Mitralklappen-, Aortenklappeninsuffizienz: septische SVR-Abnahme senkt Regurgitationsanteil
- Kardiomyopathie, dekompensiertes Hochdruckherz: Kontraktilität ↓
- Kardiogener Schock: SVR ↑↑, HI ↓↓
- Vorhofflimmern: teils beträchtliche Abnahme des Herzindex (vor allem bei tachykardem Vorhofflimmern)!
- Rechtsherzschädigung bei hochgradigen Lungenerkrankungen

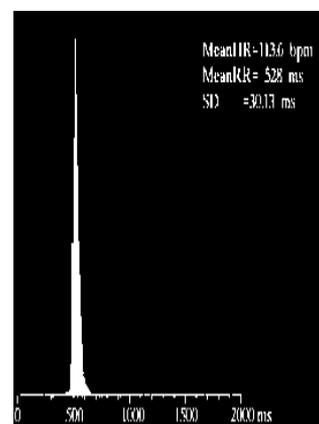
a) Kontrolle



b) nicht-septisches MODS



c) septisches MODS



Das Herzfrequenz (RR)-Intervall (Abszisse) aus dem 24-Stunden-EKG eines Patienten ohne MODS ist im Vergleich zu Patienten mit septischem bzw. nicht-septischem MODS aufgetragen (Ordinate: Häufigkeit des betreffenden RR-Intervalls).

Das Frequenzspektrum des Patienten ohne MODS ist als Ausdruck einer erhaltenen zirkadianen Rhythmik mehrgipflig und umfaßt einen breiten Frequenzbereich. Im Gegensatz dazu sind die Frequenzspektren der Patienten mit septischem und nicht-septischem MODS schmal und eingipflig, die Frequenzvariabilität ist deutlich reduziert. Nach (4, 14).

Abbildung 3: Herzfrequenzvariabilitätsanalyse als Methode zur Beurteilung der Balance/Dysbalance des autonomen Nervensystems.

Koronardilatation und hohen Koronarflusses (1) bei fixierten Koronarstenosen zur Verstärkung einer regionalen Myokardischämie führen kann. Eine laufende antianginöse Therapie mit β -Blockern, Nitraten und Kalziumantagonisten kann wiederum die labile Herz-Kreislauf-Situation des Septikers verschlimmern. Hinzuweisen ist auf die erhöhte Volumempfindlichkeit des "steifen Ventrikels" des Koronar-kranken, was bei der Volumensubstitution rascher als erwartet zu einer ausgeprägten Lungenstauung führen kann.

4.2.3 Therapie der septischen Kardiomyopathie

Die Behandlung der Herzschiädigung in der Sepsis muß sich in ein Gesamtkonzept einordnen, das die zusätzlichen Störungen im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation sowie auf Organebene mit berücksichtigt. Die Therapie der septischen Kardiomyopathie ist derzeit noch überwiegend symptomatisch und besteht in der initialen Flüssigkeitszufuhr mit - falls erforderlich - nachfolgender Katecholamintherapie. Mit zunehmendem Verständnis der Ursachen der akuten septischen Kardiomyopathie zeichnen sich jedoch bereits auch Ansätze einer kausaleren Behandlungsweise ab.

4.2.3.1 Symptomatische Therapie der septischen Kardiomyopathie

Siehe Kapitel 4.3.

4.2.3.2 Toleranzentwicklung unter Katecholamintherapie

Hohe Plasma-Noradrenalin Spiegel, wie sie bei höhergradiger Herzinsuffizienz und auch bei Sepsis auftreten,

führen zur Downregulation der myokardialen β_1 -Adrenozeptoren und damit zur Abschwächung der positiv inotropen Katecholaminwirkung. Diese Desensibilisierung wird auch bei der septischen Kardiomyopathie, im septischen Schock ausgeprägter als bei Sepsis (16), beobachtet. Sie gilt für alle via β_1 -Adrenozeptor-Stimulation wirkenden Inotropika in gleichem Maße und sie läßt sich zumindest partiell durch eine Steigerung der Dosierung ausgleichen (13). Neben dieser Katecholamin-Toleranzentwicklung am Herzen muß bei septischer Kardiomyopathie ganz generell aber auch mit einer Toxin- und Mediator-induzierten Abschwächung positiv inotroper Pharmaka gerechnet werden (Abb. 1).

Auch die Gefäße werden in der Sepsis gegenüber den vasokonstriktorischen α -Sympathomimetika zunehmend refraktär, hervorgerufen durch das übermäßig gebildete Stickoxid (NO) und aufhebbar durch Hemmer der Stickoxidsynthase (NOS). Möglicherweise bewirken Endotoxin und Interleukin-1 β in Gefäßmuskelzellen innerhalb von Stunden eine Tachyphylaxie der Guanylatzyklase gegenüber NO und verursachen so eine partielle Selbstlimitierung der NO-vermittelten exzessiven Vasodilatation (8).

4.2.3.3 Kausale Therapie der septischen Kardiomyopathie und Vaskulopathie

Kausale Therapieansätze der septischen Kardiomyopathie und Vaskulopathie stecken noch in den Anfängen (15, 17). Sie haben zum Ziel, im Rahmen des Gesamtkonzeptes der Sepsis-Therapie die zur Herzfunktionseinschränkung und Vasodilatation führende Schädigungskaskade zu unterbrechen, und zwar durch Neutralisierung, Antagonisierung und Eliminierung der involvierten Bakterientoxine und Sepsismediatoren. Eine Ergebnisauswahl und subjektive Wertung publizierter Daten - überwiegend Fallbeobachtungsberichte und nicht-Placebo-kontrol-

Tabelle 3: Ansätze einer kausalen Therapie der septischen Kardiomyopathie und Vaskulopathie

	HI	LVS WI	RVS WI	SVR	PVR
Endotoxin-AK (CentoxinR)	±	±/↓		±	
TNF- α -Antikörper	±	±/↑		±/↑	
Hämofiltration	±	±	±	↑	±
Plasmapherese	±	±		±	
Immunglobulin G	±	±		±	
Glukokortikoide/Hydrocortison	±/↓	±		↑	
NO-Inhibitoren	±/↓	±/↓/↑(transient)	±	↑	↑
Methylenblau	±	↑		↑	↑
Pentoxifyllin	±	±	±	±	±
C1-Inhibitor	(↑)	(↑)			
zum Vergleich					
Noradrenalin	↑	↑	↑	↑	±

HI = Herzindex; LVS WI = linksventrikulärer Schlagarbeitsindex; SVR = systemischer Gefäßwiderstand; PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand. Nach (6, 7, 15, 17)

lierte Studien mit geringen Patientenzahlen - findet sich in Tabelle 3. Diese Behandlungsversuche zeigen zugegebenermaßen noch nicht die erhofften Ergebnisse und gehören deshalb derzeit noch nicht zum Repertoire der Standardtherapie der Sepsis; selbst die wegen des akuten Nierenversagens häufig praktizierte Hämo(dia)filtration wird nicht primär wegen der Toxin- und Mediatorelimination, sondern wegen des Nierenversagens durchgeführt (5).

Literatur

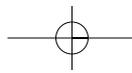
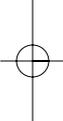
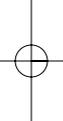
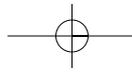
1. *Dhainaut J-F, Dall'Ava J, Mira JP*: Coronary Hemodynamics and Myocardial Metabolism in Sepsis and Septic Shock. In: Schlag G, Redl H (eds) Pathophysiology of Shock, Sepsis, and Organ Failure. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1993; 882-892
2. *Godin PJ, Buchman TG*: Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1107-1116
3. *Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG, Suffredini AF*: Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: Results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 1117-1124
4. *Heinroth K, Kuhn C, Stache N, Witthaut U, Müller-Werdan U, Werdan K, Prondzinsky R*: Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nicht-septischem Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom. *Intensivmed* 1999; 36: 436-445
5. *Hoffmann JN, Hartl W, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D*: Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1360-1367
6. *Müller-Werdan U, Werdan K*: Septic Cardiomyopathie. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 415-420
7. *Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K*: (1996) Cytokines and the Heart - Molecular Mechanisms of Septic Cardiomyopathy. R.G. Landes Company and Chapman & Hall International; Springer-Verlag, Heidelberg
8. *Papapetropoulos A, Abou-Mohamed G, Marczin N, Murad F, Caldwell RW, Catravas JD*: Downregulation of nitrovasodilator-induced cyclic GMP accumulation in cells exposed to endotoxin or interleukin-1 β . *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1359-1366
9. *Parrillo JE*: The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Ann Rev Med* 1989; 40: 469-485
10. *Pilz G, McGinn P, Boekstegers P, Käab S, Weidenhöfer S, Werdan K*: Pseudomonas sepsis does not cause more severe cardiovascular dysfunction in patients than non-Pseudomonas sepsis. *Circ Shock* 1994; 42: 174-182
11. *Prondzinsky R, Stache N, Witthaut R, Winkler M, Fraunberger P, Walli AK, Seidel D, Werdan K*: Multiorganversagen (MOV) mit und ohne Sepsis - Inzidenz supra- und ventrikulärer Arrhythmien. *Wien, Klin Wochenschr* 1997; 109 (Suppl 1): 47 (FV 13)
12. *Raper RF, Sibbald WJ*: The effects of coronary artery disease on cardiac function in nonhypotensive sepsis. *Chest* 1988; 22: 11-22
13. *Reithmann C, Hallström S, Pilz G, Kapsner T, Schlag G, Werdan K*: Desensitisation of rat cardiomyocyte adenylyl cyclase stimulation by plasma from noradrenaline-treated patients with septic shock. *Circ Shock* 1993; 41: 48-59
14. *Schmidt HB, Heinroth KM, Müller-Werdan U, Kuhn C, Werdan K*: Die autonome Dysfunktion des Intensivpatienten - ein Überblick. *Intensivmed* 2000; 37: 7-18
15. *Schuster H-P, Werdan K* (Hrsg): Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3. Auflage, 2000
16. *Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB et al*: Impaired β -adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: Association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993; 21: 31-39
17. *Werdan K*: Towards a more causal treatment of septic cardiomyopathy. In: Vincent J-L (Editor) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1995. Springer, Berlin Heidelberg New York, Tokyo, 1995: 518-538
18. *Zwissler B, Briegel J*: Right ventricular catheter. *Curr Opin Crit Care* 1998; 4: 177-183.

Key-words:

**Schock, septic;
Multiple organ failure;
Heart failure, congestive.**

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. K. Werdan
Universitätsklinik und Poliklinik für
Innere Medizin III
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Strasse 40
D-06120 Halle.



4.3 Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis

Haemodynamic stabilisation in sepsis

4.3.1	Einleitung
4.3.2	Monitoring
4.3.2.1	Monitoringverfahren
4.3.2.2	Pulmonalarterienkatheter
4.3.2.3	Transpulmonale Indikatorverdilution
4.3.2.4	Echokardiographie
4.3.2.5	Herzfrequenzvariabilität
4.3.2.6	Lebervenenkathetertechnik
4.3.2.7	Gastrale Tonometrie
4.3.2.8	MEGX-Test
4.3.3	Hämodynamische Zielkriterien
4.3.4	Hämodynamische Differentialtherapie
4.3.4.1	Katecholamine
4.3.4.1.1	Dobutamin
4.3.4.1.2	Noradrenalin
4.3.4.1.3	Adrenalin
4.3.4.1.4	Dopamin
4.3.4.1.5	Dopexamin
4.3.4.2	Phosphodiesterasehemmer
4.3.5	Konzept zur hämodynamischen Therapie
	Literatur

4.3.1 Einleitung

Empfehlungen zum Umgang mit Katecholaminen im Rahmen der Sepsis-Therapie sind nur sinnvoll, wenn gleichzeitig die Zielkriterien definiert und Vorschläge zur Erfolgskontrolle gegeben werden. Das folgende Kapitel wird deshalb zunächst Monitoring-Parameter - klinisch gebräuchliche, aber auch in Erprobung befindliche - vorstellen. Ferner sollen die Kriterien benannt werden, anhand derer eine hämodynamische Therapie bei Sepsis ausgerichtet sein sollte. Unter Beachtung dieser Zielkriterien lassen sich dann die klinisch gebräuchlichen Katecholamine bewerten und Therapiekonzepte entwickeln.

4.3.2 Monitoring

Die Frage, welche Monitoringverfahren bei septischen Patienten zur Anwendung kommen sollen, wird sehr kontrovers diskutiert. Dies trifft insbesondere für das erweiterte hämodynamische Monitoring - Pulmonalarterienkatheter, transpulmonale Indikatorverdünnung, Echokardiographie - zu. Bis heute haben wir keine Antwort darauf, ob der Einsatz dieser Verfahren die Inzidenz des Auftretens von Organdysfunktionen senken oder gar die Sterblichkeit reduzieren kann und ob eines dieser Verfahren den anderen überlegen ist. Im folgenden Kapitel wird aufgezeigt, mit welchen Monitoringverfahren die wesentlichen hämodynamischen Fragestellungen in der Sepsistherapie beantwortet werden können.

4.3.2.1 Monitoringverfahren

Welche hämodynamischen Fragestellungen können mit welchen Parametern beantwortet werden? Welche Monitoringverfahren sind hierfür notwendig?

4.3.2.2 Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter erlaubt mittels Thermodilution eine diskontinuierliche und mit neueren Systemen auch eine kontinuierliche Bestimmung des HZV. Ferner können die pulmonalarteriellen Drucke sowie der PCWP gemessen werden. Unter Verwendung eines Fiberoptikkatheters kann darüber hinaus die SvO₂ kontinuierlich überwacht werden. Ein spezieller Katheter (REF-PAK) erlaubt die Messung der rechtsventrikulären enddiastolischen Füllung und Ejektionsfraktion.

Die viel diskutierte Studie von *Connors et al.* (9), die einen vermeintlichen ungünstigen Effekt des Pulmonalarterienkatheters auf die Letalität gezeigt hat, ist sicher nicht geeignet zu klären, ob bei Patienten mit Sepsis ein Pulmonalarterienkatheter zur Therapiesteuerung benutzt werden sollte. Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz des Pulmonalarterienkatheters sind in einer Konsensus-Konferenz erarbeitet worden (63). Eine adäquate Ausbildung einschließlich der korrekten Interpretation der erhaltenen Meßdaten ist eine Grundvoraussetzung zur Anwendung eines Pulmonalarterienkatheters (19).

Auf einige Einschränkungen muß jedoch hingewiesen werden: zur Abschätzung der myokardialen Vorlast einen definitiven Wert für einen anzustrebenden PCWP anzugeben, ist nicht sinnvoll. Der Einfluß einer PEEP-Beatmung und der Einfluß von Vasopressoren ist groß und individuell nicht vorhersehbar, so daß versucht werden sollte, für jeden Patienten den PCWP anzustreben, der mit dem größtmöglichen HZV einhergeht.

Weiterhin ist bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine pathologische Erhöhung der rechtskardialen Nachlast besteht, die Messung der pulmonalarteriellen Drucke sinnvoll.

4.3.2.3 Transpulmonale Indikatorverdilution

Eine Alternative zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheters stellt die transpulmonale Doppelindikatorverdilution dar. Wichtige hämodynamische Größen wie Herzzeitvolumen, systemischer Gefäßwiderstand und Sauerstoffverfügbarkeit sind auch mit dieser Technik erfassbar. Ein Vorteil ist jedoch in der geringeren Invasivität dieser Technik zu sehen, da lediglich ein arterieller Katheter (3F oder 4F) erforderlich ist.

Mit der Messung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) ist es definitionsgemäß möglich, direkt das Volumen des kleinen Kreislaufs und des gesamten Herzens zu erfassen. Durch das gleichzeitige Erfassen des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) kann dem Auftreten eines pulmonalen Oedems mit einer zurückhaltenden Volumentherapie rechtzeitig begegnet werden (90).

Auch diese Methode setzt eine adäquate Ausbildung der Anwender voraus! Prognose-korrelierte Studien

Intensivmedizin

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter und Monitoringverfahren

Fragestellung	Parameter	Monitoringverfahren
Volumenstatus	ZVD PCWP ITBV / EVLW EDA (ED-Fläche) EDV (linker/rechter Ventr.)	ZVK PAK TPID TEE / TTE REF-PAK, TEE / TTE, TPID
Herzeitvolumen	HZV	PAK (kontinuierlich und diskontinuierlich) TPID (diskontinuierlich) Pulskontur (kontinuierlich) (1)
Myokardiale Funktion	HI / SVR LV-Wandbewegung (regional u. global), Klappenfunktion D SD, DA, EF SVI, LVSWI, RVSWI CFI	PAK, TPID TEE / TTE TEE / TTE TEE / TTE TPID
Rechtsherdiale Nachlast	PVR, PAP	PAK, TEE / TTE
Linksherdiale Nachlast	SVR, MAP	PAK, TPID, art. Druckmessung
Rhythmus	SVES, VES, VF, HF	EKG-Monitoring (Langzeitregistrierung)
Autonome Funktion	Herzfrequenzvariabilität (2)	EKG-Monitoring (Langzeitregistrierung)
Sauerstoffangebot	DO ₂	PAK, TPID
Sauerstoffverbrauch	VO ₂	PAK, indirekte Kalorimetrie
Verhältnis von O ₂ -Angebot zu Verbrauch (DO ₂ / VO ₂)	SvO ₂ (3)	Fiberoptik-PAK (kontinuierlich), PAK ohne Fiberoptik (diskontinuierlich)
Lebervenenblutfluß	HBF	Lebervenenkathetertechnik
Lebervenöse O ₂ -Sättigung	SvO ₂ hep	Lebervenenkathetertechnik
Magenmukosaperfusion	rCO ₂ (pHi)	Tonometrie (kontinuierlich, diskont.)
Leberfunktionstests	MEGX / ICG t _{1/2}	Blutentnahme

1. Die HZV-Messung mittels Puls-Konturanalyse ist bisher überwiegend im perioperativen Bereich validiert worden, Daten für den Intensivbereich fehlen weitestgehend

2. Eine deutliche Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität bei kritisch Kranken geht mit einer erhöhten Letalität einher. Die praktische Relevanz dieses Parameters wird derzeit evaluiert (28, 71)

3. Relative Veränderungen der SvO₂ gehen in der Regel mit entsprechenden Veränderungen der ScO₂ einher

existieren für dieses Verfahren genauso wenig wie für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters!

4.3.2.4 Echokardiographie

Die transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE und TEE) erlauben die Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser und damit der Herzvolumina und Pumpfunktionsparameter. Darüber hinaus erhält man mit dieser Methode wertvolle Informationen über kardiale Begleiterkrankungen.

Die Methode ist nur diskontinuierlich einsetzbar; sie setzt ein hohes Maß an Ausbildung beim Untersucher voraus.

4.3.2.5 Herzfrequenzvariabilität

Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer autonomen Dysfunktion mit Verlust der Balance der Sympathicus- und Parasympathicus-Aktivität geht bei kritisch Kranken mit einer erhöhten Letalität einher und korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Eine reversible Herzfrequenzstarre läßt sich auch bei gesunden Probanden durch

Endotoxinapplikation auslösen. Eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität findet sich auch bei MODS-Patienten mit und ohne Sepsis. Besonderes Interesse verdienen diese Befunde deshalb, weil der progrediente Verlust der neural-humoral vermittelten Organ-Interaktion ("Entkopplung biologischer Oszillatoren") ein wesentlicher, prognosebestimmender Risikofaktor bei der Entwicklung eines MODS sein könnte (28, 71) (vgl. Kapitel 4.2).

4.3.2.6 Lebervenenkathetertechnik

Zur Messung der lebervenösen Sauerstoff-Sättigung und des "Splanchnikusblutflusses" wurde in einer Reihe von klinischen Untersuchungen ein Katheter in eine Lebervene eingelegt.

Ein klinischer Stellenwert der SvO_{2hep} im Sinne einer prognostischen Aussagekraft konnte bislang lediglich im Rahmen leberchirurgischer Eingriffe demonstriert werden, bei denen Patienten mit einem länger bestehenden (> 50 Min.) Abfall der SvO_{2hep} eine höhere Inzidenz eines postoperativen Leberversagens und eine höhere Letalität hatten (32).

In der klinischen Routine hat sich diese Methode bislang nicht durchsetzen können. Die Bezeichnungen "Leberblutfluß" oder "Splanchnikusblutfluß" sind irreführend, denn ein Monitoring lebervenösen Blutes kann immer nur eine globale Information über alle via Lebervenen drainierten Organe liefern. Änderungen der Verteilung des Blutflusses auf verschiedene Organe des Splanchnikusgebietes, auf der Ebene der Mikrozirkulation und des Verhältnisses des arteriellen zum portalvenösen Zufluß zur Leber können nicht erkannt werden.

Der Farbstoff Indozyanin grün (ICG) wird ausschließlich hepatisch eliminiert und kann deshalb zur Bestimmung des lebervenösen Blutflusses anhand der Formel:

$$\text{lebervenöser Blutfluß} = \text{ICG-Extraktion} / \text{ICG-Clearance}$$

genutzt werden. Während die ICG-Clearance aus dem Verlauf der ICG-Konzentration im periphervenösen Blut berechnet werden kann, ist die ICG-Extraktion nur mit Kenntnis der lebervenösen ICG-Konzentration zu bestimmen, d.h., daß die Anlage eines Lebervenenkatheters zwingend notwendig ist. Auf die Messung der ICG-Extraktion zu verzichten und einen von gesunden Probanden bekannten Normalwert für die ICG-Extraktion zu verwenden, ist bei kritisch Kranken nicht zulässig, da hier mit einer erheblich veränderten ICG-Extraktion gerechnet werden muß (85). Im Rahmen des Monitorings der Organfunktion bei kritisch kranken Patienten hat sich die ICG-Clearance als zuverlässiger Parameter zur frühen Erkennung einer eingeschränkten Leberfunktion erwiesen (7). So konnte gezeigt werden, daß eine eingeschränkte Leberfunktion bei Patienten nach schwerem Trauma anhand einer verringerten ICG-Clearance sicher erkannt wird, wobei bei diesen Patienten ursächlich eine Verringerung der ICG-Extraktion und nicht eine Minderperfusion der Leber vorlag (20). Darüber hin-

aus ist bekannt, daß die ICG-Clearance mit der Überlebensrate kritisch kranker Patienten einer operativen Intensivstation korreliert (35). Bereits zwei Tage vor Verlegung bzw. Versterben von Patienten mit SIRS war die ICG-Clearance bei überlebenden Patienten statistisch signifikant höher als in der Gruppe der Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben, wobei sich die Serum-Bilirubinwerte hingegen zu keinem Zeitpunkt unterschieden (40).

4.3.2.7 Gastrale Tonometrie (rCO_2 / pH_i)

In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Methode der gastraln Tonometrie bzw. der mit dieser Methode bestimmte pH_i mit der Letalität von kritisch Kranken korreliert (13, 21, 25) und daß der pH_i zur Prognoseabschätzung Parametern der globalen Hämodynamik überlegen ist (16, 48, 51). Bei Patienten, die bei Aufnahme auf die Intensivstation einen pH_i im Normbereich aufwiesen, zeigte die Post-hoc-Analyse einer Multicenterstudie sogar, daß eine Therapie, die zum Ziel hat, den pH_i nicht abfallen zu lassen, und die auf einen gesunkenen pH_i sofort reagiert, im Vergleich zu herkömmlichen Therapiestandards mit einer geringeren Letalität einhergeht (23).

Dennoch wurden in den letzten Jahren an dieser Methode Einwände geäußert. Diese beziehen sich im wesentlichen auf die zum Äquilibrieren verwandten Pufferlösungen, auf die zur Bestimmung des pCO_2 verwandten Blutgasanalysegeräte, auf die Bedeutung der arteriellen Bikarbonatkonzentration zur Berechnung des pH_i und auf die Notwendigkeit der Gabe von H_2 -Blockern.

Obwohl die Methode der gastraln Tonometrie primär mit physiologischer Kochsalzlösung gearbeitet hat, ist NaCl 0,9% aufgrund der relativ geringen Bindungskapazität für CO_2 ein eher ungünstiges Lösungsmittel. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß durch Verwendung eines Phosphat-Puffers die Genauigkeit der Methode verbessert werden kann (37, 79). Ferner konnte gezeigt werden, daß verschiedene Blutgasanalysegeräte den pCO_2 in NaCl mit unterschiedlicher Genauigkeit bestimmen (38, 79). Eine primäre Kritik an der Berechnung des pH_i war, daß durch die Einbeziehung der arteriellen Bikarbonatkonzentration auch eine Variable des systemischen Säure-Basen-Status bestimmt wird (5, 70) und nicht zwingend davon ausgegangen werden kann, daß die mukosale Bikarbonatkonzentration auch tatsächlich der arteriell gemessenen Bikarbonatkonzentration entspricht. Diese Kritik hat heute dazu geführt, daß die eigentliche Berechnung des pH_i zunehmend verlassen wird und der pCO_2 bzw. die Differenz zwischen $paCO_2$ und regionalem pCO_2 betrachtet wird (24, 39). In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß davon ausgegangen werden muß, daß ein erniedrigter pH_i bzw. ein erhöhter pCO_2 der Magenmukosa im Sinne einer lokalen Azidose aufgrund einer eingeschränkten CO_2 -Auswaschung interpretiert werden muß und somit in

erster Linie ein Indikator für eine mukosale Minderperfusion ist (35, 69, 82).

4.3.2.8 MEGX-Test

MEGX (Monoethylglycinexylidid) entsteht beim oxidativen Abbau von Lidocain durch das hepatische Cytochrom p-450 System. Nach Injektion von Lidocainhydrochlorid in einer Dosis von 1mg/kgKG werden zu genau definierten Zeitpunkten (in der Regel nach 15 und 30 Minuten) Blutproben entnommen und unter Anwendung eines Immunfluoreszenz-Polarisations-Tests die MEGX-Konzentration bestimmt. Der MEGX-Test ist ein etablierter Test im Rahmen der Transplantationschirurgie zur Einschätzung des Lebertransplantates (60, 61), aber auch bei nicht lebertransplantierten Patienten ist der MEGX-Test ein zuverlässiges Verfahren zur Einschätzung der Leberfunktion; er ist anderen Laborparametern, wie z.B. dem Serumbilirubin, in der Fähigkeit, eine eingeschränkte Leberfunktion zu erkennen, überlegen (42, 53). Dennoch darf nicht übersehen werden, daß der MEGX-Test kein Maß für den Leberblutfluß ist (6, 65).

4.3.3 Hämodynamische Zielkriterien

Das früher geltende Konzept, im Rahmen der Sepsistherapie ein möglichst hohes globales Sauerstoffangebot anzustreben, und die Entwicklung dieses Konzeptes in den letzten Jahren zeigen eindrucksvoll auf, wie schnell therapeutische Konzepte durch neue Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge und durch Studien zur Überprüfung dieser Konzepte die Wertigkeit therapeutischer Zielkriterien verändern können. Insbesondere die Erkenntnis, daß die Sepsis nicht nur eine Erkrankung der Makrohämodynamik, sondern auch mit erheblichen Veränderungen auf der Ebene der regionalen Zirkulation einhergeht, führt konsequenterweise dazu, daß die Perfusion und Oxygenierung verschiedener Organe bzw. Organsysteme in den Mittelpunkt therapeutischer Strategien rückt.

Grundsätzlich muß auch betont werden, daß bereits einfache klinische Kriterien bzw. einfache Parameter wie arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Urinausscheidung, die in der Regel bei jedem Patienten auf der Intensivstation erhoben werden, wichtige Informationen für die Steuerung der Therapie bei Sepsis geben können. Zeichen der Kreislaufzentralisation - ein erniedrigter arterieller Blutdruck, eine erhöhte Herzfrequenz und eine verringerte Urinausscheidung - sind häufig Zeichen eines Volumenmangels. Eine deutlich erniedrigte zentralvenöse O₂-Sättigung (< 60% bei Abnahme aus der oberen Hohlvene) kann ein Zeichen für eine massive Erniedrigung des Herzzeitvolumens sein. Insbesondere wenn sich die genannten Parameter nach Volumengabe normalisieren, darf davon ausgegangen werden, daß ein Volumenmangel vorlag und die

Volumengabe eine sinnvolle therapeutische Maßnahme war.

Im folgenden sollen deshalb sowohl sinnvolle Zielkriterien im Rahmen eines Basismonitorings sowie Zielkriterien, die ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erfordern, vorgestellt werden.

Aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen bei Sepsis, die durch eine periphere Vasodilatation zu einem relativen und durch ein "capillary leak" zu einem absoluten Volumenmangel führen, liegt bei Patienten mit Sepsis in aller Regel ein ausgeprägter Volumenbedarf vor. Die Flüssigkeitsmengen, die in der Akutphase infundiert werden müssen, können mehrere Liter betragen. Eine Unterschätzung dieses Volumenbedarfs und damit eine nicht ausreichende Volumensubstitution ist vermutlich einer der häufigsten Fehler in der primären hämodynamischen Stabilisierung von Patienten mit Sepsis.

Grundlegendes Prinzip der Volumentherapie muß die Optimierung der myokardialen Vorlast sein, das heißt, es sollte solange Volumen appliziert werden, bis dies nicht mehr mit einer weiteren Steigerung des Herzzeitvolumens einhergeht bzw. eine Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches eintritt.

Die Frage, ob kolloidale oder kristalloide Flüssigkeiten verabreicht werden sollten, ist nach wie vor nicht geklärt. Große prospektive Studien zu diesem Thema fehlen, drei Metaanalysen konnten keine eindeutigen Unterschiede (2, 88) zwischen beiden Substanzklassen bzw. einen leichten Vorteil von Kristalloiden aufzeigen (68). Der sehr kostenintensive Einsatz von Humanalbumin als Volumenersatzmittel ist sicherlich nicht gerechtfertigt, zumal in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse verschiedener randomisierter und kontrollierter Studien gezeigt wurde, daß der Einsatz von Humanalbumin mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist (66). Letztendlich scheint eine adäquate Volumensubstitution, d.h. die Menge des zugeführten Volumens, wichtiger als die Frage, welches Volumenersatzmittel zugeführt wird (15).

Das Konzept, das globale O₂-Angebot primär als Zielparameter in der Kreislauftherapie der Sepsis anzusehen und ein möglichst hohes O₂-Angebot zu erzielen, muß kritisch hinterfragt werden. Als gesichert darf gelten, daß Patienten, die im Rahmen einer Sepsis in der Lage sind, einen sogenannten "hyperdynamen Kreislauf" mit erhöhtem O₂-Angebot zu entwickeln, eine bessere Prognose haben als Patienten, die - in der Regel aufgrund einer kardialen Vorerkrankung - hierzu nicht in der Lage sind (74, 83, 84). Einen hyperdynamen Kreislauf im Rahmen der Volumentherapie anzustreben - im Sinne einer Optimierung der kardialen Vorlast - ist sicherlich sinnvoll, ihn aber durch den hochdosierten Einsatz von Katecholaminen erzwingen zu wollen, scheint nicht nur ohne Effekt (17, 30), sondern unter Umständen auch kontraproduktiv (27).

Bei der Frage, welcher arterielle Perfusionsdruck für verschiedene Organe als adäquat angesehen werden kann, müssen Vorerkrankungen wie Hypertonus und arterielle Verschußkrankheit berücksichtigt werden. Daten aus großen Multicenterstudien an septischen Patienten zeigen, daß in der Praxis der arterielle

Tabelle 2: Hämodynamische Zielkriterien in der Sepsistherapie

Therapeutische Strategie	Therapie anhand von Basismonitoring	Therapie anhand von erweitertem Monitoring	
Rasche Beseitigung von Hypotonie und Hypoxie durch Volumensubstitution "Optimierung der myokardialen Vorlast"	MAP > 70 mmHg (2) SAP > 100 mmHg ZVD > 10 mmHg (9) HF (3) Spontandiurese > 0,5 ml/kg/h (1) ScO ₂ (4) Organmonitoring (10)	HI (5) SVR (9) PCWP (6) ITBV 950 ± 100 ml/m ² (7) EVLW < 12 ml/kg (7) EDA, ESA, ΔA (8)	
Bei unzureichendem Erfolg der Volumentherapie: Verbesserung der myokardialen Funktion und Wiederherstellung des peripheren Gefäßtonus	MAP > 70 mmHg (11) SAP > 100 mmHg (11) ScO ₂ (12)	Dobutamin (13): HI ↓ (z.B. < 4,0) SVR > 800 Kontraktilität ↓	Noradrenalin(14): HI > 4,0 SVR ↓ < 400 Kontraktilität normal
Weitere Verbesserung des O ₂ -Angebotes		Organmonitoring (15)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Entscheidend ist das Wiedereinsetzen der Diurese! Alternativvorschlag: 0,7 ml/kg/h (83) 2. Immer anhand von Kriterien der Organperfusion (Diurese, Laktat, reg. CO₂) überprüfen, ob evtl. ein höherer Perfusionsdruck erforderlich ist. Alternativvorschläge: MAP ≥ 60–70 mmHg, SAP ≥ 90 mmHg. Bei Älteren und bei Patienten mit koronarer und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollte der SAP > 100 mmHg sein. Bei niedrigem diastolischem Druck kann trotz eines systolischen Drucks von 90 mmHg bereits eine Organminderperfusion vorliegen. 3. Ein Rückgang der Tachykardie nach Volumengabe spricht für Volumenmangel als Ursache. 4. Eine ScO₂ < 60% spricht für ein niedriges HZV. Ein Anstieg der ScO₂ nach Volumengabe (vorausgesetzt andere, den O₂-Verbrauch beeinflussende Faktoren – Sedierung, Temperatur usw. – sind stabil) spricht für Volumenmangel als Ursache. 5. Zielkriterium der initialen Volumentherapie: Maximierung des HI. Definitive Vorgabe für anzustrebenden HI fehlt. Bei einer eventuell nachfolgenden Katecholamintherapie ist eine Maximierung des HI nicht sinnvoll, Zielkriterium ist eine Verbesserung der Organperfusion (Diurese, Laktat, reg. CO₂). 6. Bei Patienten, die mit einer adäquaten Volumentherapie und einer niedrig dosierten Katecholamintherapie allein nicht zu stabilisieren sind, könnte der Einsatz eines Pulmonalarterienkatheters nützlich sein (2). Ein PCWP < 10 mmHg ist ein sicheres Zeichen für einen Volumenmangel, aber ein oberer Zielwert kann nicht angegeben werden. Insgesamt ist die Aussagekraft des PCWP zur Einschätzung der myokardialen Vorlast durch folgende Faktoren eingeschränkt: intrathorakaler Druck, intraabdomineller Druck, myokardiale Compliance, Mitralklappenstenose. 7. Das ITBV erscheint zur Abschätzung der myokardialen Vorlast aufgrund der direkten Messung von Volumina geeigneter. Des Weiteren wird durch die Messung des EVLW ein pulmonales Ödem rechtzeitig erkannt. 8. Die echokardiographisch gemessenen Parameter EDA und ESA erlauben eine quantitative Abschätzung der myokardialen Vorlast und Kontraktilität. Darüber hinaus kann die Ventrikelaktion visuell beobachtet werden. 9. Ein ZVD < 10 mmHg ist ein sicheres Zeichen für einen Volumenmangel (eine korrekte Kalibrierung vorausgesetzt). 10. Grundsätzlich wird die Volumentherapie an Parametern der regionalen Perfusion ausgerichtet. Ein Sinken des Serumlaktates, eine Verbesserung der Diurese und/oder des rCO₂ ist Ausdruck einer verbesserten Organperfusion/-funktion. 11. Bei niedrigem Blutdruck trotz adäquatem Volumenstatus: Noradrenalin (zum Einsatz anderer vasopressorischer Katecholamine siehe 4.3.4). Keinesfalls sollte "aus Angst" vor potentiellen Nebenwirkungen der Vasopressoren auf einen adäquaten Organperfusionsdruck verzichtet werden. 12. Eine ScO₂ < 60% spricht für ein erniedrigtes HZV: Versuch einer Erhöhung des HZV mittels Dobutamin unter Beachtung der HF. 13. Bei ausgeprägter Einschränkung der Pumpfunktion empfiehlt sich Dobutamin (zum Einsatz anderer Katecholamine siehe 4.3.4). 14. Bei ausgeprägter Vasodilation empfiehlt sich Noradrenalin (zum Einsatz anderer Katecholamine siehe 4.3.4). 15. Bei normalisiertem HI und adäquatem MAP orientiert sich eine weitere Steigerung des HI an Parametern der Organfunktionen. 			

Intensivmedizin

Mitteldruck durch die Kreislauftherapie bei diesen Patienten zwischen 70 und 90 mmHg liegt. Ein MAD > 75 mmHg wird heute als adäquat angesehen. So konnte in einer Reihe von Untersuchungen gezeigt werden, daß allein die Anhebung des MAP mittels Noradrenalin schon zu einer Wiederaufnahme der Nierenfunktion führt. Keinesfalls darf die Angst vor potentiell negativen Effekten der Vasopressoren dazu führen, einen inadäquaten Perfusionsdruck zu akzeptieren. Insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen des vaskulären Systems sollte bei eingeschränkter Organfunktion (Diurese, regionales CO₂, Serum-Laktat) immer auch überprüft werden, ob nicht durch eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks die Organfunktion verbessert werden kann.

Das Vorliegen stabiler hämodynamischer Verhältnisse schließt eine Minderperfusion in einzelnen Organen oder Organsystemen nicht aus. Daraus folgt, daß bei der Überwachung und Steuerung der Kreislauftherapie bei septischen Patienten auch Parameter zur Beurteilung der regionalen Perfusion berücksichtigt werden sollten; jedoch liegen zur Zeit nur wenige Parameter bzw. Verfahren vor, die unter den Bedingungen der klinischen Routine anwendbar sind. Parameter wie der mukosale pCO₂ des Magens oder die ICG-Clearance sind, falls verfügbar, potentiell wertvolle Steuerungsparameter bei Patienten mit stabilen globalen hämodynamischen Bedingungen zur Optimierung der Therapie.

4.3.4 Hämodynamische Differentialtherapie

Kenntnisse der verschiedenen Katecholaminwirkungen sind zumeist aus Studien nicht septischer Tiere

bzw. gesunder Probanden gewonnen worden. Diese Daten können jedoch nicht ohne weiteres auf septische Patienten übertragen werden: Untersuchungen von *Bersten et al.* (3) und *Breslow et al.* (4) haben gezeigt, daß im Rahmen der Sepsis von deutlich veränderten regionalen Effekten der Katecholamine ausgegangen werden muß.

Nicht die Infektion, sondern der Schock und das Multiorganversagen bestimmen die Prognose des Patienten mit Sepsis: 10 % aller Sepsis-Todesfälle sind auf ein therapierefraktäres Herzversagen zurückzuführen, bei 40 % ist es das therapierefraktäre Kreislaufversagen und bei 50 % das irreversible Multiorganversagen (62).

Demzufolge müssen die therapeutischen Strategien eine Besserung der septischen Kardiomyopathie (Kapitel 4.2), der septischen Vaskulopathie und des Multiorganversagens zum Ziel haben.

Bei septischen Patienten können die bekannten Effekte der verschiedenen Katecholamine im Vergleich zu Gesunden quantitativ und sogar qualitativ unterschiedlich ausfallen. Eine Empfehlung zum Einsatz von Katecholaminen bei septischen Patienten muß sich deshalb an den wenigen Untersuchungen an septischen Patienten orientieren. Aufgrund der Bedeutung der Herzfunktion, des Gefäßstatus und der regionalen Perfusion müssen die Katecholamine bezüglich ihrer Effekte auf Herz, Kreislauf und Organperfusion bewertet werden.

4.3.4.1 Katecholamine

(Dosisrichtlinien siehe Kapitel 3.4).

Tabelle 3: Wirkungen der verschiedenen Katecholamine auf die globale Hämodynamik bei Sepsis

(4)	HZV	Kontraktilität (1)	HF	SVR	PVR	Qs/Qt	PaO ₂ /FIO ₂	Laktat
Dobutamin	↑↑↑	↑	↑ (2)	fl	fl	↔	↔	fl
Noradrenalin	↑	↑	↔ (↓↑)	↑↑	↔ (↑)	↔ (↓)		fl
Dopamin								
0–3 µg/kg/min (3)	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↓	
3–8 µg/kg/min	↑↑	↑	↑ (2)	↓	↓	↑		
> 8 µg/kg/min	↑↑	↑	↑ (↓) (2)	↑	↔ (↑)	↑		
Adrenalin	↑↑	↑	↑	↑				↑
Dopexamin	↑↑	↑	↑ (2)	↓	↓	↔		

1. Vergleichende Untersuchungen zur Kontraktilität bei septischen Patienten fehlen.
2. Die Arrhythmogenität der einzelnen Substanzen wird unterschiedlich bewertet. Für Dopamin wird eine etwas höhere Arrhythmogenität als für Dobutamin angegeben. Dopexamin scheint vereinzelt erhebliche arrhythmogene Effekte zu haben.
3. Low-dose Dopamin hat deutliche Effekte auf die globale Hämodynamik (Arrhythmogenität) [54,67,78].
4. Phosphodiesterasehemmer werden in dieser Aufstellung nicht genannt, da sie nicht als primäre vasoaktive Substanzen zur Therapie der Sepsis geeignet sind. Zu den Effekten von Phosphodiesterasehemmern siehe 4.3.4.2.

Tabelle 4: Wirkungen der verschiedenen Katecholamine auf das Splanchnikusgebiet

	HBF	HBF/CI	pHi/CO ₂	Leberfunkt. MEGX/ICG	EMPHO	Permeabilität	Metabolismus (1)
Dobutamin	↑	↔	↑			↔	↓
Noradrenalin	↔	↔	↑	↑			
Dopamin							
0 – 3 µg/kg/min	↑↓	↑↓	↑↓				
3 – 8 µg/kg/min							
> 8 µg/kg/min			↓				
Adrenalin	↓	↓	↓				
Dopexamin	↑	↔↓	↑↓	↑	↑	↓	↔

1. Die Effekte der verschiedenen Substanzen auf die metabolische Funktion der Leber sind weitestgehend ungeklärt. Einige wenige Untersuchungen haben jedoch z.B. die Effekte auf die Gluconeogenese untersucht.

Tabelle 5: Wirkung der verschiedenen Katecholamine auf die Nierenfunktion

	Diurese	GFR
Dobutamin	↔	↑
Noradrenalin	↑ (1)	
Dopamin		
0 – 3 µg/kg/min	↑	↑ (2)
3 – 8 µg/kg/min	↑	
> 8 µg/kg/min		
Adrenalin		
Dopexamin	↑	↔↑

1. Eine Reihe von Untersuchungen hat einen Anstieg der Diurese nach Noradrenalintherapie gezeigt. Wesentlicher Mechanismus war hierbei jedoch eine Wiederherstellung des renalen Perfusionsdruckes. Ein direkter Effekt von Noradrenalin auf die Nierenfunktion ist eher unwahrscheinlich.
2. Ein Effekt von low-dose Dopamin auf die Diurese und die GFR konnte bei Patienten mit schwerer Sepsis gezeigt werden. Dieser Effekt hielt jedoch keine 48 h an. Bei Patienten im septischen Schock hatte low-dose Dopamin keinerlei Effekte auf Parameter der Nierenfunktion (31, 46).

4.3.4.1.1 Dobutamin

Zur Therapie einer häufig vorliegenden septischen Kardiomyopathie (vgl. Kapitel 4.2) und zur Aufrechterhaltung eines hyperdynamen Kreislaufes ist der Einsatz einer primär beta1-mimetischen Substanz sinnvoll. Im Vergleich zu Dopamin führt Dobutamin zu einem höheren Herzzeitvolumen (89). Dobutamin bewirkt eine Zunahme des HBF und des rCO₂ (22, 45, 59, 76). Der verbesserte HBF unter Dobutamin ist jedoch eine passive Folge des erhöhten globalen Blutflusses (64). Eindeutige Hinweise, daß darüber hinaus mittels Dobutamin bei septischen Patienten selektiv die Perfusion des Splanchnikusgebietes ver-

Dobutamin ist das Katecholamin der Wahl zur Therapie der eingeschränkten Pumpfunktion bei Sepsis.

bessert werden kann, fehlen. Im Vergleich zu niedrig dosiertem Dopamin führte Dobutamin zwar nicht zu einer Erhöhung der Diurese, Dobutamin bewirkte jedoch eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (14).

4.3.4.1.2 Noradrenalin

Die ausgeprägte vasopressorische Wirkung von Noradrenalin war der Grund für das häufig anzutreffende Therapiekonzept, Noradrenalin erst im Sinne einer "letzten therapeutischen Möglichkeit" einzusetzen, wenn mit anderen Substanzen eine Kreislaufstabilisierung nicht möglich war (73). Diese Vorstellung ist heute nicht mehr aufrechtzuerhalten.

In mehreren Untersuchungen an septischen Patienten konnte gezeigt werden, daß die Diurese und teilweise auch die Kreatinin-clearance unter einer Noradrenalintherapie steigt (11, 12, 29, 50). Allerdings hatten die Patienten in diesen Studien ohne Noradrenalin einen deutlich erniedrigten arteriellen Blutdruck, so daß der grundlegende Mechanismus der verbesserten Nierenfunktion hier in der Sicherstellung eines ausreichenden Perfusionsdruckes zu sehen ist. Demzufolge sollte keinesfalls ein inadäquat niedriger Blutdruck toleriert werden, nur um potentiell negative Effekte des Vasopressors zu vermeiden.

Darüber hinaus darf davon ausgegangen werden, daß die potentiell nachteiligen vasopressorischen Wirkungen von Noradrenalin im Sinne einer peripheren Vasokonstriktion und einer Minderperfusion des Splanchnikusgebietes unter den Bedingungen der Sepsis nicht oder zumindest deutlich schwächer auftreten, was mit einer verminderten Ansprechbarkeit der α -Adrenozeptoren und mit einer sepsisbedingten direkten Vasodilatation zu erklären ist (1, 56).

Im Vergleich zu Dopamin in vasopressorischer Dosierung führt Noradrenalin bei septischen

Intensivmedizin

Patienten zu einer vergleichbaren Steigerung des arteriellen Mitteldruckes, bewirkt aber eine Verbesserung des pH_i , wohingegen Dopamin zu einer weiteren Verschlechterung des pH_i beiträgt.

Eine adäquate Therapie mit Volumen und gegebenenfalls Dobutamin vorausgesetzt, darf bei Persistenz eines nicht adäquaten Perfusionsdrucks auf die Anwendung einer vasopressorischen Substanz nicht verzichtet werden. Noradrenalin ist hierzu Katecholamin der Wahl.

4.3.4.1.3 Adrenalin

Adrenalin wird von einigen Autoren für die Therapie des schweren septischen Schockes empfohlen, da es aufgrund der positiv inotropen β_1 -Adrenozeptor-Wirkung das HZV steigern kann und gleichzeitig mittels der vasopressorischen α -Adrenozeptor-Wirkung einen ausreichenden Perfusionsdruck bewirkt. Obwohl einige Arbeitsgruppen gezeigt haben, daß bei Patienten im septischen Schock, die sich auch mit hochdosiertem Dopamin oder Noradrenalin hämodynamisch nicht stabilisieren ließen, der Einsatz von Adrenalin häufig zu einer Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse führte (3, 58), ist Adrenalin sicher nicht ein Katecholamin der ersten Wahl bei Sepsis. Der Grund hierfür ist, daß Adrenalin zu einer selektiven Verringerung des HBF und des pH_i führt und darüber hinaus zu einer ausgeprägten Laktatazidose (12, 43, 57).

Auf den Einsatz von Adrenalin sollte im Rahmen der Therapie der Sepsis verzichtet werden.

4.3.4.1.4 Dopamin

Dopamin wird häufig als adjuvante low-dose Therapie (1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zur Verbesserung der Nierenfunktion und zur Verbesserung der Splanchnikusoxygenierung eingesetzt. Die Effekte auf die Nierenfunktion scheinen jedoch bei septischen Patienten, falls überhaupt vorhanden, nur sehr kurzfristig zu sein (45), und die potentiell günstigen Wirkungen von low-dose Dopamin ließen sich bei Sepsispatienten nicht bestätigen. Darüber hinaus muß aufgrund einer Umverteilung des nutritiven Blutflusses mit einer Verschlechterung der Oxygenierung der besonders hypoxiegefährdeten Mukosa des Darmes gerechnet werden (18).

Bei septischen Patienten, die primär einen nicht erhöhten fraktionellen HBF hatten, führte low-dose Dopamin zwar zu einer Steigerung des HBF, jedoch bewirkte low-dose Dopamin bei Patienten mit einem primär bereits erhöhten fraktionellen HBF keine weitere Steigerung, und bei einigen Patienten sogar eine Abnahme des HBF (54).

Neben diesen potentiell ungünstigen Effekten ist bekannt, daß Dopamin die Konzentration verschiedener Hormone der neurohypophysären Achse zu senken vermag. So kann durch Dopamin eine Hypoprolaktinämie induziert werden, mit konsekuti-

ver Einschränkung der Lymphozyten- und Makrophagenaktivität. Verschiedene Wachstumshormone sind unter Therapie mit Dopamin vermindert, mögliche Ursachen für eine oft therapeutisch nicht zu beherrschende Katabolie. Des weiteren kann Dopamin über eine Beeinflussung von Schilddrüsenhormonen die myokardiale und vaskuläre Funktion beeinträchtigen (87).

Es muß deutlich herausgestellt werden, daß Dopamin auch in dieser niedrigen Dosierung bereits ausgeprägte Effekte auf die globale Hämodynamik (HZV, HF, pulmonaler Shunt, Arrhythmogenität) haben kann.

In höheren Dosierungen führt Dopamin bei septischen Patienten im Vergleich zu Noradrenalin - wie oben erwähnt - zwar zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes; Noradrenalin bewirkte jedoch auch einen Anstieg des pH_i , Dopamin hingegen einen weiteren Abfall (49).

In einer großen Studie an 437 kritisch kranken Patienten mit und ohne Sepsis konnte gezeigt werden, daß es mit Dobutamin häufiger möglich war, eine DO_2 - und VO_2 -Erhöhung zu induzieren, als dies unter Dopamin der Fall war (73). Im Vergleich mit einer Kombination von Dobutamin und Noradrenalin führte Dopamin bei septischen Patienten zum stärkeren Frequenzanstieg, zu höheren kardialen Füllungsdrücken sowie zu einem größeren pulmonalen Shunt (26).

Da es neben den beschriebenen, potentiell ungünstigen Effekten von Dopamin auf das Splanchnikusgebiet und neben den bekannten Wirkungen auf verschiedene Hormone bis heute keine eindeutigen Hinweise dafür gibt, daß eine Therapie mit low-dose Dopamin ein Nierenversagen verhindern kann, ist der routinemäßige Einsatz von low-dose Dopamin abzulehnen (50). Da davon ausgegangen werden muß, daß diese ungünstigen Effekte auch in höheren Dosierungen auftreten, und da es zu Dopamin Alternativsubstanzen (Dobutamin / Noradrenalin) ohne Hinweise auf diese Nebenwirkungen gibt, sollte Dopamin in der Therapie der Sepsis nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß in aktuellen Konsensus-Konferenzen low-dose-Dopamin zwar abgelehnt wird, jedoch Dopamin in höheren Dosierungen nach wie vor als ein primär einzusetzendes Katecholamin empfohlen wird.

Dopamin ist kein Katecholamin der ersten Wahl bei der Therapie der Sepsis!

4.3.4.1.5 Dopexamin

Dopexamin führt bei septischen Patienten zu einer Zunahme des HZV. Bezüglich der häufig postulierten Zunahme der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung unter Dopexamin muß herausgestellt werden, daß diese Befunde an nicht septischen Patienten erhoben wurden und daß es sich hierbei nicht um selektive Effekte auf die regionale Zirkulation, sondern um eine Zunahme des regionalen Blutflusses im Rahmen der globalen Erhöhung des HZV handelt (43). In der Tat

wurde bei Patienten mit noradrenalinpflichtigem septischem Schock sogar ein verminderter Anteil der regionalen Durchblutung am HZV beobachtet (35). Die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriumausscheidung sind unter Dopexamin nur unwesentlich verändert.

Einige Untersuchungen rechtfertigen die Spekulation, daß Dopexamin über einen β_2 -Adrenozeptor-vermittelten Effekt eine Umverteilung des Blutflusses von der Muskularis zur Mukosa des Darmes bewirkt bzw. den Splanchnikusblutfluß insgesamt steigert (8, 80). In einer histologischen Untersuchung von Leberbiopsien zeigten mit Dopexamin behandelte Tiere eine geringere Zellschädigung und Endothelzellschwellung als mit Dobutamin behandelte Tiere (81). Ebenfalls tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß Dopexamin dosisabhängig den mittels Oberflächenelektroden gemessenen pO_2 an verschiedenen intestinalen Organen nach Induktion eines septischen Schockes anzuheben vermag (47). Eine weitere tierexperimentelle Untersuchung hat gezeigt, daß der mittels Intravitalmikroskopie gemessene intestinale Blutfluß durch 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Dopexamin nach Endotoxingabe aufrechterhalten werden kann, wohingegen in einer Placebogruppe eine deutliche intestinale Minderperfusion zu verzeichnen war (72).

In zwei Untersuchungen an septischen Patienten bewirkte Dopexamin eine Verbesserung eines zuvor pathologisch erniedrigten pH_i (52, 77).

Andererseits konnte sowohl bei septischen als auch bei kardiochirurgischen Patienten eine Verschlechterung des pH_i unter Therapie mit Dopexamin beobachtet werden (55, 86). Ob hierfür eine Umverteilung des Blutflusses auf Ebene der Mikrozirkulation - wie für Dopamin beschrieben - die Ursache ist, ist ungeklärt.

Die Effekte von Dopexamin auf die regionale Zirkulation, insbesondere auf das Splanchnikusgebiet, sind somit noch relativ widersprüchlich. Klinische Untersuchungen, die die Gabe von Dopexamin zur selektiven Verbesserung der Splanchnikusperfusion rechtfertigen, liegen nicht vor.

Obwohl es tierexperimentelle Hinweise gibt, daß Dopexamin einen die Mikrozirkulation aufrechterhaltenden Effekt hat, sind die klinischen Daten insgesamt noch widersprüchlich. Ungünstige Effekte, wie von Dopamin bekannt, sind auch für Dopexamin nicht auszuschließen.

4.3.4.2 Phosphodiesterasehemmer

Aufgrund des positiv inotropen und des gefäßdilatierenden Effektes bewirken Phosphodiesterasehemmer einen Anstieg des Herzzeitvolumens bei deutlicher Reduzierung der kardialen Füllungsdrücke und der pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstände. Grundsätzlich sind Phosphodiesterasehemmer somit zur Therapie der schweren Herzinsuffizienz geeignet, insbesondere wenn aufgrund einer verminderten Ansprechbarkeit der Katecholaminrezeptoren eine Therapie mit Katecholaminen nicht mehr effektiv ist.

Die Phosphodiesterasehemmer Amrinon und Enoximon sind bezüglich ihrer Wirkung weitestgehend identisch (Initialdosis: 0.5 mg/kg, Erhaltungsdosis: 2-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); Amrinon kann jedoch deutlich niedriger dosiert werden (Initialdosis: 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Erhaltungsdosis: 0,2 - 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Die Anwendungsdauer ist beschränkt (Enoximon: 48 Std.; Amrinon: 14 Tage; Milrinon: Kurzzeitbehandlung).

Wesentliche Nebenwirkung der Phosphodiesterasehemmer ist eine Thrombozytopenie.

Im Rahmen der Therapie septischer Patienten mit instabilen Kreislaufverhältnissen führte Enoximon zu einem gesteigerten O_2 -Angebot und -verbrauch. Ob darüber hinaus auch selektive Effekte auf die regionale Perfusion vorliegen, kann zur Zeit nicht beantwortet werden. Neben einer Erhöhung des pulmonalen Shuntvolumens und einer ausgeprägten Vasodilatation, die häufig den zusätzlichen Einsatz von Vasopressoren erforderlich macht, sind die lange Halbwertszeit - z. B. für Milrinon 20-45 Min - und durch diese begründet die schlechte Steuerbarkeit, die wesentlichen Nachteile. Deshalb sollte der Einsatz von Phosphodiesterasehemmern im Rahmen der Therapie septischer Patienten Situationen vorbehalten bleiben in denen die myokardiale Insuffizienz, z.B. bei Patienten mit entsprechender kardialer Vorerkrankung, im Vordergrund steht oder aber eine konventionelle Behandlung bei längerer Therapiedauer aufgrund einer "Down-Regulation" der Katecholaminrezeptoren nicht mehr effektiv ist. Da Phosphodiesterasehemmer erheblich den Vasotonus verändern können, sollte der Einsatz dieser Substanzen mit einem erweiterten hämodynamischen Monitoring überwacht und für einen adäquaten Volumenstatus (ausreichende Kreislauffüllung) gesorgt werden (33).

Phosphodiesterasehemmer können versucht werden, wenn Dobutamin aufgrund einer verminderten Ansprechbarkeit der Katecholaminrezeptoren ineffektiv ist oder wenn - bei Patienten, bei denen die myokardiale Insuffizienz im Vordergrund steht - der nachlastsenkende Effekt erwünscht ist.

4.3.5 Konzept zur hämodynamischen Therapie

Vorschlag für ein rationales Konzept zur hämodynamischen Therapie bei Sepsis (in der Reihenfolge der Prioritäten):

1. Sicherstellung eines adäquaten Volumenstatus
Optimierung der myokardialen Vorlast; Art des Volumenersatzmittels ist sekundär.
Marker der peripheren Perfusion und Organfunktion (z.B. Diurese, Laktat, rCO_2) beachten!
2. Sicherstellung eines adäquaten Sauerstoffangebotes und Korrektur einer eingeschränkten myokardialen Pumpfunktion
Konzept der Maximierung des DO_2 mittels hochdosierter Katecholamine ist abzulehnen. Zur Therapie

der eingeschränkten Pumpfunktion ist Dobutamin Katecholamin der Wahl. Zur Entscheidung, ob ein weiterer DO_2 -Anstieg sinnvoll ist, müssen die Marker der peripheren Perfusion und Organfunktion (z.B. Diurese, Laktat, rCO_2) beachtet werden. Rechtzeitige Intubation und Beatmung!

3. Sicherstellung eines adäquaten Perfusionsdruckes

Noradrenalin ist Katecholamin der Wahl. Marker der peripheren Perfusion und Organfunktion (z.B. Hauttemperatur, Diurese, Laktat, rCO_2) beachten!

4. Verbesserung der Perfusion auf regionaler und mikrozirkulatorischer Ebene

Z. Zt. keine hinreichend gesicherte Therapieoption. Keine generelle Indikation für low-dose Dopamin oder Dopexamin. Exogene β -Adrenorezeptorstimulation sollte unbedingt aufrecht erhalten werden.

Güte des oben genannten Konzeptes:

Daß ein "Erzwingen" eines hochnormalen DO_2 mit hochdosierten Katecholaminen nicht sinnvoll ist, darf als gut belegt bezeichnet werden (eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, $n=762$ (17); eine randomisierte, kontrollierte Studie, $n=109$ (27); eine Metaanalyse; 7 Studien mit insgesamt $n=1016$ (30)). Die große Bedeutung einer adäquaten Volumentherapie und eines adäquaten arteriellen Blutdruckes wird durch viele kleinere Studien belegt und ist nach Einschätzung der Kommission als hochgradig wahrscheinlich anzusehen; dies entspricht auch den Empfehlungen anderer Expertenkommissionen (4). Daß Adrenalin nicht als Katecholamin der ersten Wahl angesehen werden sollte und daß keine Indikation für low-dose Dopamin besteht, wird auch von anderen Expertenkommissionen ausgeführt (75). Nicht adäquat belegt sind die Empfehlungen für Dopamin in höherer Dosierung und die für Dopexamin sowie die daraus folgenden Empfehlungen.

zu 1.: Eine adäquate Volumentherapie ist unbedingte Voraussetzung einer rationalen Katecholamintherapie. Die Frage, ob primär Kristalloide oder Kolloide eingesetzt werden sollten, ist sekundär. Der Versuch, ein durch Hypovolämie bedingtes erniedrigtes HZV oder einen erniedrigten MAP mit Katecholaminen zu korrigieren, ist strikt abzulehnen!

zu 2.: Die Wirkung der verschiedenen Katecholamine bei septischen Patienten ist individuell sehr unterschiedlich. Faktoren wie die Höhe des Anteiles des Splanchnikusblutflusses am Herzzeitvolumen oder die Therapie mit anderen vasoaktiven Substanzen scheinen u.a. die Wirkung der Katecholamingabe zu beeinflussen.

Eine weitere Erhöhung des globalen O_2 -Angebotes bei Patienten, die bereits durch eine Volumengabe allein ein oberhalb der Norm liegendes O_2 -Angebot aufweisen, ist nicht zwingend erforderlich. Eine alleinige Therapie mit Noradrenalin mit dem Ziel, einen adäquaten Perfusionsdruck zu gewährleisten, ist nicht grundsätzlich einer Therapie mit Dobutamin zur Erhöhung des O_2 -Angebotes unterlegen. Die Entscheidung, ob eine weitere Steigerung der Katecholamine zur Erhöhung des DO_2 -Anstieges sinnvoll ist, sollte anhand von Parametern der Organfunktion bzw. der Gewebeoxygenierung (Laktat, rCO_2 , Diurese) getroffen werden. Aufgrund der potentiell ungünstigen Effekte von Dopamin und Adrenalin scheint Dobutamin das Katecholamin der Wahl zur Verbesserung einer eingeschränkten Pumpfunktion zu sein. Ein moderater Einsatz von Dobutamin führt über den Effekt einer weiteren Steigerung des globalen O_2 -Angebotes auch zu einer Verbesserung des O_2 -Angebotes im Splanchnikusgebiet und scheint bei einigen Patienten zu einer Verbesserung der Perfusion der Magenmukosa zu führen.

zu 3.: Aufgrund der potentiell ungünstigen Effekte von Dopamin und Adrenalin kann Noradrenalin als Katecholamin der Wahl zur Erhöhung des Vasotonus bezeichnet werden. Die von nicht septischen Patienten bekannten ungünstigen Effekte von Noradrenalin scheinen bei septischen Patienten weniger ausgeprägt zu sein. Keinesfalls sollte, nur um Noradrenalin möglichst niedrig dosieren zu können, ein nicht adäquater Perfusionsdruck toleriert werden.

zu 4.: Für die routinemäßige Therapie mit Dopamin in der sogenannten Nierendosis gibt es keine gesicherte Grundlage. Dopamin steigert bei septischen Patienten mit niedrigem fraktionellem Splanchnikusblutfluß selektiv und absolut den Splanchnikusblutfluß. Ob die Gewebeoxygenierung hierdurch tatsächlich verbessert wird, ist jedoch fraglich, da es tierexperimentelle Hinweise gibt, daß insbesondere die intestinale Mukosaperfusion unter Dopamin verschlechtert wird. Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen (selektive Verschlechterung der Mukosaperfusion, kein oder sogar negativer Effekt auf den Splanchnikusblutfluß bei Patienten mit primär schon erhöhtem Blutfluß, endokrinologische Effekte) sollte in Anbetracht der praktisch nicht bewiesenen theoretischen Vorteile auf den Einsatz von Dopamin verzichtet werden.

Auch für Dopexamin konnte bis heute nicht gezeigt werden, daß es einen selektiven Effekt auf die Splanchnikusperfusion hat. Untersuchungen, die einen günstigen Effekt von Dopexamin auf den pH_i gezeigt haben, stehen Untersuchungen entgegen, die eine Verschlechterung des pH_i unter Dopexamintherapie

gezeigt haben. Zum jetzigen Zeitpunkt kann Dopexamin für die Therapie im Rahmen der Sepsis deshalb nicht empfohlen werden.

Literatur

1. *Bersten AD, Hersch M, Cheung H, et al.*: The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1992; 112: 549-561
2. *Bissonni RS, Holtgrave DR, Lawler F, et al.*: Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *J Fam Pract* 1991; 32: 387-390
3. *Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al.*: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98: 949-953
4. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.*: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
5. *Boyd O, Mackay CJ, Lamb G, et al.*: Comparison of clinical information gained from routine blood-gas analysis and from gastric tonometry for intramural pH. *Lancet* 1993; 341: 142-146
6. *Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P.*: Monitoring the hepatico-splanchnic region in the critically ill patient. Measurement techniques and clinical relevance. *Intensive Care Med* 1998; 24: 542-556
7. *Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, et al.*: The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961; 21: 43-57
8. *Cain SM, Curtis SE.*: Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with dopexamine. *Crit Care Med* 1991; 19: 1552-1560
9. *Connors AF Jr., Speroff T, Dawson NV, et al.*: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276: 889-897
10. *Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al.*: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348: 219-223
11. *Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, et al.*: Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17: 426-429
12. *Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al.*: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15: 134-137
13. *Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, et al.*: Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1037-1040
14. *Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA.*: Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994; 22: 1919-1925
15. **European Consensus Conference in Intensive Care Medicine:* Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. Societe de Reanimation de Langue Francaise. The American Thoracic Society. European Society of Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1573-1578
16. *Fiddian Green RG, Baker S.*: Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987; 15: 153-156
17. *Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al.*: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-1032
18. *Giraud GD, MacCannell KL.*: Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine- induced intestinal vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 214-220
19. *Gnaegi A, Feihl F, Perret C.*: Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: time to act? *Crit Care Med* 1997; 25: 213-220
20. *Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, et al.*: Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg* 1984; 119: 264-268
21. *Gutierrez G, Bismar H, Dantzker DR, et al.*: Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 451-457
22. *Gutierrez G, Clark C, Brown SD, et al.*: Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 324-329
23. **Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al.*: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339: 195-199
24. *Guzman JA, Kruse JA.*: Development and validation of a technique for continuous monitoring of gastric intramucosal pH. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 694-700
25. *Gys T, Hubens A, Neels H, et al.*: Prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988; 16: 1222-1224
26. *Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al.*: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1962-1970
27. *Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al.*: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-1722
28. *Heinroth K, Kuhn C, Stache N, Witthaut U, Müller-Werdan U, Werdan K, Prondzinsky R.*: Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nicht-septischem Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom. *Intensivmed, im Druck*
29. *Hesselvik JF, Brodin B.*: Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989; 17: 179-180
30. **Heyland DK, Cook DJ, King D, et al.*: Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24: 517-524
31. *Juste RN, Panikkar K, Soni N.*: The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline. *Intensive Care Med* 1998; 24: 564-568
32. *Kainuma M, Nakashima K, Sakuma I, et al.*: Hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. *Anesthesiology* 1992; 76: 379-386
33. *Kern H, Schröder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD.*: Enoximone in contrast to dobutamine improves hepato-splanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Crit Care Med* 2000 (eingereicht)
34. *Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T.*: Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 115-116
35. *Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Gelder G, Georgieff M, Radermacher P.*: Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic Hemodynamics in septic shpck. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 775-559
36. *Knichwitz G, Brussel T.*: [Intramucosal pCO₂ measurement as gastrointestinal monitoring (see comments)] Die intramukosale pCO₂-Messung als gastrointestinales Monitoring. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 479-487

37. Knichwitz G, Kuhmann M, Brodner G, et al.: Gastric tonometry: precision and reliability are improved by a phosphate buffered solution. *Crit Care Med* 1996; 24: 512-516
38. Knichwitz G, Mertes N, Kuhmann M: Improved PCO₂ measurement in six standard blood gas analysers using a phosphate-buffered solution for gastric tonometry. *Anaesthesia* 1995; 50: 532-534
39. Knichwitz G, Rotker J, Brussel T, et al.: A new method for continuous intramucosal PCO₂ measurement in the gastrointestinal tract. *Anesth Analg* 1996; 83: 6-11
40. Krassler J, Meier-Hellmann A, Bloos F, et al.: Monitoring of the plasma disappearance rate (PDR) by indocyanine green (ICG) as a prognostic marker in critically ill patients? *Intensive Care Med* 1996; 22: 361(abstract)
41. *Kvetan V, Mustafa I, Dobb G, Tan P, Rotondi A: Resuscitation of Patients in Septic Shock - 1st Asia-Pacific Consensus Conference in Critical Care Medicine. *Intensive Care World* 1998; 15: 72-83
42. Lehmann U, Armstrong VW, Schutz E, et al.: Monoethylglycinexylidide as an early predictor of posttraumatic multiple organ failure. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 125-132
43. Leier CV: Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 86E-93E
44. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al.: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 282-287
45. Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, et al.: Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 1649-1654
46. Lherm T, Troche G, Rossignol M, et al.: Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med* 1996; 22: 213-219
47. Lund N, de Asla RJ, Cladis F, et al.: Dopexamine hydrochloride in septic shock: effects on oxygen delivery and oxygenation of gut, liver, and muscle. *J Trauma*. 1995; 38: 767-775
48. Marik PE: Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993; 104: 225-229
49. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272: 1354-1357
50. Martin C, Eon B, Saux P, et al.: Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 282-285
51. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al.: Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993; 270: 1203-1210
52. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al.: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995; 108: 1648-1654
53. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al.: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111: 180-187
54. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al.: The effects of low dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 31-37
55. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K: Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999; 27: 2166-2177
56. Meier-Hellmann A, Reinhart K: Cardiovascular support by hemodynamic subset: Sepsis; in Pinsky MR (ed): *Applied Cardiovascular Physiology*. Springer-Verlag Berl, 1997, pp 230-245
57. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, et al.: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 399-404
58. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al.: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21: 70-77
59. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al.: The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1684-1688
60. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al.: Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 1029-1034
61. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, et al.: Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function. *Lancet* 1989; 1: 640-642
62. *Parrillo JE: The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Ann Rev Med* 1989; 40: 469-485
63. *Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus statement. *Crit Care Med* 1997; 25: 910-925
64. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, et al.: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997; 86: 818-824
65. Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, Fischer G, Wachter U, Vogt J, Georgieff M: Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 242-243
66. *Roberts I: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998; 317: 235-240.
67. Ruttimann Y, Chioloro R, Jequier E, et al.: Effects of dopamine on total oxygen consumption and oxygen delivery in healthy men. *Am J Physiol* 1989; 257: E541-546
68. *Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Brit Med J* 1998; 316: 961-964
69. Schlichtig R, Bowles SA: Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO₂ in intestine during low flow. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2443-2451.
70. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ: Tissue-arterial PCO₂ difference is a better marker of ischemia than intramural pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. *J Crit Care* 1996; 11: 51-56
71. Schmidt H, Heinroth K, Werdan K: Autonomic dysfunction in critically ill patients. In: Vincent J-I (Ed.). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1999. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
72. Schmidt H, Secchi A, Wellmann R, et al.: Dopexamine maintains intestinal villus blood flow during endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 1996; 24: 1233-1237
73. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: dobutamine and dopamine effects. *Crit Care Med* 1991; 19: 672-688
74. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al.: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-1186
75. Sibbald WJ, Vincent JL: Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 394-399
76. Silverman HJ, Tuma P: Gastric tonometry in patients

with sepsis Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992; 102: 184-188

77. *Smithies M, Yee TH, Jackson L, et al.*: Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dopexamine. *Crit Care Med* 1994; 22: 789-795

78. *Stephan H, Sonntag H, Henning H, et al.*: Cardiovascular and renal haemodynamic effects of dopexamine: comparison with dopamine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 380-387

79. *Takala J, Parviainen I, Siloaho M, et al.*: Saline pCO₂ is an important source of error in the assessment of gastric intramucosal pH. *Crit Care Med* 1994; 22: 1877-1879

80. *Temmesfeld Wollbruck B, Szalay A, Mayer K, et al.*: Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: Partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1586-1592

81. *Tighe D, Moss R, Heywood G, et al.*: Goal-directed therapy with dopexamine, dobutamine, and volume expansion: effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1997-2007

82. *Tonnessen TI*: Biological basis for PCO₂ as a detector of ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 659-669

83. *Tuchschnidt J, Fried J, Astiz M, et al.*: Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102: 216-220

84. *Tuchschnidt J, Fried J, Swinney R, et al.*: Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17: 719-723

85. *Uusaro A, Ruokonen E, Takala J*: Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Res* 1995a; 30: 106-112

86. *Uusaro A, Ruokonen E, Takala J*: Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995b; 74: 149-154

87. *Van den Berghe G, de Zegher F*: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1580-1590

88. *Velanovich V*: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation. a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989; 105: 65-71

89. *Vincent JL, Van der Linden P, Domb M, et al.*: Dopamine compared with dobutamine in experimental septic shock: relevance to fluid administration. *Anesth Analg* 1987; 66: 565-571

90. *von Spiegel T, Wietasch G, Bursch J, et al.*: [Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?] HZV-Bestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution. Eine Alternative zum Pulmonalkatheter? *Anaesthesist* 1996; 45: 1045-1050.

*Zum vertiefenden Literaturstudium besonders empfohlen.

Key-words:

**Septicemia;
Monitoring, physiologic;
Hemodynamics;
Vasoconstrictor agents.**

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. A. Meier-Hellmann
Klinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstrasse 18
D-07743 Jena.

Anästhesie-Ausweis der DGAI

Der Anästhesie-Ausweis der DGAI ist zum Preis von DM 0,80 zzgl. MwSt. für DGAI-Mitglieder (DM 1,- zzgl. MwSt. für Nicht-Mitglieder) mit nachstehendem Bestellschein ab sofort erhältlich über **Aktiv Druck & Verlag GmbH, An der Lohwiese 36, D-97500 Ebelsbach. Fax: 09522 / 94 35 67.**





**Europäische Vereinigung der
Fachärzte (UEMS)**
**Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie
und Intensivmedizin (DGAI)**

Anästhesie-Ausweis

**Union Européenne des Médecins
Spécialistes (UEMS)**

**German Society of Anaesthesiology
and Intensive Care Medicine (DGAI)**

Anaesthesia Problem Card

DGAI Geschäftsstelle:
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg

Tel.: + 49 (0)9 11 93 37 80
Fax: + 49 (0)9 11 393 81 95
e-mail: dgai@dgai-ev.de

Bestellschein

Hiermit bestelle ich _____ Stück des Anästhesie-Ausweises der DGAI.

Die Schutzgebühr inkl. Porto in Höhe von DM _____ liegt als Verrechnungsscheck bei.

DGAI-Mitglied ja nein

Name: _____

Anschrift: _____

Datum, Unterschrift

Preisliste - Konditionen

Stückpreis: DM 0,80 zzgl. MwSt. (DM 1,- für Nicht-Mitglieder)
Mindestauftragswert: 40 Exemplare (DM 32,- zzgl. MwSt.)
Ab einer Abnahme von 100 Stück wird ein Preisnachlaß von 10 % gewährt.
Die Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten.

4.4 Neue therapeutische Ansätze

New therapeutic approaches

4.4.1 NOS-Inhibitoren

- 4.4.1.1 Non-selektive NOS-Inhibitoren
- 4.4.1.2 Selektive NOS-Inhibitoren
- 4.4.1.3 NOS-Inhibitoren in der Sepsis
- Literatur

4.4.2 N-Acetylcystein

- 4.4.2.1 Präklinische Studien
- 4.4.2.2 Klinische Studien
 - 4.4.2.2.1 Pro N-Acetylcystein
 - 4.4.2.2.2 Contra N-Acetylcystein
- 4.4.2.3 Klinische Zulassung und weitere Indikationen
- Literatur

4.4.3 Prostazyklin

- 4.4.3.1 Pharmakologie
 - 4.4.3.1.1 Synthese und Metabolismus
 - 4.4.3.1.2 Physiologische Effekte
- 4.4.3.2 Therapeutische Anwendung
 - 4.4.3.2.1 Intravenöse Anwendung
 - 4.4.3.2.2 Extrakorporale Zirkulation
 - 4.4.3.2.3 Aerosol
- 4.4.3.3 Prostazyklin in der Intensivtherapie
- Literatur

4.4.4 Substitutionstherapie mit Hydrocortison

- 4.4.4.1 Rationale für Hydrocortison bei septischem Schock
 - 4.4.4.1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
 - 4.4.4.1.2 Zytoplasmatische Glucokortikoidrezeptoren
- 4.4.4.2 Effekte der Substitutionstherapie mit Hydrocortison
 - 4.4.4.2.1 Immunantwort
 - 4.4.4.2.2 Hämodynamik
- 4.4.4.3 Praktische Durchführung
- Literatur

4.4.5 Tabellen

4.4.1 NOS-Inhibitoren

Nitric oxide synthase inhibitors

Seit 1990 gibt es ein zunehmendes Interesse an der pathophysiologischen Bedeutung von NO beim septischen Schock. Eine vermehrte Bildung von endogenem NO wird für die Hypotension und vaskuläre Hyporeaktivität verantwortlich gemacht, die durch Endotoxin verursacht wird. Die vermehrte Produktion von NO beim Herz-/Kreislaufversagen wird durch eine frühe, transiente Aktivierung von eNOS sowie eine verzögerte Induktion von iNOS bedingt. Diese Induktion von eNOS resultiert in der Bildung nanomolarer Mengen von NO in Makrophagen, im Gefäßmuskel (Hypotension, vaskuläre Hyporeaktivität; Maldistribution des regionalen Blutflusses) und in parenchymalen Zellen.

4.4.1.1 Non-selektive NOS-Inhibitoren

In niedrigen Konzentrationen ist L-N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) ein relativ selektiver Hemmer der iNOS-Aktivität, während höhere Konzentrationen alle Isoformen der NO-Synthetase kompetitiv hemmen. Die Entdeckung des NOS-Inhibitors N^G-Nitro-L-Arginin (L-NA) und seines Methylesters (L-NAME), die im Gegensatz zu L-NMMA anfänglich vielen Wissenschaftlern zur Verfügung standen, initiierte zahlreiche Studien, welche die Rolle von NO beim Schock untersuchten. Da L-NAME ein potenterer Hemmer der eNOS-Aktivität ist, zeigten viele dieser Studien deutliche Nebenwirkungen, die auf eine Hemmung der eNOS-Aktivität zurückzuführen sind. Zu diesen Nebenwirkungen gehören eine exzessive Vasokonstriktion mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens, eine pulmonale Hypertension sowie eine vermehrte Endotheladhäsion von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten. Obwohl eine ganze Reihe von präklinischen Studien günstige hämodynamische Effekte von L-NMMA bei verschiedenen Sepsismodellen dokumentieren (Abschwächung der Hypotension und der vaskulären Hyporeaktivität auf Katecholamine), werden die Effekte beim MODS kontrovers diskutiert. Es gibt Hinweise, daß niedrige Dosen (1-3 mg/kg/h) von L-NMMA den Schweregrad des MODS und die damit verbundene Letalität reduzieren, während hohe Dosen (20 mg/kg/h) den Schweregrad des MODS und die Letalität erhöhen (2).

4.4.1.2 Selektive NOS-Inhibitoren

Seit 1992 sind eine ganze Reihe von Substanzen bekannt, die die iNOS-Aktivität potenter als die eNOS-Aktivität hemmen. Alle diese Substanzen, wie z.B. Aminoguanidin oder Aminoäthylisothioharnstoff, schwächen sowohl die Hypotension als auch die vaskuläre Hyporeaktivität auf Katecholamine in verschiedenen Sepsismodellen ab. Die Frage, ob eine selektive Hemmung der iNOS-Aktivität auch den Schweregrad des MODS bei schwerer Sepsis verringert, wird noch immer kontrovers beantwortet. Obwohl einige der selektiven NOS-Hemmer, wie z.B. Aminoguanidin und Aminoäthylisothioharnstoff, das Ausmaß des MODS verringern, sind diese Effekte schwer zu interpretieren, weil beide Substanzen viele nicht spezifische Effekte aufweisen. So ist z.B. Aminoäthylisothioharnstoff ein relativ potenter Radikalfänger und daher in der Lage, Strahlenschäden (in Abwesenheit von iNOS-Induktion) zu verhindern. Selektive Hemmer der iNOS-Aktivität wie 1400W oder L-NIL haben keinen Einfluß auf den Schweregrad des MODS (Niere, Leber, Pankreas) im Endotoxinschock der Ratte. Das Ausmaß des Leberschadens, der durch Endotoxin in

iNOS "knock out" Mäusen verursacht wird, unterscheidet sich nicht von dem im Wildtyp. Die endgültige Rolle der iNOS-Hemmung beim MODS wird zur Zeit in weiteren Studien geprüft (2).

4.4.1.3 NOS-Inhibitoren in der Sepsis

Obwohl zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen vorliegen, gibt es nur sehr wenige klinische Studien zur Biosynthese und Bedeutung von NO bei Patienten mit septischem Schock.

Einige klinische Untersuchungen beim septischen Schock belegen eine vermehrte Biosynthese von NO. Im Gegensatz zu Tierversuchen (primär bei Nagern) ist der Anstieg der Plasmaspiegel von Nitrit/Nitrat bei Patienten im septischen Schock um den Faktor 10 niedriger.

Frühe Kasuistiken berichteten über günstige hämodynamische Effekte von L-NMMA bei Patienten mit therapierefraktärem septischen Schock (3). Durch diese Fallberichte inspiriert, wurde eine Phase I Studie (offene, multizentrische Dosisfindungsstudie: 1, 2,5, 5, 10 bzw. 20 mg/kg max. 8 Std.) mit L-NMMA bei 32 Patienten mit septischem Schock initiiert. In dieser Studie wurde der arterielle Mitteldruck angehoben und der Bedarf an Vasopressoren erniedrigt. Der Herzindex fiel nicht unter den Normbereich, und die linksventrikuläre Funktion blieb erhalten. Im weiteren Verlauf erhöhte L-NMMA die Sauerstoffextraktion, während der pulmonale Shunt nicht verändert wurde. In einer anschließenden Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Wirkung von L-NMMA auf das Schockgeschehen (Endpunkt: arterieller Mitteldruck ohne Vasopressortherapie > 70 mmHg) bei 312 septischen Patienten untersucht. Der Schweregrad des Krankheitsbildes, der mittels SAPS II gemessen wurde, war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Infusion des NOS-Inhibitors führte zu einer Zunahme des MAP und des SVR sowie einer Abnahme des CO. L-NMMA hatte keinen Effekt auf den LVSWI und damit auf die myokardiale Kontraktilität. Die Thrombozytopenie oder die renale Dysfunktion ließen sich durch L-NMMA nicht beein-

flussen. Während sich 41% der mit L-NMMA behandelten Patienten vom Schock erholten, gelang dies nur bei 21% der Placebo-behandelten Patienten (3).

Im Juni 1997 wurde eine Phase-III-Studie mit 546C88 (Targitin, L-NMMA) mit dem Endpunkt Letalität begonnen, bei der 798 Patienten eingeschlossen wurden. Nach einer Interimsanalyse, die die Ergebnisse von 522 Patienten evaluierte, von denen 309 mit L-NMMA behandelt wurden, wurde diese Studie auf Empfehlung des "Safety Committee" abgebrochen (1).

Zusammenfassend läßt sich nach dem jetzigen Stand der Literatur feststellen, daß nicht selektive NOS-Inhibitoren die Letalität bei Patienten mit septischem Schock nicht senken konnten. Selektive NOS-Inhibitoren befinden sich in der präklinischen Prüfung.

4.4.1.4 Literatur

1. SCRIIP, World Pharmaceutical News, 1998; 2330: 21
2. *Thiemermann C*: The use of selective inhibitors of inducible nitric oxide synthase in septic shock. *Sepsis* 1998; 1: 123-129.
3. *Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P*: Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 34-39.
4. *Watson D, Donaldson J, Grover R, Mottola D, Guntipalli K, Vincent JL*: The cardiopulmonary effects of 546C88 in humans with septic shock. *Int Care Med* 1995; 21: 117.

Key-words:

**Shock, septic;
Nitric oxide;
Enzyme inhibitors.**

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. *C. Thiemermann*
The William Harvey Research Institute
Charterhouse Square
GB-London EC1M 6 BQ.

4.4.2 N-Acetylcystein

N-acetylcysteine

Sauerstoffradikale entstehen in hohen Konzentrationen während verschiedener Schockformen, u.a. dem septischen (5, 12) und dem kardiogenen Schock (7, 31). Freie Radikale können zur endothelialen Dysfunktion beitragen (14). N-Acetylcystein (NAC) hat antioxidative Eigenschaften und kann als Sulfhydrylgruppen-Donator zur Regeneration von Glutathion und NO beitragen (19, 33, 36). NAC kann die Produktion von Superoxidanionen durch eine direkte Wirkung auf die NADPH-Oxidase neutrophiler Granulozyten hemmen (33). Die Wirkung von

NAC ist aber nicht nur in der Absorption freier Radikale zu betrachten. Neuere Daten implizieren, daß der antioxidative Effekt durch die Induktion eines Proteins vermittelt wird, das die Kaskade einen Schritt vor der Aktivierung des nukleären Faktors kappa-B (NF-kB) moduliert (9). Reduziertes Glutathion ist für verschiedene Enzyme wichtig, z. B. für Glutathionperoxidasen, als ein Substrat, welches Radikale oder Transferasen reduziert (33). Allerdings konnte in einer weiteren Arbeit gezeigt werden, daß die inhibitorischen Eigenschaften von NAC nach Lipo-

polysaccharidapplikation unabhängig von der Rolle von NAC als Substrat der Glutathionsynthese waren (26). NAC kann durch die Regeneration von NO mittels Inaktivierung freier Sauerstoffradikale den Endothelschaden reduzieren (33). Abhängig vom NO-Gehalt können damit aber Vorteile wie Nachteile für das Individuum verbunden sein (38).

4.4.2.1 Präklinische Studien

Obwohl NAC selbst keine positiv inotropen Eigenschaften hat (16), konnte NAC die myokardiale Kontraktilität sowohl in einem Ischämie- als auch Endotoxinmodell verbessern (8, 29, 39). Regional ergeben sich im Hepatiko-Splanchnikus-Gebiet Hinweise auf eine Verbesserung der regionalen Perfusion und Funktion durch NAC (9, 10, 20, 25). Allerdings kann NAC in hohen Konzentrationen auch zytotoxische Effekte aufweisen (2, 33). Ein dosisabhängiger Effekt von NAC in bezug auf die Letalität von Endotoxin-behandelten Ratten konnte in einer kürzlich publizierten Untersuchung (35) gefunden werden. Dabei wurden drei verschiedene Dosierungen von NAC - beginnend 24 Stunden vor der Lipopolysaccharidgabe - angewandt: 275 vs. 550 vs. 950 mg/kg/48 h. Bei der niedrigen Dosierung war die Letalität mit 17% im Vergleich zur mittleren und hohen Dosierung mit einer Letalität von 37% bzw. 68% deutlich erniedrigt. Die Letalität in der Placebo-behandelten Gruppe betrug 47%, d.h. nur die mit der niedrigen NAC-Dosierung behandelten Tiere hatten eine höhere Überlebensrate im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (35).

4.4.2.2 Klinische Studien

Die relevanten Ergebnisse sind in den Tabellen 4.4.5 zusammengefaßt.

4.4.2.2.1 Pro N-Acetylcystein

In klinischen Untersuchungen zeigte NAC bei kritisch kranken Patienten in der Frühphase einer Sepsis (34) und beim akuten Leberversagen (6, 15) vorteilhafte Wirkungen: Der systemische Sauerstofftransport (6, 15, 34) und in einigen Untersuchungen auch der Sauerstoffverbrauch (6, 34) stiegen unter NAC an. NAC verbesserte neben dem globalen Sauerstoffverbrauch auch die Sauerstoffextraktion bei Patienten mit einem akuten Leberversagen (15). Bei Patienten im septischen Schock zeigte sich nach NAC bei der Hälfte der Patienten ebenfalls ein signifikanter Anstieg des globalen Sauerstoffangebots und -verbrauchs (34). Diese sogenannten NAC-Responder hatten im Vergleich zu den Non-Respondern eine deutlich erhöhte Überlebensrate von 69% vs. 19% (34). Allerdings gab es keine charakteristischen Kriterien, mit Hilfe derer zu entscheiden gewesen wäre, welche septischen Patienten Responder sein würden (34). Der Anstieg des Sauerstofftransports war in den drei angegebenen Studien (6, 15, 34) mit einem Anstieg des

Herzzeitvolumens, des Schlagvolumens und der linksventrikulären Schlagarbeit sowie einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes nach NAC assoziiert. Andererseits konnte in zwei weiteren Untersuchungen bei Patienten in der Frühphase des septischen Schocks keine Veränderung bzw. eine Abnahme des Herzzeitvolumens und der linksventrikulären Schlagarbeit nach NAC beobachtet werden (28, 32). Die differenten Ergebnisse im Hinblick auf septische Patienten könnten durch methodische Unterschiede (Alter, unterschiedliche Volumen- und Katecholamintherapie, unterschiedliche Laktatwerte in den Ausgangsmessungen) begründet sein (28, 34).

Im ARDS wirkte NAC als Antikoagulans und konnte die pulmonale Fibrinaufnahme reduzieren (18). Der Oxygenierungsindex ließ sich bei diesen Patienten jedoch nicht verbessern (18). In einer neueren Untersuchung konnte bei Patienten im frühen septischen Schock eine Verbesserung der pulmonalen Compliance und des Oxygenierungsindex nach NAC gezeigt werden (32). Durch die Reduktion proinflammatorischer Cytokine könnte NAC auch den Gewebeschaden bei septischen Patienten mit einem ARDS limitieren (13, 17, 18, 22, 32). Die Endotoxin-induzierte neutrophile Alveolitis konnte signifikant vermindert werden (22), und in den radiologischen Kontrollen waren die pulmonalen Ödeme schneller rückläufig (3).

Regional ergeben sich unter NAC-Therapie Hinweise auf eine verbesserte Gewebepfusion und -oxygenierung. Die Applikation von NAC (90 Min) war bei den septischen NAC-Respondern mit einem erhöhten intramukosalen Magen-pH und einer Abnahme des venoarteriellen Kohlendioxidgradienten verbunden [34], die beide indirekte Indikatoren einer verbesserten Gewebeoxygenierung sein können (4). Die Verbesserung des Blutflusses im Hepatiko-Splanchnikus-Gebiet war in einer neueren Untersuchung bei septischen Patienten nach NAC-Applikation (90 Min) signifikant (30). Der Anstieg beruhte allerdings auf einem Anstieg des Herzminutenvolumens, der relative Blutfluß, d.h. der Anteil des Blutflusses im Hepatiko-Splanchnikus-Gebiet in Relation zum gesamten Herzminutenvolumen, blieb unverändert. In einer Untersuchung von *Devlin et al.* (6) konnte gezeigt werden, daß die Indocyaningrün-Clearance nach der Applikation von NAC (60 Min) bei Patienten mit einer akuten hepatischen Dysfunktion zunahm. Die Verbesserung der Indocyanin-Clearance könnte auf einer Zunahme des Leberblutflusses und auf einer verbesserten Leberfunktion beruhen (27). In einer neueren Untersuchung bei Patienten im septischen Schock konnte neben dem Effekt auf die Leberperfusion eine verbesserte Leberfunktion gefunden werden (30), wobei letztere anhand des Lidocainmetabolismus durch eine Zunahme von Monoethylglycinexylid (MEGX) verifiziert wurde (4).

Zusammenfassend läßt sich pro NAC nach dem Stand der jetzigen Literatur feststellen, daß NAC den mikrovaskulären und nutritiven Blutfluß verbessern kann.

Klinische Erfahrungen liegen aber nur bei Patienten mit einem akuten Leberversagen, septischen Patienten und Patienten mit einem ARDS vor.

4.4.2.2.2 Contra N-Acetylcystein

Bei langzeitbeatmeten Patienten wurde nach 5tägiger Gabe von 3 g NAC / d keine Veränderung der pulmonalen, Leber- und Nieren-Funktion beobachtet (21). Ebenso wenig fanden sich signifikante Veränderungen der Glutathionspiegel im Plasma und der bronchoalveolären Lavage (21). In einer neueren Untersuchung bei kritisch kranken Patienten konnte während einer 3- bis 5tägigen Applikation von NAC keine Veränderung der totalen antioxidativen Serumkapazität und des Mikroalbumin-Kreatinin-Verhältnisses im Urin festgestellt werden. Allerdings war das Patientengut in dieser Studie ebenfalls sehr inhomogen (alle beatmeten Patienten, die einen modifizierten Multiorgandysfunktions-Score ≥ 2 aufwiesen), wodurch sich bestimmte Effekte möglicherweise auch nicht mehr nachweisen ließen (23). Bei Patienten im septischen Schock zeigte sich ebenfalls kein Unterschied in der antioxidativen Kapazität zwischen der antioxidativ behandelten Gruppe (NAC, Ascorbinsäure, α -Tocopherol) und der Placebogruppe (11). Die Nitritkonzentration war in der antioxidativ behandelten Gruppe erhöht (11). Erhöhte Nitritwerte in der Initialphase der Sepsis können durchaus deleteriäre Effekte haben (33, 38); in der letzteren Untersuchung war dies aber mit einem höheren Herzzeitvolumen und einem niedrigeren systemischen Widerstand assoziiert, wobei der mittlere arterielle Druck und die Vasokonstriktorentherapie unbeeinflusst blieben. Das Patientengut war im Hinblick auf postoperative und internistische Patienten mit Sepsis allerdings auch in dieser Studie zu heterogen. Eine in vitro Studie konnte an menschlichen neutrophilen Granulocyten zeigen, daß NAC zusammen mit Natriumnitroprussid die intrazellulären cGMP-Spiegel ansteigen ließ und zusammen mit Lipopolysaccharid zu einem Anstieg der TNF α -Produktion führte, die durch IFN γ verstärkt wurde (37).

Zusammenfassend läßt sich contra NAC nach dem Stand der jetzigen Literatur feststellen, daß die optimale Dosierung für einen protektiven und einen zumindest theoretisch nicht auszuschließenden schädigenden Effekt von NAC bisher nicht geklärt ist, die prophylaktische oder therapeutische Behandlung in ihrem jeweiligen Zeitverlauf nicht geklärt ist und bisher nach unserer Kenntnis keine ausreichenden klinischen Untersuchungen vorliegen.

4.4.2.3 Klinische Zulassung und weitere Indikationen

Für die Behandlung als Antidot bei Paracetamol-intoxikation und beim Paracetamol-induzierten Leberversagen ist NAC zugelassen (15). Die Behandlung ist in Tabelle 1 dargestellt. Weitere

Tabelle 1: Behandlung mit NAC (1, 15)

Dauer der Behandlung	20 Std.
Dosierung	Bolus 150 mg/kg i.v. über 15 min 50 mg/kg i.v. über 4 Std. 100 mg/kg i.v. über 16 Std.
Nebenwirkung	Anaphylaktoide Reaktionen (Flush, Urticaria, Angioödem, Hypotension, Bronchospasmus) Inzidenz: 1:3000 [1:30000 lebensbedrohlich] Therapie: Stop der Infusion Bei nicht lebensbedrohlichen Symptomen ggf. eine Stunde später unter entsprechender Therapie (Diphenhydramin, evtl. Salbutamol) bei Fehlen jeglicher Symptomatik Fortsetzung möglich

Indikationen für eine Behandlung mit NAC sind im Augenblick als rein klinisch-experimentell zu betrachten, da noch keine ausreichende Erfahrung in der Klassifikation der Patienten vorliegen, die von einer Behandlung profitieren würden.

Literatur

1. Bailey B, McGuigan MA: Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 710-715
2. Bernard GR, Lucht WD, Niedermeyer ME et al.: Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J Clin Invest* 1984; 73: 1772-1784
3. Brigham KL: Oxygen radicals - an important mediator of sepsis and septic shock. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 1004-1008
4. Brinkman A, Calzia E, Träger K, Radermacher P: Monitoring the hepato-splanchnic-region in the critically ill patient. Measurement techniques and clinical relevance. *Intensive Care Med* 1998; 24: 542-556
5. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB: Inactivation of endothelium derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-18
6. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon JA, Williams R.: N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1997; 25: 236-242
7. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, Gaia G, Bachetti T, Cargnoni A, Ceconi C, Curello S, Visioli O: Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 suppl B: B2-11
8. Forman MB, Puett DW, Cates CU et al.: Glutathione redox pathway and reperfusion injury: effect of N-acetylcysteine on infarct size and ventricular function. *Circulation* 1988; 78: 202-213
9. Fox ES, Brower JS, Bellezo JM, Leingang KA: N-acetylcysteine and α -tocopherol reverse the inflammatory response in activated rat Kupffer cells. *J Immunol* 1997; 158: 5418-5423
10. Fukuzawa K, Emre S, Senyuz O, Acarli K, Schwartz ME, Miller CM: N-acetylcysteine ameliorates reperfusion injury after warm ischemia. *Transplantation* 1995; 59: 6-9

11. Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR: The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. *Free Radical Biol Med* 1997; 23: 768-774
12. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR: Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995; 23: 646-651
13. Groeneveld AB, Raijmakers PG, Hack CE et al.: Interleukin 8-related neutrophil elastase and the severity of the adult respiratory distress syndrome. *Cytokine* 1995; 7: 746-752
14. Gupta MP, Steinberg HO, Hart CM: H2O2 causes endothelial barrier dysfunction without disrupting the arginine-nitric oxide pathway. *Am J Physiol* 1998; 274: L508-L516
15. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES et al.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *New Engl J Med* 1991; 324: 1852-1856
16. Horowitz JD, Antman EM, Lorell BH et al: Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation* 1983; 68: 1247-1253 (118)
17. Hultén LM, Lindmark H, Scherstén H, Wiklund O, Nilsson FN, Riise GC: Butylated hydroxytoluene and N-acetylcysteine attenuates tumor necrosis factor- α (TNF- α) secretion and TNF- α mRNA expression in alveolar macrophages from human lung transplant recipients in vitro. *Transplantation* 1998; 66: 364-369
18. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P et al: Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992; 20: 918-923
19. Kobayashi T, Robinson MK, Robinson V, DeRosa E, Wilmore DW, Jacobs DO: Glutathione depletion alters hepatocellular high-energy phosphate metabolism. *J Surg Res* 1993; 53: 189-195
20. Koepfel TA, Lehmann TG, Thies JC, Gehrcke R, Gebhard MM, Herfarth C, Otto G, Post S: Impact of N-acetylcysteine on the hepatic microcirculation after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1397-1402
21. Konrad F, Scheonberg MH, Wiedmann H, Kilian J, Georgieff M: The application of N-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anaesthesist* 1995; 44: 651-658
22. Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA: Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24: 1448-1454
23. Molnar Z, MacKinnon KL, Shearer E, Lowe D, Watson ID: The effect of N-acetylcysteine on total-serum anti-oxidant potential and urinary albumin excretion in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998; 24: 230-235
24. Molnar Z, Shearer E, Lowe D: N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1999; 27: 1100-1104
25. Nakano H, Nagasaki H, Brama A, Boudjema K, Jaeck D, Kumada K, Tatsuno M, Baek Y, Kitamura N, Suzuki T, Yamaguchi M: The effects of N-acetylcysteine and anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody against ischemia-reperfusion injury of the rat steatotic liver produced by a choline-methionine deficient diet. *Hepatology* 1997; 26: 670-678
26. Neuschwander-Tetri BA, Bellezzo JM, Britton RS, Bacon BR, Fox ES: Thiol regulation of endotoxin-induced tumor necrosis factor- α release from isolated rat Kupffer cells. *Biochem J* 1996; 320: 1005
27. Ott P: Effects of N-acetylcysteine on hepatic blood flow and function. *Crit Care Med* 1998; 26: 415 (Letter)
28. Peake SL, Moran JL, Leppard PI: N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996; 24: 1302-1310
29. Peristeris P, Clark BD, Gatti S, Faggioni R, Mantovani A, Mengozzi M, Orencole SF, Sironi M, Ghezzi P: N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol* 1992; 140: 390-399
30. Rank N, Michel C, Härtel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies C: N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients. *Crit Care Med*; im Druck
31. Riesenberger K, Levy R, Katz A, Galkop S, Schlaeffer F: Neutrophil superoxide release and interleukin 8 in acute myocardial infarction: distinction between complicated and uncomplicated states. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 398-404
32. Spapen H, Zhang H, Demanet C, Vlemingckx W, Vincent JL, Huyghens L: Does N-acetylcysteine influence cytokine response during early septic shock? *Chest* 1998; 113: 1616-1624
33. Spies C, Reinhart K: N-acetylcysteine in sepsis. In Reinhart K, Eyrich K, Sprung C (Hrsg.): *Sepsis. Current Perspectives in Pathophysiology and Therapy*. Springer, Berlin, Heidelberg 1994; pp: 425-442
34. Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, Schaffartzik W: Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1738-1746
35. Sprong RC, Winkelhuyzen-Janssen AML, Aarsman CJM, van Oirschot JFLM, van der Bruggen T, van Asbeck BS: Low-dose N-acetylcysteine protects rats against endotoxin-mediated oxidative stress, but high-dose increases mortality. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1283-1293
36. Usal A, Acarturk E, Yuregir, GT, Unlukurt I, Demirci C, Kurt HI, Birand A: Decreased glutathione levels in acute myocardial infarction; *Jpn Heart J* 1996; 37: 177-182; 8, 19-22
37. van Dervort AL, Yan L, Madara PJ, Cobb JP, Wesley RA, Corriveau CC, Tropea MM, Danner RL: Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF- α production by human neutrophils. *J Immunol* 1994; 152: 4102-4109
38. Wolkow PP: Involvement and dual effects of nitric oxide in septic shock. *Inflamm Res* 1998; 47: 152-166
39. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabed M, Buurman WA, Vincent JL: Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. *Am J Physiol* 1994; 266: H1746-H1754.

Key-words:
Shock, septic;
Nitric oxide;
Enzyme inhibitors.

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. C. Spies
Universitätsklinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
Humboldt-Universität zu Berlin
Schumannstrasse 20/21
D-10117 Berlin.

4.4.3 Prostazyklin *Prostacyclin*

Prostazyklin (Epoprostenol, PGI₂) gehört als Eikosanoid zu den ubiquitär im menschlichen Organismus vorkommenden vasoaktiven Substanzen und spielt als lokaler Mediator eine große Rolle in der Regulation der regionalen Makro- und Mikrozirkulation und des Stoffwechsels. Aufgrund dieser Eigenschaften ist der Einsatz von PGI₂ in der Intensivmedizin Gegenstand zum Teil kontroverser Diskussionen.

4.4.3.1 Pharmakologie

4.4.3.1.1 Synthese und Metabolismus

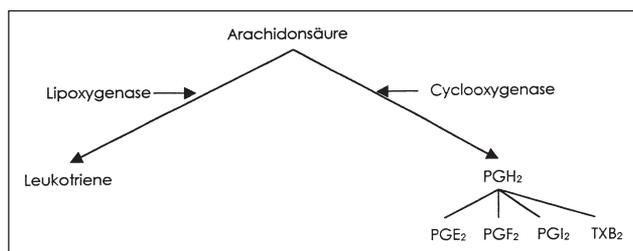


Abbildung 1: Synthese von Prostazyklin aus Arachidonsäure im Cyclooxygenaseweg.

Prostazyklin (PGI₂) ist ein Endoperoxid-Derivat der Archidonsäure aus dem Zyklooxygenase-Weg. Die Synthese findet vornehmlich in Endothelzellen, aber auch im Niereninterstitium, im Magenschleimhautepithel und in Leukozyten statt. PGI₂ ist chemisch instabil – bei physiologischem pH beträgt die Halbwertszeit in der Zirkulation 2–3 Minuten - und hydrolysiert spontan zum stabilen und inaktiven Metaboliten 6-Keto-Prostaglandin F_{1d}. Im Gegensatz zu anderen Prostaglandinen, insbesondere Prostaglandin E₁, wird PGI₂ in der pulmonalen Zirkulation weder produziert noch verstoffwechselt, so daß die arteriellen und gemischt-venösen Plasmaspiegel normalerweise nahezu identisch sind. Die Wirkung von PGI₂ erfolgt durch Bindung an einen spezifischen Zellmembran-Rezeptor mit konsekutiver Aktivierung der Adenylzyklase und erhöhten intrazellulären cAMP-Konzentrationen (20).

4.4.3.1.2 Physiologische Effekte

Stickstoffmonoxid und PGI₂ sind die potentesten endogenen Vasodilatoren, deren gefäßerweiternde Wirkung dosisabhängig sowohl im arteriellen als auch venösen und kapillären Strombett zum Tragen kommt. Die Vasodilatation zusammen mit der Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Adhärenz der Leukozyten an das Endothel werden als Hauptursachen für die Verbesserung der Mikrozirkulation betrachtet (2). Im Gastrointestinaltrakt kommen neben den vasodilatatorischen Effekten zytoprotektive Eigenschaften hinzu (6). Verschiedene Mechanismen sind für diese Schutzwirkung verantwortlich:

die durch die Vasodilatation verbesserte Schleimhautdurchblutung, die Hemmung der Säuresekretion im Magen, die Stimulation der Schleimsekretion und vermehrte Bereitstellung alkalischer Valenzen, die Stabilisierung von Gewebslysosomen sowie die Hemmung proinflammatorischer Zytokine. Tatsächlich konnte die zytoprotektive Wirkung von PGI₂ in verschiedenen Ischämie-Reperfusionsexperimenten bzw. Modellen eines septischen Schocks gezeigt werden (20).

Schließlich kommt PGI₂ eine besondere Rolle in der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion zu, wobei eine Erhöhung des renalen Blutflusses bzw. der glomerulären Filtrationsrate, die Steigerung von Natrium- und Wasserdiurese sowie eine Stimulierung der Erythropoetin-Sekretion zu nennen sind. Insbesondere in Situationen verstärkter Vasokonstriktion, wie z. B. bei intravasalem Volumenmangel, kommt es zu einer verstärkten lokalen PGI₂-Synthese. Dennoch wurden keine Veränderungen der Nierenfunktionsparameter bei Patienten beobachtet, bei denen - bei Operationen an der Aorta mit infrarenaler Abklemmung - die Zyklooxygenase perioperativ gehemmt worden war, wenn zuvor eine adäquate Volumentherapie durchgeführt worden war (5).

4.4.3.2 Therapeutische Anwendung

4.4.3.2.1 Intravenöse Anwendung

Bei Patienten mit Sepsis, septischem Schock und / oder ARDS führt die Infusion von PGI₂ nahezu regelhaft zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens auf Grund einer verbesserten rechtsventrikulären Funktion, des systemischen Sauerstofftransports sowie im allgemeinen auch der Gesamtkörpersauerstoffaufnahme (1, 2). Dieser makrozirkulatorische Effekt wird durch die verbesserte Druck-Volumen-Beziehung, also die Compliance des linken Ventrikels, bei der Gabe von PGI₂ bei Patienten nach koronar-chirurgischen Eingriffen unterstützt (13). Besonders beachtenswert ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß PGI₂ auch einen deutlichen vasodilatatorischen Effekt in der Mikrozirkulation hat, was sich durch Laser-Doppler-Flußmessungen im Kapillarbett der Haut und nach kardiochirurgischen Eingriffen nachweisen ließ (16, 17).

Besondere Bedeutung kommt den Effekten von PGI₂ bezüglich der regionalen Zirkulation, speziell im Splanchnikusgebiet, zu. PGI₂ erhöhte bei freiwilligen Versuchspersonen die Leberdurchblutungsrate in einem den Effekt auf das Herzminutenvolumen deutlich übersteigenden Ausmaß (9). Nach Leberresektionen bzw. -transplantationen konnte ebenfalls eine verbesserte Durchblutung mit erhöhter lebervenöser Sauerstoffsättigung nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang der besondere Effekt bei primärer Transplantatdysfunktion, bei der die intravenöse Gabe von PGI₂ einen Funktionsausfall

des transplantierten Organs verhindern konnte (3). Neben der dopplersonographisch gesicherten Verbesserung des Blutflusses werden hier die antiaggregatorischen Effekte auf die Thrombozyten sowie die zytoprotektiven Eigenschaften auf die Leberparenchymzellen als Ursachen diskutiert. Bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock gehen die Effekte von PGI₂ offensichtlich über die rein hämodynamischen Wirkungen hinaus: Es konnten sowohl Verbesserungen der hepatischen Sauerstoff-Bilanz als auch des tonometrisch gemessenen Magenmukosa-pH erreicht werden, nachdem eine konventionelle Therapie mit Volumenexpansion und Katecholaminen nicht erfolgreich war (18, 19).

Allerdings liegen bislang keine randomisierten und Placebo-kontrollierten Untersuchungen bezüglich der Effekte von PGI₂ vor. Eine verringerte Morbidität und Letalität konnte bisher nicht dokumentiert werden. Schließlich dürfen die Nebenwirkungen von PGI₂, nämlich arterielle Hypotension und Verschlechterung der arteriellen Oxygenierung auf Grund einer Hemmung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion, die eine deutliche Limitierung des Einsatzes von PGI₂ darstellen, nicht außer acht gelassen werden.

Dosierung:

Zur intravenösen Applikation steht natives PGI₂ (Epoprostenol) als Natriumsalz zur Verfügung, das in einem Glyzinpuffer mit einem pH zwischen 10 und 11 gelöst wird. Die kurze Halbwertszeit erlaubt eine gute Steuerbarkeit, die mögliche Inaktivierung durch Pharmakapräparationen mit saurem pH erfordert jedoch einen separaten (zentralvenösen) Zugang. Alternativ steht das stabile Analogon Iloprost zur Verfügung, das im Gegensatz zu Epoprostenol in Deutschland zugelassen ist (14). Ein Vergleich der pharmakodynamischen Eigenschaften von Epoprostenol und Iloprost für Patienten auf der Intensivstation ist nach aktueller Datenlage nur bedingt möglich, es bestehen jedoch Hinweise darauf, daß die systemischen Nebenwirkungen von Iloprost (10) im Sinne eines Blutdruckabfalls geringer ausgeprägt sind. Das Dosierungsspektrum für PGI₂ reicht von 2–5(–10) ng/kg/min zur Antikoagulation, von 5–35 ng/kg/min zum Erreichen der systemischen hämodynamischen Effekte und bis zu 40–50 ng/kg/min zur Behandlung einer ausgeprägten pulmonalen Hypertension (20). Für Iloprost liegt dieser Bereich um etwa die Hälfte niedriger.

4.4.3.2.2 Extrakorporale Zirkulation

Aufgrund seiner antiaggregatorischen Eigenschaften kommt PGI₂ eine spezielle Rolle bei extrakorporalen Eliminationsverfahren zu (Hämodialyse, kontinuierliche Hämofiltration und -diafiltration sowie in deutlich geringerem Maße für die extrakorporale Zirkulation an der Herz-Lungen-Maschine). Beim Einsatz im Rahmen der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren konnte eine verlängerte Lebensdauer der Hämofilter bei einer Kombination von Heparin und PGI₂ gezeigt werden (7, 12). Die Kombination von 5–10000 IU/24h

Heparin mit 3–5 ng/kg/min PGI₂ ist als Antikoagulations-Regime geeignet.

4.4.3.2.3 Aerosol

Angesichts des nahezu identischen pharmakologischen Profils von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI₂) wurde letzteres auch als Aerosol verabreicht (15, 21). Wie für inhaliertes NO wurde postuliert, daß ein selektiver vasodilatierender Effekt auf die pulmonale Zirkulation unter Vermeidung der typischen unerwünschten Nebenwirkungen einer intravenösen Applikation erreicht werden kann. Eine nahezu identische Effektivität von inhaliertem NO und PGI₂-Aerosol konnte bei Patienten mit septischem Schock und ARDS sowie nach kardiochirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden (8, 22, 23). Die Mengen vernebelter Substanz liegen bei 1-100 ng/kg/min (20), wobei die individuelle Dosierung in hohem Maße vom Patienten, der zugrundeliegenden Pathologie und dem verwendeten Verneblertyp abhängt. Die genannten Dosierungsangaben repräsentieren nur die Gesamtmenge vernebelter Substanz, nicht aber die Menge, welche die Alveolen erreicht. Aufgrund der im Vergleich zu NO deutlich längeren Halbwertszeit kann es bei der Gabe von PGI₂ als Aerosol zur Resorption und damit systemischen Wirkung kommen. Möglicherweise ist dieses Phänomen auch ursächlich für die - im Vergleich zur NO-Inhalation - verbesserte Splanchnikusoxygenierung und -energiebilanz bei Patienten im septischem Schock (4, 8).

Trotz der bislang vielversprechenden Ergebnisse ist die Verwendung von PGI₂ in Aerosolform als experimentell zu betrachten. Zur Beurteilung möglicher Nebenwirkungen liegen zu wenige Beobachtungen vor. Darüber hinaus sind bislang keine Vernebler verfügbar, die einen Dauereinsatz über mehrere Tage erlauben und über entsprechende Überwachungs- und Alarmfunktionen verfügen, die eine konstante Dosierung gewährleisten.

4.4.3.3 Prostazyklin in der Intensivtherapie

Es liegt eine große Zahl experimenteller und in weitestgehendem Ausmaß auch klinischer Daten vor, die eine Verbesserung des nutritiven Blutflusses auf makro- und mikrozirkulatorischer Ebene sowie eine Verbesserung der zellulären metabolischen Funktion durch PGI₂ nahelegen. Neben den Haupteigenschaften von PGI₂, nämlich Hemmung der Thrombozytenaggregation und Vasodilatation, müssen zytoprotektive und antiinflammatorische Mechanismen als Ursache genannt werden. Aufgrund der bislang fehlenden randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien können zum jetzigen Zeitpunkt allgemeingültige klinische Empfehlungen nicht gegeben werden, was trotz der inzwischen großen praktischen Erfahrungen auch für den Einsatz bei extrakorporalen Kreisläufen gelten muß. In diesem Zusammenhang kommt der Tatsache, daß Epoprostenol in Deutschland kein zugelassenes Medikament ist, besondere Bedeutung zu. Unter

strenger Kontrolle der Nebenwirkungen ist ein individueller Versuch bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, bei denen eine Volumen- und Katecholamintherapie das Erreichen der unter 4.3 genannten Zielkriterien, insbesondere für das Hepato-Splanchnikusgebiet, nicht bewirkt hat, jedoch durchaus vielversprechend und empfehlenswert.

Der Therapie mit PGI₂ als Aerosol, insbesondere als Alternative zum inhalierten NO, kommt derzeit nicht zuletzt durch die fehlenden technischen Voraussetzungen nur eine klinisch-experimentelle Rolle zu.

Literatur

1. *Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J*: The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 1987; 317: 397-403
2. *Bihari DJ, Tinker J*: The therapeutic value of vasodilator prostaglandins in multiple organ failure associated with sepsis. *Intensive Care Med* 1988; 15: 2-7
3. *Briegel J, Haller M, Zülke C, Kilger E, Pratschke E, Jauch KW, Berger H, Forst H*: Primary graft nonfunction following orthotopic liver transplantation: treatment with prostacyclin. *Transplant Proc* 1992; 24: 2693-5
4. *Brienza N*: Inhaled prostacyclin. From pulmonary hypertension to splanchnic hypoperfusion. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1228-30
5. *Brinkmann A, Seeling W, Wolf CF, Kneitinge E, Vogt N, Steinbach G, Orend KH, Radermacher P, Georgieff M*: Ibuprofen does not impair renal function in patients undergoing infrarenal aortic surgery with epidural anaesthesia. *Intensive Care Med* 1998; 24: 322-8
6. *Brinkmann A, Wolf CF, Berger D, Kneitinge E, Neumeister B, Büchler M, Radermacher P, Seeling W, Georgieff M*: Perioperative endotoxemia and bacterial translocation during major abdominal surgery: evidence for the protective effect of endogenous prostacyclin? *Crit Care Med* 1996; 24: 1293-301
7. *Davenport A, Will EJ, Davison AM*: Comparison of the use of standard heparin and prostacyclin anticoagulation in spontaneous and pump-driven extracorporeal circuits in patients with combined acute renal and hepatic failure. *Nephron* 1994; 66: 431-7
8. *Eichelbrönnner O, Reinelt H, Wiedeck H, Mezödy M, Rossaint R, Georgieff M, Radermacher P*: Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock-different effects on splanchnic oxygenation? *Intensive Care Med* 1996; 22: 880-7
9. *Hassan S, Pickles H*: Epoprostenol (prostacyclin, PGI₂) increases apparent liver blood flow in man. *Prostaglandins-Leukot Med* 1983; 10: 449-54
10. *Higenbottam TW, Butt AY, Dinh Xaun AT, Takao M, Cremona G, Akamine S*: Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998; 79: 175-9
11. *Imhoff M, Mork C, Lehner JH, Löhlein D*: Effect of prostacyclin on hepatic venous oxygen saturation after liver resection (Abstract). *Intensive Care Med* 1995; 21: S185
12. *Journois D, Safran D, Castelain MH, Chanu D, Drevillon C, Barrier G*: Comparaison des effets antithrombotiques de l'héparine, l'énoxaparine et la prostacycline au cours de l'hémodilution continue. *Ann Fr Anesth Réanim* 1990; 9: 331-7
13. *Kieler-Jensen N, Houltz E, Ricksten SE*: A comparison of prostacyclin and sodium nitroprusside for the treatment of heart failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 641-6
14. *Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W*: Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-4
15. *Pappert D, Busch T, Gerlach H, Lewandowski K, Radermacher P, Rossaint R*: Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1507-11
16. *Pittet JF, Lacroix JS, Gunning K, Deom A, Neidhart P, Morel DR, Suter PM*: Different effects of prostacyclin and phentolamine on delivery-dependent O₂ consumption and skin microcirculation after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 1023-9
17. *Pittet JF, Lacroix JS, Gunning K, Laverriere MC, Morel DR, Suter PM*: Prostacyclin but not phentolamine increases oxygen consumption and skin microvascular blood flow in patients with sepsis and respiratory failure. *Chest* 1990; 98: 1467-72
18. *Radermacher P, Buhl R, Santak B, Klein M, Kniemeyer HW, Becker H, Tarnow J*: The effects of prostacyclin on gastric intramucosal pH in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 414-21
19. *Reinelt H, Eichelbrönnner O, Wiedeck H, Mezödy M, Georgieff M, Radermacher P*: Prostacyclin for the treatment of hepatic failure after resolution of septic shock. *Clin Intensive Care* 1995; 6: 290-2
20. *Scheeren T, Radermacher P*: Prostacyclin (PGI₂): new aspects of an old substance in the treatment of critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 146-58
21. *Walrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W*: Aerosolized prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993; 342: 961-2
22. *Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W*: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 991-6
23. *Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K*: Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1671-7.

Key-words:
Shock, septic;
Epoprostenol;
Vasodilator agents.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. P. Radermacher
 Universitätsklinik für Anaesthesiologie
 Universität Ulm
 Parkstrasse 11
 D-89073 Ulm.

4.4.4 Substitutionstherapie mit Hydrocortison

Substitution therapy with hydrocortisone

4.4.4.1 Rationale für Hydrocortison bei septischem Schock

4.4.4.1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Im prolongiert verlaufenden septischen Schock treten Defekte in der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) auf. Die negative Feedback-Kontrolle der HPA-Achse geht verloren, die Cortisol-Produktion bleibt unkontrolliert (22). TNF hemmt dosisabhängig die Sekretion von Corticotropin releasing hormone und ACTH (15). Dies erklärt, warum im septischen Schock das pulsatile Sekretionsverhalten des Cortisols verloren geht (27). Im Verlauf des septischen Schocks findet man eine Dissoziation der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit auffällig niedrigen ACTH-Werten bei hohen Cortisol-Konzentrationen (26). Die Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde mit 0,25 mg eines ACTH-Analogons ist signifikant vermindert (12). Die Kombination dieser Faktoren führt dazu, daß eine adäquate Stress-Antwort der HPA-Achse in prolongierten Phasen des septischen Schocks nicht mehr erfolgen kann.

4.4.4.1.2 Zytoplasmatische Glucocorticoidrezeptoren

In der Sepsis kommt es zu einer "Down-Regulation" zellulärer Glucocorticoid-Rezeptoren, wobei deren Anzahl und Affinität abnimmt (20, 32). Eine positive Korrelation zwischen der Zahl zellulärer Glucocorticoidrezeptoren und dem mittleren arteriellen Blutdruck wurde bei Patienten mit septischem Schock gezeigt (32). Die "Down-Regulation" der Glucocorticoidrezeptoren nimmt im Verlauf des septischen Schocks weiter zu, in Analogie zur erworbenen Glucocorticoid-Resistenz bei anderen inflammatorischen Erkrankungen wie Polyarthritiden oder Asthma bronchiale [4]. Wahrscheinliche Ursache ist eine hohe lokale Konzentration proinflammatorischer Zytokine, die über Bildung von Transkriptionsfaktoren wie "activator protein 1" und "nuclear factor kappa β " zu einer Komplexbildung mit aktivierten Glucocorticoid-Rezeptorelementen führt. Hierdurch kann die antiinflammatorische Wirkung endogener Glucocorticoide wie des Cortisols nicht mehr oder nur unzureichend vermittelt werden (4).

4.4.4.2 Effekte der Substitutionstherapie mit Hydrocortison

4.4.4.2.1 Immunantwort

Die Defekte der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und der Glucocorticoid-Rezeptoren bewirken eine unzureichende Glucocorticoid-Wirkung bis hin zur Glucocorticoid-Resistenz. Im Verlauf des septischen Schocks führt die verminderte antiinflammatorische Wirkung des endogenen

Glucocorticoids Cortisol zu einer inadäquat starken bis überschießenden inflammatorischen Antwort.

Gestützt wird diese Hypothese durch Untersuchungen an Probanden mit Endotoxinämie bzw. Patienten mit septischem Schock. Die Infusion von Hydrocortison (3 μ g/kg/min kontinuierlich i.v. bzw. 100 mg als Bolus i.v.) vor Gabe von Endotoxin (4 ng/kg KG) schwächt die inflammatorische Reaktion deutlich ab, kenntlich an Vitalzeichen, wie Temperatur, Herzfrequenz und Blutdruck, sowie an Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen (3, 24). Bei Patienten im septischen Schock bewirkt die Gabe von Hydrocortison in einer Dosis von 10 mg/h ebenfalls eine Abschwächung der systemischen Entzündungsreaktion, erkennbar an Vitalzeichen und Markern der Entzündung wie Phospholipase A₂, C-reaktivem Protein und Elastase (11).

Von der Therapie anderer inflammatorischer Erkrankungen weiß man, daß Dosen von 200 mg Hydrocortison-Äquivalenten ausreichend sind, um eine erworbene Glucocorticoid-Resistenz zu überwinden (4). Dies entspricht einer Substitutionstherapie mit Stress-Dosen von Hydrocortison (200 bis 300 mg pro Tag). Da zum Einsatz von Glucocorticoiden bei Sepsis Phase-I- und Phase-II-Studien nicht durchgeführt worden sind, ergaben sich erst in jüngerer Zeit die Erkenntnisse, daß Stress-Dosen von Glucocorticoiden ausreichend sind, um immunmodulatorisch in die Wirtsantwort bei Sepsis einzugreifen.

4.4.4.2.2 Hämodynamik

Stress-Dosen von Hydrocortison steigern im hyperdynamen septischen Schock den arteriellen Blutdruck und den peripher vaskulären Widerstand, nicht hingegen den pulmonalarteriellen Druck. Des Weiteren nimmt das Herzzeitvolumen ab und normalisiert sich. Parameter der Herzfunktion bleiben durch Hydrocortison weitgehend unbeeinflusst. Hieraus läßt sich schließen, daß durch Hydrocortison in erster Linie die Ansprechbarkeit des peripher vaskulären Stromgebietes auf vasopressiv wirkende Katecholamine gesteigert wird (9).

Eine französische Arbeitsgruppe konnte bei Patienten mit septischem Schock eine positive Korrelation zwischen der Ansprechbarkeit peripherer Gefäße auf Katecholamine und Cortisol-Anstieg nach Stimulation mit ACTH finden (2). Offensichtlich ist der Effekt einer besseren Katecholaminwirkung bei Sepsis bzw. Endotoxinämie spezifisch für Hydrocortison, wie vergleichende Untersuchungen von *Altura et al.* belegen (1).

Hydrocortison kann jedoch auch direkt die Ansprechbarkeit der peripheren Vasomotoren auf Katecholamine steigern (5, 16, 31). Dieser Effekt wird sowohl über den Mineralocorticoid-Rezeptor vom Typ I als auch über Glucocorticoid-Rezeptoren vom Typ II und möglicherweise über einen weiteren Rezeptor vom Typ IV vermittelt (13). Hydrocortison besetzt all

diese Rezeptor-Typen. Haupteffekt ist eine Steigerung des Natriumeinstroms, der sowohl über Typ-I-Rezeptoren, als auch über Typ-II-Rezeptoren ausgelöst werden kann (13). Aber auch ein beschleunigter Natriumausstrom scheint die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulzellen auf Katecholamine zu steigern. Letzterer Effekt wird ausschließlich über Typ-I-Rezeptoren vermittelt (21). Diese Befunde werden durch neuere Untersuchungen aus der Hochdruckforschung bestätigt, die darauf hindeuten, daß die gesteigerte Ansprechbarkeit der peripheren Gefäße auf Katecholamine zum Cortisol-induzierten Hochdruck beitragen (28, 30).

Die durch Stickoxid (NO) vermittelte vaskuläre Hyporeaktivität auf Katecholamine bei Sepsis kann durch Glucocorticoide beeinflusst werden. Die Expression der induzierbaren NO-Synthase in Gefäßendothelzellen wird durch Hydrocortison und durch andere Glucocorticoide verhindert (23, 29).

Glucocorticoide interferieren auch mit anderen vasodilatatorisch wirkenden Mediatoren. Durch Hemmung der Phospholipase A₂ wird Arachidonsäure als Präkursor vasodilatatorisch wirkender Eikosanoide vermindert (18). Darüber hinaus wird weniger Lysophospholipid, der Präkursor von "platelet activating factor" (PAF) gebildet (14, 25). Sowohl Eikosanoide als auch PAF lösen am Tiermodell die charakteristischen hämodynamischen Veränderungen der Sepsis aus (7). Wie wir in unserer Pilotstudie zeigen konnten, reduzieren bzw. normalisieren Stressdosen von Hydrocortison die Aktivität der löslichen PLA₂ bei Patienten mit septischem Schock (11). Es ist daher vorstellbar, dass Hydrocortison auch über diesen Weg das periphere Vasomotorenversagen beeinflusst.

Es ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt schwierig zu entscheiden, welcher der erwähnten Mechanismen dem Therapieeffekt von Hydrocortison beim septischen Schock dominierend zugrunde liegt (Abb. 1). Möglicherweise sind die direkten mineralocorticoiden Wirkungen des Hydrocortisons an der Gefäßmuskulzelle ausschlaggebend. In einer vor kurzer Zeit publizierten Studie wurde in vivo die verminderte

Ansprechbarkeit der Vasomotoren bei Probanden mit Endotoxinämie untersucht. Weder die Hemmung der NO-Synthase durch L-NMMA oder die Hemmung der Cyclooxygenase durch Acetylsalicylsäure noch die Kombination beider Enzyminhibitoren normalisierte die während Endotoxinämie pathologisch verschobene Dosis-Wirkungskurve für Noradrenalin. Im Gegensatz dazu verhinderte die orale Applikation von 200 mg Hydrocortison vor Endotoxingabe eine Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve von Noradrenalin; die Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulzellen auf Katecholamine blieb komplett erhalten (6). Dies legt den Schluß nahe, dass Hydrocortison direkt die Wirkung der peripheren Vasomotoren auf Katecholamine unter inflammatorischer Stimulation mit Endotoxin bewahrt bzw. wiederherstellt.

4.4.4.3 Praktische Durchführung

Es besteht bislang kein Konsens, wie die Substitutionstherapie mit Hydrocortison durchgeführt werden sollte. Insbesondere ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht klar, ob eine Bolus-Applikation von Hydrocortison einer kontinuierlichen Gabe über Spritzenpumpe vorzuziehen ist (19).

Bollaert und Mitarbeiter applizierten 100 mg Hydrocortison als Bolus-Injektion in Abständen von 8 Stunden über 5 Tage und mehr. Nach Beendigung der α -adrenerg wirksamen Katecholamintherapie (erlaubt waren noch Dopamin < 5 μ g/kg/min und Dobutamin in üblichen Dosierungen) wurde Hydrocortison für weitere 3 Tage als Boli von 50 mg und dann nochmals drei Tage lang als Boli von 25 mg in Abständen von 8 Stunden verabreicht. Danach wurde die Intervention mit Hydrocortison beendet (8).

In der Studie unserer Arbeitsgruppe wurden 100 mg Hydrocortison-Succinat in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung diluiert und in 50 ml fassende Perfusorspritzen aufgezogen. Nach Rücksprache mit dem Hersteller ist eine Aufbewahrung dieser infusionsfertigen Lösung über 24 Stunden möglich. Die Intervention begann mit einer Kurzinfusion von 100 mg (= 50 ml) Hydrocortison über 30 Minuten. Anschließend wurde Hydrocortison mit einer Dosis von 0,18 mg/kg/h resp. 3 μ g/kg/min infundiert (siehe auch (3)). Bei fehlenden Schockzeichen im Sinne einer Stabilisierung der Hämodynamik - d. h. Beendigung der Katecholamintherapie mit Ausnahme von Dopamin in einer Dosis von 2 bis 4 μ g/kg/min - wurde die Prüfsubstanz für 6 Tage auf eine Erhaltungsdosis von 0,08 mg/kg/h reduziert. Nach 6 Tagen oder bei Natrium-Konzentrationen über 155 mmol/l (als Zeichen eines Hydrocortison-induzierten Pseudo-Aldosteronismus) wurde täglich um 1 mg/h reduziert. Trat im Verlauf der Intensivbehandlung eine erneute Schockepisode auf, wurde die Dosis des Studienmedikamentes wieder auf 0,18 mg/kg/h für die Dauer der Katecholamintherapie gesteigert (9).

Dosierung und Art der Applikation von Hydrocortison basieren auf Daten zweier Pilotstudien sowie auf Untersuchungen an Probanden während Endo-

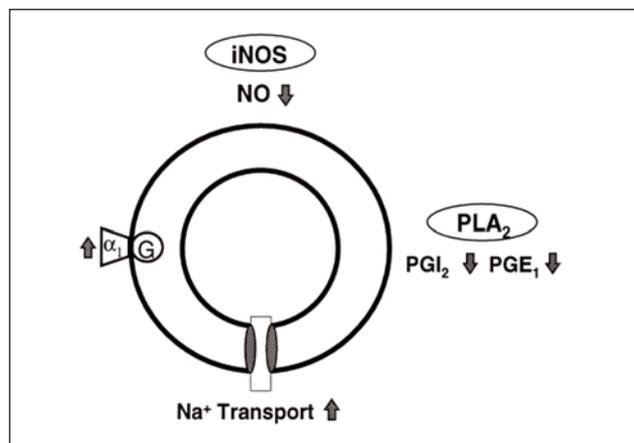


Abbildung 1: Mögliche Wirkmechanismen von Hydrocortison zur Wiederherstellung der Katecholaminwirkung beim septischen Schock.

toxinämie (3, 10, 11). Von entscheidender Bedeutung ist zum einen eine langsame Dosisreduktion von Hydrocortison, zum anderen eine Dosisreduktion bei Zeichen eines Pseudo-Aldosteronismus. Bei zu schnellem Entzug von Hydrocortison besteht die Gefahr eines erneuten septischen Schocks, wenn der inflammatorische Reiz der zugrundeliegenden Infektion noch besteht (z.B. noch nicht ausreichend lange behandelte Pneumonie oder persistierende Peritonitis). Entwickeln sich Zeichen eines Pseudo-Aldosteronismus (Anstieg des Serum-Natriums > 150 mmol/l, Kaliumbedarf > 240 mmol pro Tag), so spricht dies zum einen für die Kontrolle des infektiösen Fokus, zum anderen sollte die Dosis von Hydrocortison reduziert werden. Der Hydrocortison-induzierte Pseudo-Aldosteronismus kann nicht mit Kaliumcanrenoat therapiert werden, da es sich hierbei um einen selektiven Aldosteron-Antagonisten handelt, der lediglich Typ-I-Rezeptoren besetzt. Die mineralocorticoide Wirkung von Hydrocortison wird auch von Typ-IV-Rezeptoren vermittelt, die nicht von Aldosteron, wohl aber von Hydrocortison besetzt werden können (13). Mineralocorticoide Effekte von Hydrocortison im Sinne eines Pseudo-Aldosteronismus wurden von uns bei Cortisol-Konzentrationen < 30µg/dl bislang nicht beobachtet.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß sowohl die Bolus-Applikation als auch die kontinuierliche Zufuhr von Hydrocortison in einer Stress-Dosis (ca. 300 mg pro Tag) die Zeit der Therapie mit Vasopressoren im septischen Schock signifikant verkürzt. Inwieweit diese Intervention vorteilhaft für andere Organfunktionen und letztlich für das Überleben der Patienten ist, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Literatur

1. *Altura BM, Altura BT*: Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock. *J Pharmacol Exp Therap* 1974; 190: 300-315
2. *Annane D, Messika D, Raphaël JC, Gajdos P*: Correlation between low cortisol response to corticotropin and vessels hypocontractility in human septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A648
3. *Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL, Lowry SF*: Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine response to endotoxin in man. *J Immunol* 1993; 150: 1999-2006
4. *Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK*: Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S125-40
5. *Besse JC, Bass AD*: Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Therap* 1966; 154: 224-238
6. *Bhagat K, Collier J, Vallance P*: Local venous responses to endotoxin in humans. *Circulation* 1996; 94: 490-497
7. *Billiau A, Vandekerckhove F*: Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 559-573
8. *Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A*: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650
9. *Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K*: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-732
10. *Briegel J, Forst H, Hellinger H, Haller M*: Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991; 338: 507-508
11. *Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann GE, Büchler M, Uhl W, Peter K*: Phospholipase A2 Study Group. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Investig* 1994; 72: 782-787
12. *Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K*: A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 894-899
13. *Clore J, Schoolwerth A, Watlington CO*: When is cortisol a mineralocorticoid. *Kidney Int* 1992; 42: 1297-1308
14. *Dinarello CA, Wolff SM*: Pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990; pp 462-467
15. *Gaillard RC, Turnill D, Sappino P, Muller AF*: Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology* 1990; 127: 101-106
16. *Kalsner S*: Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta. *Circ Res* 1969; 24: 383-395
17. *Kornel L, Nelson WA, Manisundaram B, Chigurupati R, Hayashi T*: Mechanism of the effects of glucocorticoids and mineralocorticoids on vascular smooth muscle contractility. *Steroids* 1993; 58: 580-587
18. *Lin L-L, Lin AY, Knopf JL*: Cytosolic phospholipase A2 is coupled to hormonally regulated release of arachidonic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6147-6151
19. *Matot I, Sprung CL*: Corticosteroids in septic shock: resurrection of the last rites? [editorial; comment]. *Crit Care Med* 1998; 26: 627-630
20. *Molijn GJ, Koper JW, Van Uffelen CJC, De Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, Lamberts SWJ*: Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 197-203
21. *Moura AM, Worcel M*: Direct action of aldosterone on transmembrane 22Na efflux from arterial smooth muscle. Rapid and delayed effects. *Hypertension* 1984; 6: 425-430
22. *Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M*: Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993; 21: 396-401
23. *Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S*: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 10043-10047
24. *Santos AA, Scheltinga MR, Lynch E, Brown EF, Lawton P, Chambers E, Browning J, Dinarello CA, Wolff SM, Wilmore DW*: Elaboration of interleukin 1-receptor antagonist is not attenuated by glucocorticoids after endotoxemia. *Arch Surg* 1993; 128: 138-144
25. *Van den Bosch H, Schalkwijk C, Pfeilschifter J, Märki F*: The induction of cellular group II phospholipase A2 by cytokines and its prevention by dexamethasone. *Adv Exp Med Biol* 1992; 318: 1-10
26. *Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C*: Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: Possible role of endothelin and

atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1238-1242

27. *Voerman HJ, Strack van Schijndel RJM, Groeneveld ABI, De Boer H, Nauta JP, Thijs LG*: Pulsatile hormone secretion during severe sepsis: Accuracy of different blood sampling regimens. *Metabolism* 1992; 41: 934-940

28. *Walker BR, Best R, Shackleton CHL, Padfield PL, Edwards CRW*: Increased vasoconstrictor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 190-196

29. *Warren JB, Coughlan ML, Williams TJ*: Endotoxin-induced vasodilatation in anaesthetized rat skin involves nitric oxide and prostaglandin synthesis. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 953-957

30. *Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, Williamson PM*: Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids* 1995; 60: 76-80

31. *Yard AC, Kadowitz PJ*: Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. *Eur J Pharmacol* 1972; 20: 1-9

32. *Zonghai H, Han G, Renbao X*: Study on glucocorticoid receptors during intestinal ischemia shock and septic shock. *Circ Res* 23:27-36.

Key-words:

**Shock, septic;
Hydrocortisone;
Hypothalamo-hypophyseal system.**

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. J. Briegel
Klinik für Anaesthesiologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninistrasse 15
D-81366 München.

Das Centre Hospitalier du Nord-Mayenne verfügt über 400 Planbetten mit den Hauptabteilungen Allgemein-Chirurgie, Traumatologie, Geburtshilfe, Radiologie, Innere Medizin und Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin.

In der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin ist ab sofort eine Vollzeitstelle für

1 Fachärztin/arzt für Anästhesiologie

zu besetzen.

Der Aufgabenbereich umfaßt die Versorgung der operativen Hauptabteilungen sowie der Intensivstation. Französisch-Basiskonntnisse sind erwünscht.

Ein Intensivsprachkurs während des ersten Arbeitsmonats wird vom französischen Arbeitgeber finanziert. Die Vergütung liegt über dem BAT.

Ein deutscher Anästhesist mit Familie ist bereits in der Klinik tätig.

Die Stadt Mayenne (15.000 Einwohner) liegt am Ostrand der Bretagne, etwa 1 Autostunde von der Universitätsstadt Rennes entfernt.

Weitere Informationen erhalten Sie über

C. Mau, Centre Hospitalier du Nord-Mayenne

5, Rue Roullou B.P. 102

53103 MAYENNE Cedex / France

Tel.: 0033 / 243087301 (dienstlich); 0033 / 243009827 (privat)



4.4.5 Tabellen

Tables

Tabelle 1: Neue Therapeutische Ansätze
Klinische Untersuchungen bei kritisch kranken Patienten
Globale Parameter: Herz und Lunge

	HZV	Kontrakti- lilität	HF	SVR	PVR	Qs/Qt	PaO ₂ / FiO ₂	Laktat
NOS-Inhibitor ^a	↔ ↓	↔ ↓↑	↔	↑↑	↔ ↑	↔		
NAC ^b	↑ akutes Leber- versagen, Sepsis ¹⁻³ ↔ Sepsis ^{1,5} ↓ Sepsis ⁶	↑ akutes Leber- versagen, Sepsis ¹⁻³ ↔ Sepsis ^{1,5} ↓ Sepsis ⁶	↔ akutes Leber- versagen, Sepsis ^{1,2,5}	↑ Sepsis ⁶ ↔ akutes Leber- versagen, Sepsis ^{1,2,5} ↓ Sepsis ¹	↔ akutes Leber- versagen, Sepsis ^{1,2,5} ↓ Sepsis ⁶	↔ Sepsis ⁶		↑ Sepsis ⁵ ↔ Sepsis, ARDS ^{1,6,7}
PGI ₂	↑	↑		↓	↓	↔ ↑	↔ ↓	
NO-Inhalation		↔	↔	↔	↓↓			
PGI ₂ -Inhalation		↔	↔ ↑	↔ ↓	↓↓			
Ibuprofen ^c		↔	↓	↔				↓
Corticoide Hydrocortison Glucocorticoide	↔ ↓	↔		↑	↔			

Tabelle 2: Neue Therapeutische Ansätze
Klinische Untersuchungen
Regionale Parameter: Hepatiko-Splanchnikusgebiet

	HBF	HBF/CI	pHi / CO ₂	Leberfunktion MEGX ICG-Clearance
NAC ^b	› Sepsis ⁴	Sepsis ⁴	pHi› Sepsis ¹ pHi Sepsis ¹	› Sepsis ^{3,4}
PGI ₂	› Lebertransplantation	› Lebertransplantation	pHi› Sepsis ^{8,9}	

^a**NOS-Inhibitor:** Keine klinische Zulassung (Phase II und III für L-NMMA).
PVR: Anstieg nur bei vorbestehendem pulmonalem Hochdruck.
Regional: Keine klinischen Studien bekannt.

^b**NAC:** Zugelassen ist NAC nur zur Antidotbehandlung bei Paracetamol-induziertem Leberversagen.
Klinisch relevante Literatur:
1. Spies CD *et al.*: Crit Care Med 1994;22:1738-1746
2. Harrison PM *et al.*: New Engl J Med 1991; 324:1852-1856
3. Devlin J *et al.*: Crit Care Med 1997;25:236-242
4. Rank N *et al.*: Crit Care Med (eingereicht 1998)
5. Spapen H *et al.*: Chest 1998;113:1616-1624
6. Peake SL *et al.*: Crit Care Med 1996;24:1302-1310
7. Jepsen S *et al.*: Crit Care Med 1992;20:918-923
8. Brienza N: Int Care Med 1998;24:1228-1230
9. Silva E *et al.*: Crit Care Med 1998;26:1749-1758.

^c**Ibuprofen:** Keine klinische Zulassung mit der Indikation Sepsis.
Klinisch relevante Literatur: Bernard GR, *et al.* N Engl J Med 1997; 336:912-918: Letalität: war nicht beeinflusst.