

## Haemodynamic changes during sepsis

M. Henrich<sup>1</sup> · M. Gruß<sup>2</sup> · M. A. Weigand<sup>1</sup>

## Hämodynamische Veränderungen in der Sepsis

### Teil 1

1 Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen  
(Direktor: Prof. Dr. M. A. Weigand)

2 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Hanau GmbH  
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. M. Gruß)

### Zusammenfassung

Die universelle Störung der Hämodynamik während der Sepsis ist einer der Hauptfaktoren für das Organversagen und schlechte Outcome dieses Krankheitsgeschehens. Veränderungen der Vasomotorik beeinträchtigen die Mikrozirkulation vieler Organe und unterstützen die Ausbildung von Organversagen (wie z.B. eines akuten Nieren- und Leberversagens). Die Vasokonstriktion kleiner Arteriolen und Öffnung arterio-venöser Shunts führen zu einem Perfusionsstopp, infolgedessen wird das Blut am Kapillarbett vieler Organe vorbeigeleitet, und es entsteht in diesen Stromgebieten eine Ischämie. Die Sepsis induziert in den Endothelzellen der Arterien die Generierung von vasodilatatorischen Mediatoren, von denen Stickstoffmonoxid (NO) die wichtigste Rolle spielt, und reduziert gleichzeitig adrenerg-vasokonstriktorische Mechanismen. Dieser Mechanismus führt zum Abfall des Gefäßwiderstandes und des Blutdrucks, im schlimmsten Fall endet dies im septischen Schock. Unterstützt wird dies durch eine septische Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, die durch veränderte Koronarperfusion und direkte Schädigung der Kardiomyozyten verursacht wird. Die generalisierte Inflammationsreaktion löst Gerinnungsstörungen (mit einerseits überschießender Gerinnung und andererseits einer inaktivierten Fibrinolyse) aus, die die Mikrozirkulation durch thrombotische Verschlüsse weiter verschlechtern. Zusätzlich besteht eine

erhöhte Blutungsneigung. Die gesteigerte Gefäßpermeabilität ist mit ursächlich für die Ödementwicklung und die fortschreitende Ischämie.

Die Diagnose der Hämodynamik während der Sepsis orientiert sich neben dem klinischen Bild auch an Messwerten, wie systolischem Blutdruck, zentral-venösem Druck (ZVD), arterieller und zentralvenöser Sauerstoffsättigung. Weiterführende hämodynamische Parameter, gemessen mit pulmonal-arteriellem Katheter oder Pulse-Contour-Cardiac-Output-(PICCO)-Katheter und mittels Echokardiographie, sollten in die Therapieplanung mit einzogen werden. Der Diagnose sollte sich die unverzügliche Therapie der hämodynamischen Störungen anschließen, wie sie im Rahmen der Sepsis-Bündel gefordert ist.

### Summary

During sepsis global changes in haemodynamics are a major cause of organ failure and the poor outcome of this disease. Vasomotoric disturbances impair the microcirculation of many organs and promote such organic dysfunction as acute renal and hepatic failure. Vasoconstriction of small arterioles and the development of arterio-venous shunts close down perfusion and the microcirculation is bypassed. The non-perfused capillary beds thus become ischaemic. Sepsis triggers the production of vasodilators in many arteries, with nitric oxide (NO) playing a key role. At the same time, sympathetic-adrenergic regulation is inhibited. In consequence,

### Schlüsselwörter

Sepsis – Zirkulation – Stickstoffmonoxid – Vasomotorik – CO<sub>2</sub>-Lücke

### Keywords

Sepsis – Circulation – Nitric Oxide – Vasomotoricity – CO<sub>2</sub>-gap

vascular resistance declines, blood pressure drops, and in the worst case septic shock develops. This cascade is supported by the development of a septic cardiomyopathy with a decreased left ventricular ejection fraction, caused by the disordered coronary perfusion and damage to the cardiomyocytes. In addition, inflammation-induced clotting and reduced fibrinolysis together lead to a further impairment of the microcirculation via thrombotic vascular occlusion. At the same time, the risk of bleeding increases. Enhanced vascular permeability causes oedema and further progression of ischaemia. Evaluation of haemodynamics during sepsis is based on both the clinical picture and measurement of systolic blood pressure, central venous pressure, and arterial and venous oxygen saturation. Further information can be obtained from Pulse Contour Cardiac Output (PICCO)-, pulmonary-artery catheter and echocardiography, and should be integrated in the treatment plan. After establishing the diagnosis, therapy should be commenced immediately as required in the sepsis bundle algorithm.

## Einleitung

Die Sepsis ist gekennzeichnet durch eine systemische Entzündungsreaktion, die in vielen Organen eine Dysfunktion verursacht und so das ursprüngliche Krankheitsbild deutlich verschlechtert. Es werden überwiegend Organe in Mitleidenschaft gezogen und in ihrer Funktion beeinträchtigt, die über eine sehr dichte Kapillarstrombahn und hohe Stoffwechselaktivität verfügen. Gerade die Mikrozirkulation mit ihrer großen Endotheloberfläche erfährt während der Sepsis Veränderungen, die entscheidend dazu beitragen, ob die Endorgane durch Hypoxie und Substratmangel weiter geschädigt werden. Unter normalen physiologischen Bedingungen unterliegt die Mikrozirkulation einer fein abgestimmten Kontrolle neuronaler, neuroendokriner, parakriner und mechano-sensibler Mechanismen, die den Blutfluss für die Endorgane bedarfsgerecht steuern. Der Bedarf des

Blutflusses in der Mikrozirkulation wird durch Sauerstoffverbrauch und Substratumsatz als Maß der Organaktivität über verschiedene Reaktionskaskaden reguliert. Dies ist in der Sepsis gestört, der Blutfluss deckt nicht mehr den Bedarf, es kommt zu einer Mangelversorgung. Dieses Missverhältnis entsteht einerseits durch Störungen der fein abgestimmten Regulationskaskaden in den vorgesetzten Arteriolen, andererseits aber auch in der Mikrozirkulation selbst. Eine Schlüsselrolle spielt das Endothel der Arteriolen, es steuert den regionalen Blutfluss u.a. durch die NO-Generierung über eine Veränderung der Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) oder über Prostazykline, die eine Vasodilatation über eine Relaxierung der Gefäßmuskelzellen hervorrufen (Abb. 1). Alternativ kann die eNOS auch über zirkulierende Entzündungsmediatoren wie Bradykinin, Thrombin, Substanz P oder Acetylcholin aktiviert werden. Dies geschieht durch Bindung der Mediatoren an spezifische Rezeptoren an der Endothelzelloberfläche und unter Generierung von Inositol-1,4,5-triphosphat ( $IP_3$ ), das eine  $Ca^{2+}$ -Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum induziert (Abb. 1).

Viele Faktoren sind bekannt, die während der Sepsis in den Arteriolen und in der kapillären Endstrombahn komplexe Pathomechanismen auslösen. Diese Faktoren sind verantwortlich für der nachfolgende Mangelversorgung der Organe und die Ödementstehung durch Flüssigkeitsverschiebung in das umliegende Gewebe. Die Folge sind Dysfunktionen und Zelluntergang. Um dies näher zu beleuchten, sollen zuerst die einzelnen Pathomechanismen, die während der Sepsis ablaufen, betrachtet werden. Nachfolgend werden Diagnosemöglichkeiten und Therapieansätze zur Verbesserung der Mikrozirkulation in der Sepsis beschrieben.

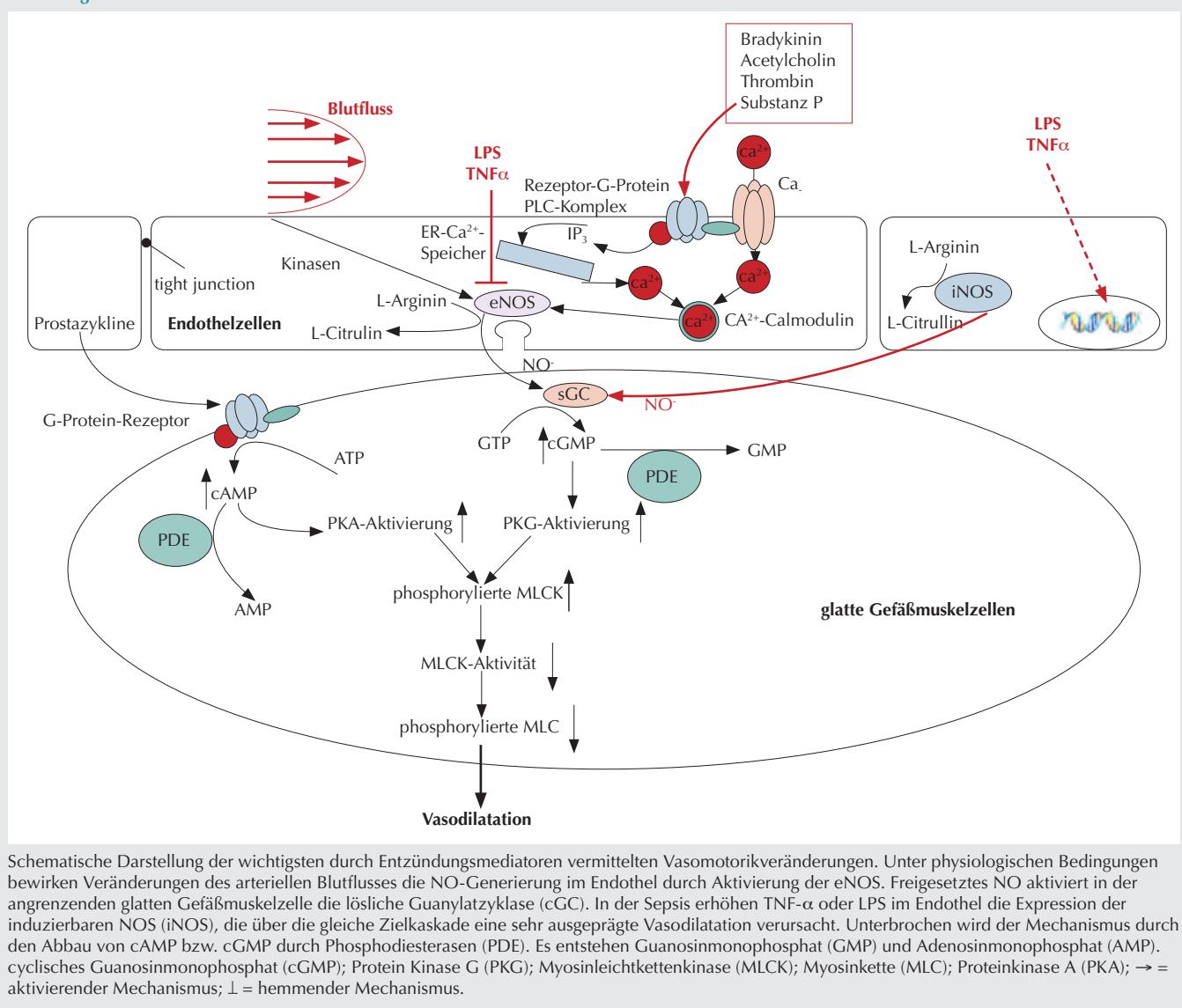
## Hämodynamische Veränderungen während der Sepsis

Während der Sepsis sind durch die Entzündungsreaktion hämodynamische Veränderungen zu beobachten, die

fatale Folgen für die Organperfusion haben und eng mit der Letalität der Patienten korrelieren [1]. Charakteristisch für die schwere Sepsis sind Makro- und Mikrozirkulationsstörungen. Diese gehen entweder mit erhöhtem Herzzeitvolumen bei gleichzeitig erniedrigtem systemischem Gefäßwiderstand einher (hyperdynamic Phase) oder mit erniedrigtem Herzzeitvolumen mit normal bis erhöhten Gefäßwiderständen (hypodynamic Phase) [2]. Die ausgeprägte Vasodilatation wird durch die Lipopolysaccharid (LPS)- und Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -induzierte Expression und Aktivierung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) in den Endothelzellen verursacht (Abb. 1). Die iNOS hat eine sehr hohe Aktivität, die deutlich über der der eNOS liegt, dies resultiert in einer starken Vasodilatation mit Blutdruckabfällen. Die Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen während Entzündungen erfolgt ebenfalls in Endothelzellen. Prostaglandine aktivieren G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der Zellmembran auf glatten Gefäßmuskelzellen. Diese aktivieren die Adenylylcyclase, die aus ATP cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) synthetisiert.

In beiden Phasen können eine regionale Hypoxie bzw. Ischämie auftreten, die mit erhöhten Laktatspiegeln und gestörtem Säure-Basen-Haushalt einhergehen [3,4]. Ein augenscheinlich ausreichendes Sauerstoffangebot kann in der Mikrozirkulation der Organe nicht verwertet werden, was Zellfunktionsstörungen und eine schädigende Hypoxie (cytopathic hypoxia) verursacht [5]. In Zellexperimenten an Hepatozyten und Enterozyten konnte nachgewiesen werden, dass Endotoxin durch direkte Entkopplung der mitochondrialen Cytochrom-C-Oxidase die ATP-Generierung unabhängig vom Sauerstoffangebot reduziert [5,6]. Beide Mechanismen scheinen während der Sepsis im menschlichen Organismus eine wichtige Rolle zu spielen. Hier kann durch Therapie der Zirkulationsstörungen die Letalität von Patienten gesenkt werden, was darauf schließen lässt, dass die Veränderungen des Blutflusses eine wichtige Rolle in der Organdysfunktion spielen.

Abbildung 1



Schematische Darstellung der wichtigsten durch Entzündungsmediatoren vermittelten Vasomotorikveränderungen. Unter physiologischen Bedingungen bewirken Veränderungen des arteriellen Blutflusses die NO-Generierung im Endothel durch Aktivierung der eNOS. Freigesetztes NO aktiviert in der angrenzenden glatten Gefäßmuskelzelle die lösliche Guanylatzyklase (cGC). In der Sepsis erhöhen TNF- $\alpha$  oder LPS im Endothel die Expression der induzierbaren NOS (iNOS), die über die gleiche Zielkaskade eine sehr ausgeprägte Vasodilatation verursacht. Unterbrochen wird der Mechanismus durch den Abbau von cAMP bzw. cGMP durch Phosphodiesterasen (PDE). Es entstehen Guanosinmonophosphat (GMP) und Adenosinmonophosphat (AMP). cGMP = cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP); Protein Kinase G (PKG); Myosinleichtkettenkinase (MLCK); Myosinkette (MLC); Proteinkinase A (PKA);  $\rightarrow$  = aktivierender Mechanismus;  $\perp$  = hemmender Mechanismus.

### Die septische Kardiomyopathie

Die Sepsis bewirkt Veränderungen der Herz- und Kreislauffunktionen, die aufgrund früher klinischer Untersuchungen in den „warmen Schock“ (gekennzeichnet durch warme, trockene Haut, klopfenden Puls trotz Hypotension und hohes Herzzeitvolumen (HZV)) sowie den „kalten Schock“ (gekennzeichnet durch reduziertes HZV und Hypotension) eingeteilt werden [2,7,8]. Aus diesen älteren Studien wurde geschlossen, dass Patienten mit einer

Sepsis eine hyperdynamic Kreislaufphase durchlaufen, von der sie sich entweder erholen oder aber die Myokardfunktion wird weiter reduziert, es entwickelt sich eine Herzinsuffizienz, die oftmals den Tod der Patienten verursacht [9]. In nachfolgenden Untersuchungen erfolgte das Kreislaufmonitoring durch die Verwendung des Pulmonalarterienkatheters. Während des septischen Schocks konnte durch ausreichende Flüssigkeitssubstitution die hyperdynamic Kreislaufphase beibehalten werden. Diese besteht somit

weiterhin aus erhöhtem HZV bei normalem Schlagvolumen und gesteigerter Herzfrequenz sowie reduziertem systemischem Gefäßwiderstand. Es wurde aus diesen Studien zunächst geschlossen, dass die Phase des kalten Schocks, die rasch zum Versterben der Patienten führt, durch eine unzureichende Flüssigkeitssubstitution verursacht wurde [10-12]. Eine klinische Studie aus dem Jahr 1983 zeigte eindrücklich, dass Patienten mit septischem Schock eine Myokarddysfunktion entwickeln. In dieser

Untersuchung wiesen 75% der Patienten innerhalb von zwei Tagen nach Beginn des septischen Schocks eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf [13]. Bei Patienten, welche die Sepsis überlebten, waren die eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die linksventrikuläre Dilatation reversibel und kehrten innerhalb von sieben bis zehn Tagen zu ihren Normalwerten zurück. Diese Entwicklungsphasen der septischen Myokardfunktion konnten auch in Folgestudien und Experimentalreihen bestätigt werden [13-17]. Neuere Untersuchungen stützen sich überwiegend auf echokardiographische Befunde, die die kardiale Dysfunktion während der Sepsis und des septischen Schockes bestätigen konnten [18-21]. Die ursächlichen Mechanismen für die septische Myokarddysfunktion sind sehr vielfältig und unterschiedlich. Direkte Messungen der Koronarperfusion belegten, dass der Blutfluss in den Koronararterien während der Sepsis erhöht ist [22,23]. Diese gesteigerte Koronardurchblutung geht paradoxe Weise einher mit erhöhten Plasmatropioninwerten, deren Höhe mit der Schwere der septischen Kardiomyopathie korreliert. Es konnten jedoch keine Myokardnekrosen bei Patienten nachgewiesen werden, die im septischen Schock verstarben [2,24]. Im Gegensatz dazu gibt es experimentelle Daten, die auf eine deutliche septische Veränderung der Mikrozirkulation im Myokard hinweisen, die aber oftmals regional unterschiedlich ausgeprägt ist [25]. So schwächt regional das Endothel an, Fibrinablagerungen verlegen kleine Gefäße und neutrophile Granulozyten wandern in das Interstitium des Myokards ein und unterstützen die inflammatorische Reaktion. Eine Vergrößerung des Gefäßlecks verursacht ein myokardiales Ödem, dies ist eine der Ursachen für die verschlechterte Myokardfunktion und die eingeschränkte Myokardcompliance. Eine hypoxische Schädigung konnte in experimentellen Studien aber nicht nachgewiesen werden [26-28]. Weitere Ursachen der septischen Kardiomyopathie sind zirkulierende proinflammatorische Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , Interleukin (IL)-1 $\beta$  und der Komplementfaktor C5a,

die eine direkte Reduktion der myokardialen Kontraktilität verursachen. Gerade C5a spielt wahrscheinlich eine wesentliche Rolle in der Entwicklung der septischen Kardiomyopathie, eine gesteigerte NO-Synthese während der Sepsis hat direkten Einfluss auf die Funktion des Myokards. So ist neu generiertes NO negativ inotrop und kann die mitochondriale Funktion beeinträchtigen [29]. Eine pharmakologische Hemmung oder ein Defizit der iNOS verhinderte in Experimenten die Entwicklung einer septischen myokardialen Dysfunktion.

Die gesteigerte metabolische Rate des Myokards mit um 30% erhöhtem myokardialem Sauerstoffverbrauch trägt zusätzlich zur Ausbildung der septischen Kardiomyopathie bei. Wenn sich schließlich das Vollbild der septischen Myokarddysfunktion ausbildet, sinken der Sauerstoffverbrauch und die metabolische Rate unter den Basalwert des gesunden Herzmuskelns. Die Kardiomiozyten nehmen in der Sepsis weniger freie Fettsäuren, Ketone oder Glukose auf [23]. Zusätzlich erfolgt eine weitere Beeinträchtigung des Myokards durch eine gestörte autonome Innervation, gestörte intrazelluläre Calciumhomöostase und reduzierte Calciumsensitivität der Myofilamente [30-34]. In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass kardiale sympathische Nervenfasern unterschiedliche Aktivität aufweisen und dass auch die Baroreflexantworten verändert sind.

Eventuell spielen auch veränderte Aktivitäten der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren (bzw. ihrer assoziierten G-Proteinkomplexe) während der septischen Kardiomyopathie eine wichtige Rolle, die Daten hierzu sind bisher aber recht widersprüchlich.

### Septische Veränderungen der Vasomotorik

Gerade die Mikrozirkulation erfährt die größten Veränderungen während der Sepsis. Dies geschieht unter anderem durch eine veränderte Vasomotorik. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass während der Sepsis unabhängig vom HZV große Arteriolen dilatieren, kleine Arteriolen hingegen mit einer Vasokonstriktion reagieren [35]. Dies

führt zu einem Shunting des arteriellen Blutes vorbei an dem Kapillarbett in die venöse Strombahn. Ermöglicht wird dies durch das Öffnen von arterio-venösen Anastomosen. Somit gelangt Blut mit einem hohen Sauerstoffpartialdruck in die venöse Strombahn [36]. Der venöse Sauerstoffpartialdruck liegt dadurch über dem der Mikrozirkulation, was als  $pO_2$ -gap bezeichnet wird [4]. Untersuchungen an septischen Patienten zeigen, dass dieser Vorgang in einer Erhöhung der gemischtenen Sauerstoffsättigung resultiert. Gleichzeitig wird durch die Ischämie in der nun nicht perfundierten Kapillarstrombahn eine anaerobe Stoffwechsellage induziert. Es fällt vermehrt Laktat an, der Bikarbonatpuffer wird aufgebraucht, es resultiert eine Störung des Säure-Basen-Haushaltes mit einer Verminderung der Bikarbonatkonzentration und des pH-Wertes, während gleichzeitig die  $CO_2$ -Partialdrücke ansteigen. Dieser Mechanismus betrifft aber nicht universell alle Kapillarbereiche, die Steuerung der Mikrozirkulation ist sehr heterogen, und viele Kapillarstrombahnen erfahren keine oder nur eine kleine Reduktion des Blutflusses. Andere Kapillaren werden hingegen durch das Shunting des Blutes komplett von der arteriellen Blutversorgung abgeschnitten. Dies lässt sich auch bei adäquater Sauerstofftransportkapazität nicht durch Erhöhung des Sauerstoffangebots verbessern [3]. Dies bedeutet z.B. für das Kapillarbett der Skelettmuskulatur, dass erstens die Zahl der durchbluteten Kapillaren abnimmt und zweitens in einem Großteil der Kapillaren der Blutfluss komplett unterbrochen wird. Eine Minderperfusion der Kapillaren mit regional komplettem Halt der Perfusion konnte auch beim Menschen bestätigt werden. Ist bei Patienten die Kapillarperfusion während der Sepsis weitgehend erhalten, so weisen diese eine niedrigere Letalitätsrate auf als Patienten mit gestörter Mikrozirkulation. Diese Veränderungen der Mikrozirkulation sind jedoch unabhängig vom Zustand der Makrozirkulation.

Die therapeutischen Konsequenzen aus der vorgenannten Shunttheorie münden im Versuch, durch die Applikation von Vasodilatatoren eine Öffnung und

Rekrutierung der Mikrozirkulation zu erreichen. So sollen die regionale Organfunktion verbessert und Gewebebeschäden verhindert bzw. reduziert werden. Im Kontrast dazu verringern Vasokonstriktoren noch zusätzlich die Mikrozirkulation.

Die verschlechterte Kapillarperfusion während der Sepsis hat dabei mehrere Ursachen:

- Die Autoregulation der arteriellen Vasomotorik ist während der Sepsis gestört, sie kann nicht mehr die regionale Balance zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot aufrechterhalten.
- Die Sensitivität der Gefäße gegenüber Vasopressoren wie  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren-Agonisten Noradrenalin und Adrenalin sowie Angiotensin II, Vasopressin, Thromboxananaloga und Endothelin ist während der Sepsis reduziert.
- Dies gilt auch für die Sensitivität gegenüber Vasodilatatoren wie NO-Donoren,  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten, Adenosin, Acetylcholin und Bradykinin [37]. Das verminderde Ansprechen auf Vasodilatatoren kann auch durch

den antagonistischen Effekt sehr hoher Endothelinkonzentrationen bedingt sein, die durch eine vermehrte Freisetzung dieses vasokonstriktiven Peptids während der Sepsis verursacht wird [38].

In der frühen Phase der Sepsis wie auch während der schweren Sepsis mit noch erhöhtem Herzzeitvolumen weisen Katecholamine erhöhte Plasmaspiegel auf, bei bestehender reduzierter Sensitivität der Gefäße gegenüber Katecholaminen. Werden in dieser Phase hohe Acetylcholinkonzentrationen lokal appliziert, erfolgt durch das Endothel vermittelt eine rasche Zunahme der Kapillarperfusion. Dies zeigt, dass die die Durchblutung drosselnde Vasokonstriktion durchbrochen werden kann. Gerade die Aktivierung von  $\alpha_1$ -Rezeptoren während der Sepsis bewirkt eine Vasokonstriktion von Arterien und Arteriolen, die den Blutfluss in den Kapillaren reduziert bzw. komplett unterbricht [39,40]. Zusätzlich hemmen Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$  die Mikrozirkulation. Verstärkung erfährt dieser Mechanismus regional durch die

Lipopolysaccharid-(LPS)-induzierte Inhibition der endothelialen NO-Synthase (eNOS) des Endothels (Abb. 1), die Aktivität dieses Enzyms ist essentiell für den Grundtonus der arteriellen Gefäße [41]. Dies konnte aber nicht durch alle Studien belegt werden, einige Autoren beschreiben eine intakte Endothel-abhängige Vasomotorik während der Sepsis, andere Autoren konnten jedoch eine deutlich verschlechterte Endothel-abhängige Vasomotorik nachweisen. Die septischen Veränderungen einzelner Arterienstromgebiete sind sehr heterogen (Abb. 2), dies erschwert eine kausale Therapie der Mikrozirkulation.

### Koronarstrombahn

Für dieses Stromgebiet gibt es Hinweise, dass während der Sepsis regional die Mikrozirkulation reduziert ist. Verantwortlich ist die veränderte Sensitivität der  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren gegenüber Katecholaminen. Lokal generiertes Thromboxan A2 reduziert ebenfalls den Blutfluss in der Mikrozirkulation [42-47].

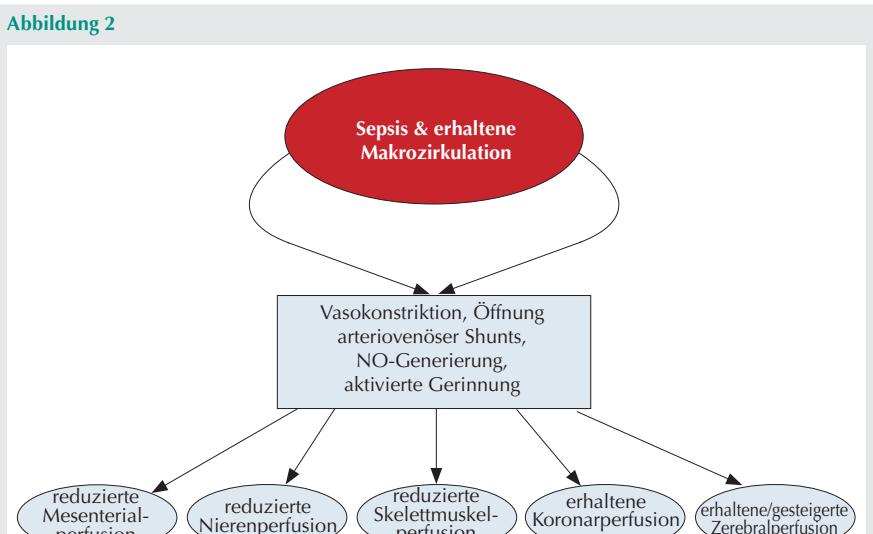
### Mesenterialstrombahn

Die Perfusion der Mesenterialstrombahn wird während der Sepsis auch während der hyperdynamen Phase stark reduziert. Dies beruht auf einer signifikanten Erhöhung des arteriellen Gefäßwiderstandes in diesem Gefäßgebiet. Verantwortlich hierfür ist die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, weniger die vermehrte Freisetzung von Endothelin [48-50].

### Nierenstrombahn

Das akute Nierenversagen ist eine typische Komplikation der Sepsis, die mit erhöhter Letalität assoziiert ist [51,52]. Diese ist u.a. durch Vasokonstriktion und Hypoperfusion der Nierenstrombahn verursacht, was eine deutlich verminderte glomeruläre Filtrationsrate bedingt [53,54]. Unterstützt wird dieser Mechanismus durch eine verminderte NO-Generierung in der renalen Strombahn, auch die später gesteigerte NO-Freisetzung durch die iNOS kann die Vasokonstriktion nur teilweise vermindern und verbessert die Filtrationsrate kaum [41,55].

**Abbildung 2**



Während des septischen Geschehens kann die Makrozirkulation mit noch normalen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten erhalten sein. Durch regional unterschiedlich ablaufende Vasodilatation, Vasokonstriktion, Öffnung arterio-venöser Shunts und Aktivierung der Blutgerinnung ist die Mikrozirkulation vieler Organe gestört. Die Koronarstrombahn wird wenig beeinflusst, es entstehen jedoch interstitielle Ödeme, die zu einer Kardiomyopathie führen. Die zerebrale Perfusion bleibt weitgehend erhalten oder ist gesteigert. Eine entstehende neuronale Dysfunktion fällt oftmals durch eine Vigilanzminderung bei den Patienten auf.

## Zerebrale Perfusion

Die Zerebralperfusion bleibt in experimentellen Sepsismodellen oftmals erhalten oder weist sogar eine Hyperperfusion auf, wobei jedoch eine funktionelle Dysfunktion der Neurone auftritt [56,57]. Eine Vasokonstriktion mit Minderperfusion wird durch die gesteigerte NO-Synthese der iNOS überwiegend kompensiert [58].

## Skelettmuskulatur

Die Durchblutung der Skelettmuskulatur nimmt gewöhnlich während der Sepsis oder im septischen Schock ab, kann aber in der hyperdynamen Phase gesteigert werden [57]. Die Abnahme der Durchblutung der Skelettmuskulatur ist einerseits durch eine verminderte NO-Generierung des Endothels, andererseits durch eine Öffnung der  $K_{ATP}$ -Kanäle in den Gefäßmuskelzellen bedingt [59-62]. Durch den großen Anteil, den die Skelettmuskulatur an der Gesamtkörpermasse hat und aufgrund ihrer hohen Stoffwechselrate wird hier durch die Minderperfusion eine metabolische

Azidose mit Verbrauch der Puffersubstanzen und Anstieg von  $CO_2$  und Laktat generiert.

## Septischer Schock

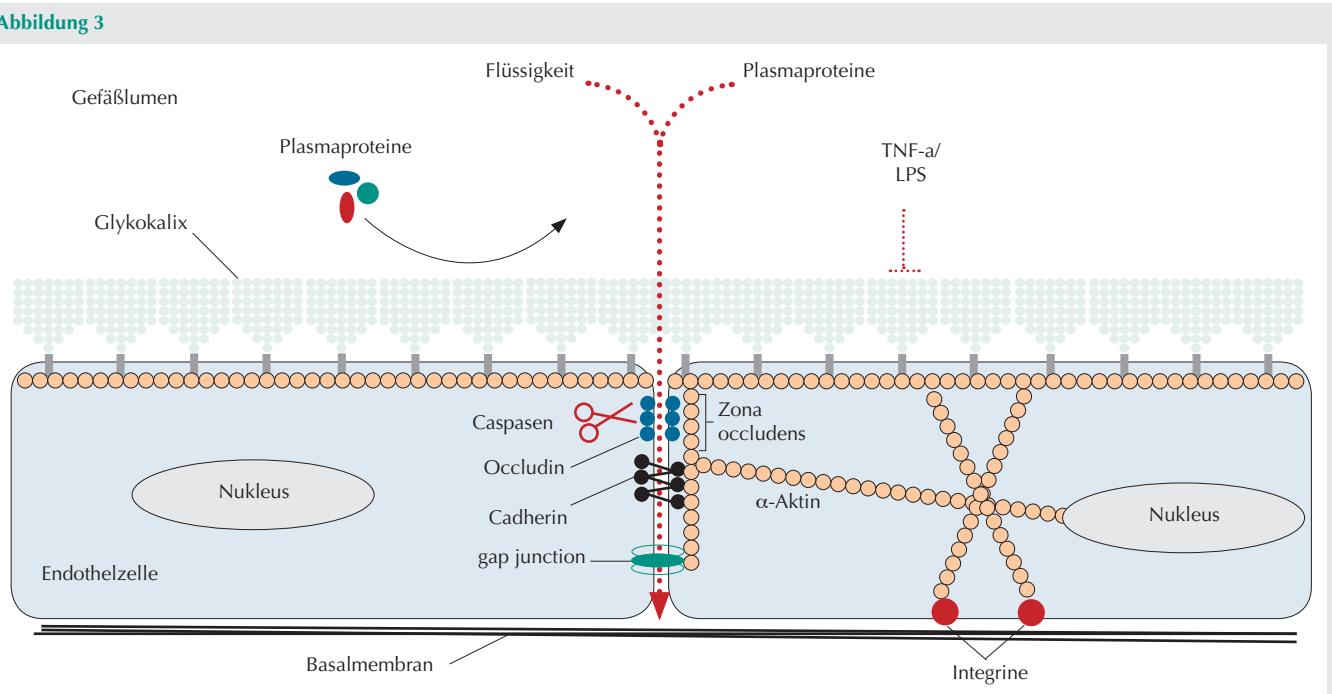
Entwickelt sich ein septischer Schock, so verändert sich die Zirkulation grundsätzlich in eine andere Richtung. Die Patienten weisen eine massive arterielle Vasodilatation auf. Die systolischen Blutdruckwerte liegen trotz erfolgten Flüssigkeitsersatzes oder alternativ Vasopressorgabe unter 90 mmHg. Bei diesen Patienten kann das sympathische Nervensystem nicht mehr adäquat reagieren, die endogene Noradrenalinausschüttung ist gehemmt oder komplett unterbunden und kann auch nicht induziert werden [33,48]. Auch die Ausschüttung von Vasopressin wird plötzlich reduziert oder sistiert fast vollständig. Hinzu kommt, dass vasodilatorische Substanzen vermehrt generiert werden und nun hohe Blutplasmaspiegel aufweisen. So induziert das Zytokin TNF- $\alpha$  eine gesteigerte Expression der iNOS in der Arterienwand. Die hohe Aktivität der iNOS antagonisiert die Wir-

kung von endogenen und auch exogenen vasokonstriktorischen Substanzen, was den Blutdruckabfall noch unterstützt.

## Vaskuläre Hyperpermeabilität während der Sepsis

Das Endothel ist unter physiologischen Bedingungen eine kontinuierliche semipermeable Barriere, deren Integrität und Kontrolle in verschiedenen Gefäßbetten variiert. Während der Sepsis kann die endothiale Barrierefunktion zusammenbrechen, und die Permeabilität wird vergrößert [63]. Der Verlust von Flüssigkeit in das Gewebe mündet in der Ausbildung potenziell lebensbedrohlicher Ödeme in Lunge, Niere und Gehirn. LPS kann wahrscheinlich diese Dysfunktion direkt auslösen, indem es direkt auf das Endothel einwirkt und die Endothelzellen schädigt und in ihnen Apoptose auslöst. Es aktiviert aber auch die Caspase-vermittelte Spaltung der Tight-junction-Proteine im Interzellulärspalt, wodurch deren regulierende Funktion des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe aufgehoben wird (Abb. 3).

**Abbildung 3**



Endothelschädigung während der Sepsis. Die Glykocalix auf der luminalen Membranseite der Endothelzellen hält mit ihren negativen ionischen Ladungen Plasmaproteine im Gefäßlumen zurück. Wird die Glykocalix in der Sepsis geschädigt, so entfällt die Filterfunktion der Glykocalix, Plasmaproteine können parazellulär in das darunterliegende Gewebe eindringen und aufgrund des dort nun erhöhten osmotischen Drucks fließt Wasser aus den Gefäßen nach. Es entsteht ein perivaskuläres Ödem, das die Sauerstoffversorgung der Parenchymzellen der Organe weiter verschlechtert.

Hauptsächlich wird die Permeabilitätsstörung des Endothels durch Zytokine verursacht. So induziert TNF- $\alpha$  in vitro und in vivo eine Permeabilitätserhöhung des Endothels. In In-vitro-Studien konnte gezeigt werden, dass Thrombin alleine auch eine Permeabilitätserhöhung bewirkt. Unterstützt wird dieser Mechanismus durch eine Schädigung der Interzellularverbindungen (tight junction). Wirken Thrombin und TNF- $\alpha$  simultan auf das Endothel ein, so potenzieren sich deren permeabilitätssteigernde Effekte. Häufig werden Endothelzellen während der Sepsis nekrotisch, gehen auch teilweise in die Apoptose über. Dadurch lösen sie sich von der Basalmembran ab und legen dortige Kollagenfasern frei, die die Blutgerinnung und die Adhäsion von Thrombozyten aktivieren. Dies mündet in dem betreffenden Organ in einer Okklusion von kleinen Blutgefäßen und einer weiteren Einschränkung der Mikrozirkulation.

In den letzten Jahren bewegte sich die Schädigung der Glykokalix als weitere Ursache der Sepsis-induzierten Permeabilitätsstörung in den Fokus des Interesses. So liegen Daten aus In-vivo-Untersuchungen und Patientenstudien vor, die zeigen, dass die Glykokalix während der Sepsis beschädigt bzw. abgebaut wird und dies die Ausbildung von subendothelialen Ödemen mit verursacht. Jedoch sind die genauen Mechanismen, wie die Glykokalix während der Sepsis geschädigt wird, noch nicht verstanden und stehen daher noch im Interesse klinischer Studien und von In-vitro-Untersuchungen (Abb. 3).

### **Gerinnungsfaktoren beeinflussen die Mikrozirkulation**

Unter normalen physiologischen Bedingungen exprimieren bzw. generieren die Endothelzellen antikoagulatorisch wirkende Modulatoren wie NO, PGI<sub>2</sub> und Thrombomodulin.

Während der Sepsis entstehende Mikrothromben können große Bereiche der Mikrozirkulation verlegen und so ein Sauerstoff- und Substratdefizit im Gewebe verursachen. Die Thrombenbildung variiert zwischen den unterschiedlichen Kapillarstrombahnen.

So werden überwiegend Kapillaren der Skelettmuskulatur, der Leber und der Niere verlegt, wohingegen Herz und Milz weniger betroffen sind. Das in der Sepsis geschädigte Endothel sezerniert vermehrt von-Willebrand-Faktor (vWF) in die Blutzirkulation. Durch Interaktion des vWF mit den Thrombozyten können diese nun an subendothiales Kollagen binden und so eine Thrombusbildung initiieren. Diesem Prozess wird durch die Endothelzellschädigung und Apoptose der Endothelzellen Vorschub geleistet (siehe vorheriger Abschnitt), indem das subendothiale Kollagen freigelegt wird und nun die Thrombozyten daran binden können. Unter physiologischen Bedingungen ist das antikoagulatorische System ständig aktiv und verhindert eine sich verselbstständigende Blutgerinnung durch Inhibition verschiedener Gerinnungsfaktoren. Dieses System ist in der Sepsis gestört. So ist z.B. während einer Meningokokkensepsis die Anzahl der Thrombomodulinrezeptoren und der endothelialen Rezeptoren für Protein C reduziert, was mit einer verminderten Aktivierung des Protein C einhergeht. Die verminderte Synthese von Protein C und Thrombomodulin in den Endothelzellen wird durch Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$  ausgelöst [64].

Antithrombin III (AT-III) inhibiert Faktor Xa (FXa) und Thrombin, hat aber auch inhibitorische Eigenschaften auf die Faktoren Tissue-Factor-VIIa (TF-FVIIa) und Faktor IXa (FIXa) und wirkt somit antikoagulatorisch, was auch durch In-vivo-Studien belegt ist [65]. Während der Sepsis kommt es zu einem Verbrauch des AT-III durch eine überschließend aktivierte Gerinnung und zum Abbau durch in der Sepsis aktivierte neutrophile Granulozyten. Parallel dazu sinkt die Synthese dieses Proteins im Rahmen einer negativen akuten Phase-Antwort ab. Normalerweise wird die Aktivität des AT-III durch das auf der Endotheloberfläche exprimierte Heparansulphat der Glykokalix erhöht. Durch die Schädigung der Glykokalix während der Sepsis bleibt diese Verstärkung der AT-III-Wirkung allerdings aus, was einen natürlichen prokoagulatorischen Effekt hat. Die Blutgerinnung in kleinen Gefäßen wird während der Sepsis weiterhin durch

eine Hemmung des Fibrinolysesystems unterstützt. Während Entzündungen wird der tissue-Plasminogen-Aktivator (tPA) von den Endothelzellen in das Blut ausgeschüttet, seine Wirkung wird aber durch anhaltend hohe Konzentrationen des tPA-Inhibitors, aufgrund Stimulation des Endothels mit TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , antagonisiert. Das Resultat ist eine verschlechterte Fibrinolyse mit multiplen Fibrinablagerungen in den Organen [66]. Weiterhin wird während der Sepsis die Deformierbarkeit von Leukozyten und Erythrozyten reduziert, was deren Adhäsionsfähigkeit an den Endothelzellen der Kapillaren verstärkt und so ebenfalls zur Bildung von Mikrothromben beiträgt.

### **Nebenniereninsuffizienz**

Während der Sepsis wird die Nebenniere geschädigt, in Mark und Rinde finden sich multiple ultrastrukturelle Läsionen, die in der späten Phase des septischen Schocks auftreten. Bedingt sind diese Läsionen während gramnegativer Sepsis durch Hämmorrhagien, Mikrothrombenbildung und Nekrose der Zellen. Vermutlich gehen auch Zellen der Nebennieren durch Apoptose zugrunde, die unter anderem durch den Komplementfaktor C5a ausgelöst wird [67]. Ein Verlust der Nebennierenfunktion geht mit signifikant reduzierten Katecholaminspiegeln im Blut einher, was den Gefäßtonus weiter vermindert und bei den Patienten die Ausbildung eines septischen Schocks unterstützt [33]. Diese Erkenntnis der Nebenniereninsuffizienz während der Sepsis führte zu dem therapeutischen Konzept, Glukokortikoiden zu substituieren. Diese Substitutionstherapie hat eine permissive Wirkung auf den Katecholaminbedarf, d.h. während der schweren Sepsis oder des septischen Schocks verbessert sich das Ansprechen auf Katecholamine, und deren Dosis kann oftmals reduziert werden.

### **Diagnose der Zirkulationsstörungen**

Die Diagnose und das Ausmaß der Perfusionsstörung in der Sepsis ergeben sich oftmals aus dem klinischen Bild und anhand von Laborparametern. Wie

schon in der Early Goal Directed Therapy -Studie von Rivers et al. gezeigt, sollten einige wichtige hämodynamische Parameter erhoben und innerhalb der ersten sechs Stunden korrigiert werden, um das Outcome der Patienten zu verbessern [68]. So sollte

- der mittlere arterielle Blutdruck über 65 mmHg gehalten werden,
- der zentralvenöse Druck (ZVD) sollte zwischen 8-12 mmHg liegen (bei beatmeten Patienten ggf.  $\geq 12$  mmHg),
- die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $S_{cv}O_2$ ) über 70% liegen,
- die Urinausscheidung mindestens 0,5 ml/kg KG/h betragen und
- die arterielle Sauerstoffsättigung sollte mehr als 93% betragen [68].

Um ein genaueres Monitoring der Kreislauffunktion zu erreichen, sollten evtl. weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. So kann mittels zentralvenösen Katheters der ZVD gemessen werden, gegebenenfalls sollte die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters (PA-Katheter) oder eines Pulse-Contour-Cardiac-Output-(PICCO)-Katheters in Erwägung gezogen werden, um das Herzzeitvolumen, den Herzindex und den Gefäßwiderstand zu bestimmen. Beide Methoden sind ebenbürtig in der Bestimmung der makrohämodynamischen Parameter sowie der Abschätzung einer septischen Kardiomyopathie und können für deren Diagnose und Prognoseeinschätzung herangezogen werden [69]. Im Modus der kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens (CCO) beider Messmethoden kann gerade im septischen Schock eine sehr präzise Darstellung und Veränderung der ermittelten Parameter nachverfolgt werden. Im Gegensatz zum statischen ZVD geben die mit PICCO- oder PA-Katheter ermittelten Werte adäquate Informationen über die kardiale Vorlast (durch die Ermittlung des globalen enddiastolischen Volumens), die nur durch Messung des ZVD nicht erhalten werden.

Die Messung und Interpretation der makrohämodynamischen Parameter hinsichtlich der kardialen Funktion, des Volumenstatus sowie des extravasalen Lungenwassers sind wichtig für weitere

Therapieentscheidungen. So konnte in einer kleinen monozentrischen Studie gezeigt werden, dass septische Patienten, bei denen am dritten Tag nach Diagnose eines septischen Schocks ein erhöhter extravasaler Lungenwasserindex (EVLWI  $>14$  ml/kg) gemessen wurde, eine signifikant höhere Letalität aufweisen als Patienten mit niedrigerem EVLWI zu diesem Zeitpunkt ( $<14$  ml/kg) [70]. Diese Studie deutet auf eine kalkulierte Flüssigkeitstherapie in der Sepsis hin, die eine Überinfusion vermeidet, um das Outcome zu verbessern [70]. Diese Messwerte lassen jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation zu. Eine deutlich verbesserte Makrohämodynamik bedeutet in der Regel leider noch nicht, dass auch die Mikrozirkulation entscheidend verbessert wurde.

Weiterhin kann über den PA-Katheter auch Blut zur Bestimmung der gemischtenvenösen Sauerstoffsättigung ( $S_vO_2$ ) entnommen werden. Als Surrogatparameter für die  $S_vO_2$  kann aber einfacher die  $S_{cv}O_2$  über einen ZVK gemessen werden. Die  $S_vO_2$  ist niedriger, da das deutlich mehr entsättigte Blut der Koronarstrombahn über den Sinus coronarius nicht durch die  $S_{cv}O_2$  erfasst wird. Die Messung der  $S_{cv}O_2$  bzw. der  $S_vO_2$  gibt am genauesten Auskunft über die Gewebeoxygenierung. Dies ist auch genauer als die Auskunft durch das HZV, welches deutlich anfälliger gegen Messfehler ist als die  $S_{cv}O_2$ . Die  $S_{cv}O_2$  erfasst gut, ob das Sauerstoffangebot den Sauerstoffbedarf des Patienten deckt. Es kann der Anteil des arterio-venösen Shunts abgeschätzt werden sowie eine Bestimmung des HZV mittels des Fick'schen Prinzips erfolgen. Weiterhin kann auch unterschieden werden, ob ein kardiales Problem, ein Volumenmangel, ein vermehrtes arterio-venöses Shunting, eine gesteigerte Sauerstoffextraktion in der Peripherie oder eine Verminderung der Sauerstoffträger vorliegt. Für die spätere Therapie anhand der Early Goal Directed Therapy - Zielparameter ist die  $S_{cv}O_2$  ein Eckpunkt, um Aufkunft über eine verbesserte Mikrozirkulation zu erhalten [71]. Jedoch muss angemerkt werden, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine multizentrische, prospektiv-randomisierte Studie vorliegt,

die zeigen konnte, dass die Anwendung des Pulmonalarterien-Katheters oder die transpulmonale Indikatorverdünnungsmethode das Outcome der Patienten in der Sepsis verbessert.

Mittels der Herz-Echokardiographie (transthorakal oder transösophageal) können die Pumpfunktion und die Vorlast bestimmt werden, wobei diese Verfahren oftmals nicht kontinuierlich angewandt werden können (s.u.).

Die Laktatkonzentration im Blut von Patienten mit Sepsis kann hinweisgebend für den Krankheitsverlauf sein. Laktatwerte über 4 mmol/l sind mit einer deutlich erhöhten Letalität assoziiert [72]. Liegt eine Laktatazidose mit zusätzlicher Anionenlücke vor, so beträgt die Letalitätsrate 56%. Diese Letalitätsrate liegt signifikant über der von Patienten ohne Laktatazidose, bei denen eine Azidose nur mit großer Anionenlücke (39%) besteht, und über der Letalitätsrate bei hyperchlorämischer Azidose (29%) [73]. Fällt der Serumlaktatspiegel bei septischen Patienten mit Werten über 4 mmol/l nicht oder nur geringfügig während der initialen Sepsistherapie, so besteht bei diesen Patienten ein 60%iges Letalitätsrisiko, im Vergleich zu einer 19%igen Letalitätsrate bei Patienten, deren Serumlaktatwerte signifikant in dieser Therapiephase abfallen [74]. Im Rahmen der Sepsis-Bündel, die das stringente Vorgehen bei Diagnose und Therapie der Sepsis vorschreiben, sollte die Laktatbestimmung innerhalb der ersten zwei Stunden nach Diagnosestellung erfolgen [75].

Als weiteres diagnostisches Kriterium zum Abschätzen der Schwere des septischen Krankheitsbildes dient zusätzlich zu der alleinigen Erhebung der Laktatkonzentration die Messung der venös-arteriellen  $CO_2$ -Differenz ( $CO_2$ -gap) in Kombination mit der Laktatclearance. In einer monozentrischen Studie wiesen Patienten mit einer  $CO_2$ -gap  $>6$  mmHg eine niedrigere Laktatclearance und einen erniedrigten Herzindex im Vergleich zu Patienten mit einer  $CO_2$ -gap  $<6$  mmHg auf [76]. In beiden Patientengruppen bestand aber kein Unterschied hinsichtlich der gemischt-

venösen Sauerstoffsättigung. Patienten mit diagnostizierter CO<sub>2</sub>-gap >6 mmHg benötigen oftmals eine Verbesserung des HZV, eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes oder vermehrte Flüssigkeitszufuhr, um die Hämodynamik zu stabilisieren und die Organperfusion zu verbessern [76].

Seit einigen Jahren gibt es technische Möglichkeiten, die Mikrozirkulation beim Patienten direkt zu beobachten und einzuschätzen, inwieweit diese beeinträchtigt ist. Dies kann durch die Anwendung der Orthogonal-Polarization-Spectral-(OPS)-Mikroskopie erfolgen. Diese Methode ist geeignet, am Patienten die Mikrozirkulation an leicht zugänglichen Stellen (wie dem Nagelbett oder der sublingualen Mukosa) direkt zu beobachten [77]. Gerade die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut ist ein Index für die Perfusion des Gastrointestinaltraktes ein-

schließlich der Leber, in denen oftmals während der Sepsis eine Minderperfusion mit nachfolgender Ischämie auftritt. Die OPS erlaubt es, perfundierte und nicht perfundierte Kapillaren anhand der Erythrozytenmobilität zu identifizieren. Weiterhin kann nach Applikation von pharmakologischen Agenzien, die die Vasomotorik verändern, direkt beobachtet werden, ob die Mikrozirkulation tatsächlich verbessert wurde [78]. Bisher ist diese Methode noch nicht in der klinischen Routinediagnostik etabliert, und es liegen noch keine Daten vor, ob das Outcome der Patienten oder deren Hämodynamik durch eine über OPS-Mikroskopie gesteuerte Therapie entscheidend verbessert werden kann. Es existiert auch noch keine Einigung darüber, ob diese diagnostische Methode in der Routine generell angewandt werden sollte. Problematisch bleibt weiterhin, dass die Perfusionsstörungen regional

sehr unterschiedlich sind, und folglich kann kein einheitliches Therapiekonzept zur Verbesserung der Mikrozirkulation daraus abgeleitet werden [79]. Somit sollten momentan weiterhin die etablierten Methoden, wie S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub>, arteriell gemessener Blutdruck, PICCO, Echokardiographie, Urinausscheidung, Laktatkonzentration, arterieller pH-Wert und die arterio-venöse CO<sub>2</sub>-Differenz als diagnostische Indikatoren bzw. Methoden für die Makro- und Mikrozirkulation Verwendung finden.

## Fazit für die Praxis

**Hämodynamische Veränderungen bestimmen den Verlauf eines septischen Geschehens. Geprägt ist dies in den meisten Organen durch eine verminderte Mikrozirkulation aufgrund veränderter Vasomotorik, Gerinnungsaktivierung**

**und Endothelschädigung. Das klinische Bild ist geprägt von Organversagen, wie Niereninsuffizienz, Vigilanzstörung, septischer Kardiomyopathie und gestörter Gerinnung.**

Für den frühen suffizienten Therapiebeginn ist es entscheidend, dass die hämodynamischen Veränderungen frühstmöglich erkannt und schnellstmöglich ausgeglichen werden. Neben der klinischen Untersuchung kommen laborchemischen Untersuchungen wie der  $S_{vO_2}$ , der Serumlaktatkonzentration, der  $CO_2$ -Differenz, Gerinnung sowie dem Blutbild und der Urinausscheidung besondere Bedeutung hinsichtlich der Schwere und Prognose der Sepsis zu. Weiterführende Untersuchungen sollten die Echokardiographie umfassen, um eine septische Kardiomyopathie zu verifizieren. Die Anlage eines PICCO-Katheters oder Pulmonalarterienkatheters ist zu erwägen, um HZV und Widerstände zu messen. Noch nicht endgültig kann eine Aussage hinsichtlich der OPS und von Endothelzellmarkern getroffen werden, diese können zusätzliche Informationen für die Störung der Mikrozirkulation und Endothelzellschädigung liefern. Auf der Basis dieser rasch zu erhebenden Befunde sollte neben der kausalen Sepsistherapie auch die supportive Therapie zur Korrektur der hämodynamischen Veränderungen durchgeführt werden. Hierbei sind die vorgegebenen Zielparameter wie ZVD,  $S_{vO_2}$  der MAP, Hämatokrit, die Urinausscheidung und die arterielle Sauerstoffsättigung die maßgeblichen Parameter für die suffiziente Therapie.

### Literaturverzeichnis

1. Sakr Y, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(9):1825-31.
2. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med* 2006;32(6):799-807.
3. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002;28(9):1208-1217.
4. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27(7):1369-1377.
5. King CJ, et al. Ileal mucosal oxygen consumption is decreased in endotoxemic rats but is restored toward normal by treatment with aminoguanidine. *Crit Care Med* 1999;27(11):2518-2524.
6. Rosser DM, et al. Endotoxin reduces maximal oxygen consumption in hepatocytes independent of any hypoxic insult. *Intensive Care Med* 1998;24(7):725-729.
7. Waisbren BA. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the *Salmonella*: a clinical and therapeutic study. *AMA Arch Intern Med* 1951;88(4):467-488.
8. MacLean LD, et al. Patterns of septic shock in man - a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967;166(4):543-562.
9. Clowes GH Jr, Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann Surg* 1966;163(6):866-885.
10. Gunnar RM, et al. Hemodynamic measurements in bacteremia and septic shock in man. *J Infect Dis* 1973; 128:Suppl 295-298.
11. Winslow RJ, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973;54(4):421-432.
12. Krausz MM, et al. Cardiopulmonary effects of volume loading in patients in septic shock. *Ann Surg* 1977;185(4):429-434.
13. Parker MM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100(4):483-490.
14. Ellrodt AG, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985;110(2):402-409.
15. Natanson C, et al. Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest* 1989;83(1):243-251.
16. Natanson C, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 1989;169(3):823-832.
17. Parker MM, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97(1):126-131.
18. Poelaert J, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23(5):553-560.
19. Jardin F, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999;116(5):1354-1359.
20. Jones AE, et al. Diagnostic accuracy of left ventricular function for identifying sepsis among emergency department patients with nontraumatic symptomatic undifferentiated hypotension. *Shock* 2005;24(6):513-517.
21. Scheuren K, et al. Left ventricular end-diastolic area is a measure of cardiac preload in patients with early septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(9):759-765.
22. Cunnion RE, et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73(4):637-644.
23. Dhainaut JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75(3):533-541.
24. Lanone S, et al. Muscular contractile failure in septic patients: role of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2308-2315.
25. Groeneveld AB, et al. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1991;25(1):80-88.
26. Hotchkiss RS, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [ $^{18}F$ ]fluoromisonidazole. *Am J Physiol* 1991;261(4 Pt 2):R965-972.
27. Yu P, et al. Myocardial collagen changes and edema in rats with hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1997;25(4):657-662.
28. Chagnon F, et al. Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2006;34(1):127-133.
29. Finkel MS, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257(5068):387-389.
30. Tavernier B, et al. Myofilament calcium sensitivity is decreased in skinned cardiac fibres of endotoxin-treated rabbits. *Cardiovasc Res* 1998;38(2):472-479.
31. Tavernier B, et al., Phosphorylation-dependent alteration in myofilament  $Ca^{2+}$  sensitivity but

- normal mitochondrial function in septic heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):362-367.
32. Lew WY, et al. Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28(6):1367-1371.
33. Annane D, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):458-465.
34. Korach M, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med* 2001;29(7):1380-1385.
35. Cryer HM, et al. Skeletal microcirculatory responses to hyperdynamic Escherichia coli sepsis in unanesthetized rats. *Arch Surg* 1987;122(1):86-92.
36. Cronenwett JL, Lindenauer SM. Direct measurement of arteriovenous anastomotic blood flow in the septic canine hindlimb. *Surgery* 1979;85(3): 275-282.
37. Guc MO, Furman BL, Parratt JR. Endotoxin-induced impairment of vasopressor and vasodepressor responses in the pithed rat. *Br J Pharmacol* 1990;101(4):913-919.
38. Groeneveld AB, et al. Circulating endothelin and nitrate-nitrite relate to hemodynamic and metabolic variables in human septic shock. *Shock* 1999;11(3): 160-166.
39. Hebert MT, Marshall JM. Direct observations of responses of mesenteric microcirculation of the rat to circulating noradrenaline. *J Physiol* 1985;368:393-407.
40. Tyml K, Yu J, McCormack DG. Capillary and arteriolar responses to local vasodilators are impaired in a rat model of sepsis. *J Appl Physiol* 1998;84(3):837-844.
41. Piepot HA, et al. Lipopolysaccharide impairs endothelial nitric oxide synthesis in rat renal arteries. *Kidney Int* 2000;57(6):2502-2510.
42. Hohlfeld T, et al. The contribution of tumour necrosis factor-alpha and endothelin-1 to the increase of coronary resistance in hearts from rats treated with endotoxin. *Br J Pharmacol* 1995;116(8):3309-3315.
43. Van Heuven-Nolsen D, De Wildt DJ, Nijkamp FP. Disturbed adrenergic regulation of coronary flow in the guinea-pig heart after endotoxin. *Eur J Pharmacol* 1985;118(3): 341-345.
44. Wang SY, et al. Chronic septicemia alters alpha-adrenergic mechanisms in the coronary circulation. *J Surg Res* 1997;69(1): 61-66.
45. Sibelius U, et al. Staphylococcal alpha-toxin provokes coronary vasoconstriction and loss in myocardial contractility in perfused rat hearts: role of thromboxane generation. *Circulation* 2000;101(1):78-85.
46. Reines HD, et al. Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet* 1982;2(8291):174-175.
47. Jones JJ, et al. Contractile function and myoplasmic free Ca<sup>2+</sup> (Cam) in coronary and mesenteric arteries of endotoxemic guinea pigs. *Shock* 1999;11(1):64-71.
48. Fantini GA, et al. Adrenergic mechanisms contribute to alterations in regional perfusion during normotensive E. coli bacteremia. *J Trauma* 1989;29(9):1252-1257.
49. Mulder MF, et al. The fall of cardiac output in endotoxemic rats cannot explain all changes in organ blood flow: a comparison between endotoxin and low venous return shock. *Shock* 1996;5(2):135-140.
50. Yamamoto S, et al. Endothelin causes portal and pulmonary hypertension in porcine endotoxemic shock. *Am J Physiol* 1997;272:1239-1249.
51. Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7): 813-818.
52. Goncalves GM, Zamboni DS, Camara NO. The role of innate immunity in septic acute kidney injuries. *Shock* 2010;34 Suppl 1:22-26.
53. Allman KG, et al. L-arginine augments nitric oxide production and mesenteric blood flow in ovine endotoxemia. *Am J Physiol* 1996;271:H1296-1301.
54. Pastor CM. Vascular hyporesponsiveness of the renal circulation during endotoxemia in anesthetized pigs. *Crit Care Med* 1999;27(12):2735-2740.
55. Schwartz D, et al. Inhibition of constitutive nitric oxide synthase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolysaccharide administration provokes renal dysfunction in rats. *J Clin Invest* 1997;100(2):439-448.
56. Rosengarten B, et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:140-147.
57. Waller J, Gardiner SM, Bennett T. Regional haemodynamic responses to acetylcholine, methoxamine, salbutamol and bradykinin during lipopolysaccharide infusion in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1994;112(4):1057-1064.
58. Gunnell CA, et al. Vascular effects of LPS in mice deficient in expression of the gene for inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1998;275(2 Pt 2):H416-H421.
59. Schneider F, et al. Effect of bacterial lipopolysaccharide on function of rat small femoral arteries. *Am J Physiol* 1994;266(1 Pt 2):H191-H198.
60. Martin CM, et al. Differential impairment of vascular reactivity of small pulmonary and systemic arteries in hyperdynamic sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1):164-172.
61. Gardiner SM, et al. Regional haemodynamic responses to infusion of lipopolysaccharide in conscious rats: effects of pre- or post-treatment with glibenclamide. *Br J Pharmacol* 1999;128(8):1772-1778.
62. Cameron EM, et al. Mesenteric and skeletal muscle microvascular responsiveness in subacute sepsis. *Shock* 1998;9(3):184-192.
63. Matsuda N, Hattori Y. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res* 2007;43(4):117-137.
64. Conway EM, Rosenberg RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol* 1988;8(12):5588-5592.
65. Dickneite G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost* 1998;24(1):61-69.
66. Machado FR, Cesar MS. Sepsis, coagulation and anticoagulants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010 Sep 1;10(3):204-213.
67. Flierl MA, et al. The complement anaphylatoxin C5a induces apoptosis in adrenomedullary cells during experimental sepsis. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2560.
68. Rivers E, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-1377.
69. Ritter S, Rudiger A, Maggiorini M. Transpulmonary thermodilution derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Crit Care* 2009;13(4):R133.
70. Yang CS, et al. [The prognostic value of extravascular lung water index in critically ill septic shock patients]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006;45(3):192-195.

71. Walley KR, Use of Central Venous Oxygen Saturation to Guide Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2011 Sep;184(5):514-520.
72. Mikkelsen ME, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009;37(5):1670-1677.
73. Gunnerson KJ, et al. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. Crit Care 2006;10(1):R22.
74. Arnold RC, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. Shock 2009;32(1):35-39.
75. Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34(1):17-60.
76. Vallee F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? Intensive Care Med 2008;34(12):2218-2225.
77. Groner W, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. Nat Med 1999;5(10):1209-1212.
78. De Backer D, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(1):98-104.
79. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. Crit Care 2005;9 Suppl 4:S9-S12.

### Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.  
Michael Henrich  
D.Phil.**



Klinik für Anästhesiologie,  
Operative Intensivmedizin und  
Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Gießen und  
Marburg, Standort Gießen  
Rudolf-Buchheim-Straße 7  
35392 Gießen, Deutschland

Tel.: 0641 9944401  
Fax. 0641 9944409

E-Mail: michael.henrich@anatomie.  
med.uni-giessen.de