

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Direktor Prof. Dr. med. Christian Zöllner
Zentrumsleiter Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Calcium-Sensitizer verbessern die hämodynamische Stabilität im experimentellen septischen Schock verglichen mit Dobutamin

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Stephan Holst
aus Hamburg

Hamburg 2017

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 07.02.2018

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Kubitz

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Alexander Schwoerer

Inhalt

1	Einleitung.....	5
1.1	Definition der Sepsis	5
1.2	Epidemiologie der Sepsis	5
1.3	Theoretische Grundlagen zur Sepsis	6
1.4	Pathophysiologie der Sepsis.....	8
1.5	Grundlagen der Sepsistherapie.....	9
1.6	Volumentherapie	10
1.7	Supportive Therapie der Sepsis.....	10
1.8	Fragestellung der Arbeit.....	15
2	Methodik.....	16
2.1	Versuchstiere	16
2.2	Allgemeinanästhesie	18
2.3	Operatives Vorgehen und Instrumentierung:.....	19
2.4	Messverfahren	27
2.5	Versuchsprotokoll	27
2.6	Übersicht der Messgeräte und -katheter.....	33
2.7	Messungen und Messparameter	33
2.8	Interventionen	39
3	Ergebnisse	45
3.1	Demographische Daten der Versuchstiere	45
3.2	Hämodynamik	47
3.3	Flüssigkeitsbilanz.....	62
3.4	Katecholaminbedarf.....	64
3.5	Endotoxinbedarf.....	65
3.6	Überlebenszeit	67
3.7	Parameter der Oxygenierung.....	69
3.8	Laborwerte	70
3.9	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AvDO ₂)	76
4	Diskussion.....	78
4.1	Experimentelles Modell	78
4.2	Methodik und Statistik.....	79
4.3	Ergebnisse	83

5	Zusammenfassung.....	94
6	Summary	95
7	Abbildungsverzeichnis.....	96
8	Formelverzeichnis	97
9	Tabellenverzeichnis.....	98
10	Abkürzungsverzeichnis.....	100
11	Literaturverzeichnis.....	103
12	Danksagung	114
13	Lebenslauf	115
14	Eigene Publikationen.....	116
15	Eidesstattliche Versicherung	117

1 Einleitung

1.1 Definition der Sepsis

In der neuen Definition aus dem Jahr 2016 wird als Sepsis eine lebensbedrohliche Organdysfunktion bezeichnet, die durch eine übersteigerte Abwehrreaktion auf eine Infektion entsteht (Opal et al. 2016).

Die ältere Definition der Sepsis unterteilte die Sepsis noch in mehrere Verlaufsformen:

"Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen die drei, in ihrer Schwere unterschiedlichen Verlaufsformen einer systemischen, meist bakteriellen, generalisierten Infektion des menschlichen Organismus und dessen komplexe inflammatorische Abwehrreaktion auf diese Bakterieninvasion dar". (Ragaller et al. 2009).

1.2 Epidemiologie der Sepsis

Die Sepsis ist ein häufiges intensivmedizinisches Krankheitsbild und trotz großen Forschungsaufwands noch immer mit einer hohen Letalität assoziiert. Die Sepsis selbst kann zu einem Versagen von einem oder mehreren Organen führen, die Mortalität wird mit 30-50% angegeben (Angus & van der Poll 2013), (Engel et al. 2007). Allgemein kann festgestellt werden, dass die Sepsis, vor allem die schwere Sepsis und der septische Schock, mit einer hohen Letalität einhergehen (Engel et al. 2007). Die Häufigkeit der Neuerkrankung des Krankheitsbildes der Sepsis ist in den Vereinigten Staaten im Jahr von 2000 - 2008 jährlich um 7-8% angestiegen. Im Jahr 2000 lag die Inzidenz in den USA noch bei 221 / 100 000 Einwohnern, währenddessen es im Jahr 2008 schon 377 / 100 000 Einwohnern waren (Hall et al. 2011). "Die Sepsis ist die Haupttodesursache bei Intensivpatienten und eines der kostenintensivsten Krankheitsbilder der modernen Intensivmedizin" (Angus et al. 2001). In Zahlen ausgedrückt lagen im Jahr 2011 die Krankenhausgesamtkosten für die Sepsis bei ca. 20 Billionen US-Dollar (Torio & Andrews 2013). In den Vereinigten

Staaten Amerikas war damit die Inzidenz der Sepsis häufiger als die Inzidenz des Myokardinfarktes (Yeh et al. 2010).

Die Untersuchung "Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus" (Fleischmann et al. 2016) kam für den Zeitraum von 2007 bis 2013 in Deutschland zu ähnlichen Ergebnissen. Die Inzidenz der Sepsis stieg in diesem Zeitraum um 5,7% an und lag im Jahr 2013 bei 335 / 100 000 Einwohnern. Die Mortalität wird für die schwere Sepsis mit 43,6% und für den septischen Schock mit 58,8% angegeben (Fleischmann et al. 2016).

1.3 Theoretische Grundlagen zur Sepsis

Der Begriff Sepsis (Fäulnis) ist schon seit der Antike bekannt und wurde schon von Hippokrates 400 vor Christus beschrieben. Schon in der Antike wurde beobachtet, dass Septikämie typischerweise mit Fieber einhergeht. Mittlerweile ist bekannt, dass die Auslöser einer Sepsis pathogene Mikroorganismen sind. Das Krankheitsbild der Sepsis ist bei der Bekämpfung gegen die pathogenen Mikroorganismen geprägt durch eine systemische Ausschüttung von humoralen und zellulären Mediatoren, wobei es dem Organismus nicht gelingt eine lokale Begrenzung des Infektionsherdes durchzuführen. Somit ist die Sepsis, laut Definition, als eine "systemische Entzündungsreaktion auf einen infektiösen Stimulus (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS)" (Moerer & Quintel 2009) zu verstehen (Bone et al. 1992). Der Begriff SIRS wurde auch in der Definition der Sepsis im Jahr 2001 beibehalten. Von der Sepsis muss das SIRS unterschieden werden. Das SIRS ist als eine Art Vorstufe der Sepsis zu verstehen, bei dem es aufgrund einer Läsion zu einer systemischen proinflammatorischen Reaktion des Immunsystems kommt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Sepsis bei gleichzeitigem Vorliegen eines SIRS und einer Infektion vorliegt. Von einer schweren Sepsis spricht man, wenn bei der Sepsis gleichzeitig eine Organdysfunktion vorhanden ist. Ein septischer Schock besteht dann, wenn zu der Sepsis eine therapierefraktäre Hypotension oder Hypoperfusion trotz adäquater Volumentherapie hinzukommt (Moerer & Quintel 2009).

Die aktuelle internationale Definition der Sepsis vom Februar 2016 "Sepsis-3" beinhaltet die SIRS-Kriterien jetzt allerdings nicht mehr, da auch Patienten ohne das Vorliegen einer Sepsis ein SIRS haben können und die Parameter zur Detektion einer Sepsis viel zu unspezifisch waren. Bei Patienten mit mehr als zwei SIRS-Kriterien kann das SIRS somit als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schweren Sepsis gesehen werden (Sprung et al. 2006). Vielmehr wird jetzt das Organversagen als sogenannter SOFA-Score (Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score) in den Mittelpunkt gerückt (Opal et al. 2016). Der sog. quickSOFA-Score (qSOFA-Score) dient dazu, Patienten mit einer möglichen Sepsis frühzeitig ohne Labordiagnostik erkennen zu können. Dieser Score hat eine wesentlich höhere Spezifität als der zuvor genutzte "SIRS-Score". Bewertet werden 3 Parameter: Systolische Blutdruckänderung < 100 mmHg, Atemfrequenz > 22 /min und Bewusstseinsverschlechterung des Patienten (für jeden Parameter wird ein Punkt vergeben). Bei einem Score > 2 Punkte soll nach einem Organversagen gesucht werden. Der SOFA-Score selbst wurde 1994 von der ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) erstellt, um entweder an einzelnen Patienten oder Patientengruppen die Ausprägung eines Organversagens bzw. Organdysfunktion objektiv beschreiben zu können (Vincent et al. 1996).

Folgende Parameter werden mit dem SOFA-Score gemessen:

- paO_2 / FiO_2 ratio (Horowitz Index)
- Glasgow Coma Scale
- Mittlerer arterieller Blutdruck
- Gabe von Vasopressoren
- Serumkreatinin und Urinausscheidung
- Bilirubin
- Thrombozytenzahl

Des Weiteren wird nicht mehr zwischen Sepsis, schwerer Sepsis und septischen Schock unterschieden, da die Übergänge dazwischen fließend waren. In der neuen Definition ist die Sepsis als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine übersteigerte Abwehrreaktion auf eine Infektion entsteht (Opal et al. 2016).

Ein septischer Schock liegt dann vor, wenn bei einer anhaltenden Hypotension Vasopressoren nötig sind, um den MAD > 65 mmHg zu halten und ein Laktat > 2 mmol/l trotz ausreichender Volumengabe vorliegt (Opal et al. 2016).

1.4 Pathophysiologie der Sepsis

In den letzten Jahren hat sich beim Krankheitsbild der Sepsis ein Erregerwandel vollzogen. Während damals die Hauptmikroorganismen gramnegativ waren, ist heute eine Zunahme der grampositiven Mikroorganismen zu verzeichnen (Bochud et al. 2001). Auf molekularer Ebene spielen insbesondere PAMP's (pathogen associated molecular patterns) eine zentrale Rolle bei der Auslösung einer systemischen Wirtsantwort bis zur Auslösung von (infektionsfernen) Organschäden und Organversagen (Bochud & Calandra 2003).

Diese angeborene Immunität ist evolutionär angelegt und schützt in erster Linie vor eindringenden mikrobiologischen Krankheitserregern (Akira et al. 2006). Vereinfacht kann gesagt werden, dass die Familie der sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR) eine große Varietät von mikrobiologischen Bestandteilen erkennen kann. Durch alle über den extrazellulären TLR-Rezeptor vermittelten Signale wird die Transkription von NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer) gesteuert. Durch NF- κ B wird die Expression einer großen Reihe von inflammatorischen Zytokinen gesteuert (Kawai T & Akira S 2007). Momentan sind ca. 13 TLR-Rezeptoren bekannt, welche in der Lage sind, unterschiedliche Struktur motive der Pathogene (PAMP) zu erkennen.

Das wohl am besten erforschte PAMP ist das LPS (Lipopolysaccharid), einem Bestandteil der Hülle gramnegativer Bakterien. Das LPS bindet CD-14 (Cluster of differentiation) vermittelt an den TLR4 (Toll like receptor) und löst daraufhin eine proinflammatorische intrazelluläre Signalkaskade aus (Wendel et al. 2009).

Im Allgemeinen kommt es gerade in der frühen Anfangsphase der Sepsis zu einem „Zytokinsturm“ mit einer hyperinflammatorischen Überaktivierung des Immunsystems. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer Immunsuppression mit nachfolgender Immunparalyse (Hotchkiss & Nicholson 2006). Aufgrund des

pathophysiologischen immunologischen Geschehens zwischen überschießender Immunreaktion mit nachfolgender Immunparalyse versterben die Patienten häufig im Multiorganversagen. Des Weiteren ist beim Krankheitsbild der Sepsis eine Störung der Mikro- und Makrozirkulation von zentraler Bedeutung. Gerade eine intakte Mikrozirkulation gewährleistet den Sauerstofftransport zum Gewebe, eine suffiziente immunologische Funktion und den Abtransport von Stoffwechselendprodukten (Ragaller et al. 2007). Im septischen Schock kommt es jedoch zu einer schweren Störung der Mikrozirkulation mit einer daraus resultierenden Fehlverteilung der Perfusion; in diesem Fall spricht man von einem distributiven Schock. Die Folge ist, dass sowohl der Sauerstofftransport zum Gewebe als auch der Stoffwechselabtransport nicht mehr richtig funktionieren und hieraus eine Gewebehypoxie resultiert (Ince 2005).

1.5 Grundlagen der Sepsistherapie

Eine Fokussanierung sollte bei einem floriden Infektfokus an erster Stelle stehen, um das Krankheitsbild der schweren Sepsis oder dem septischen Schock erfolgreich behandeln zu können. Ebenfalls wird eine Entfernung bzw. ein Wechsel von Kathetermaterial empfohlen, wenn zum einen unklare Symptome einer Sepsis vorliegen oder die Einstichstelle gerötet bzw. entzündet ist (Ragaller et al. 2007).

Eine kalkulierte hochdosierte antimikrobielle Therapie mit einem hochpotenten Breitspektrumantibiotikum ist empfohlen. Hierbei sollte auch ein Augenmerk auf die ortsüblichen Resistenzmuster der jeweiligen Intensivstation gelegt werden. Nach entsprechenden mikrobiologischen Monitoring sollte dann eine gezielte antibiotische Therapie erfolgen. Ein weiteres wichtiges Element der medikamentösen Therapie des septischen Schock ist eine adäquate Kreislauf- und Flüssigkeitstherapie.

Durch eine adäquate hämodynamische Therapie mit Volumensubstitution und Katecholamintherapie soll eine hämodynamische Stabilisierung erreicht werden, um die Makro- und die Mikrozirkulation aufrecht zu erhalten.

1.6 Volumentherapie

Um einen ausreichenden Perfusionsdruck im septischen Schock aufrechterhalten zu können, ist neben dem Einsatz von Katecholaminen auch eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution unabdingbar. Primär sollte allerdings versucht werden, die kardiale Vorlast durch eine adäquate Volumentherapie zu erhöhen. Wenn dieses durch ausreichende Volumengabe nicht mehr möglich ist, sollte der Einsatz von Vasopressoren erfolgen. Nach den S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) ist eine Volumensubstitution die erste Maßnahme, um eine ausreichende hämodynamische Stabilisierung zu erreichen; Empfehlung Grad A (Reinhart et al. 2006). Jedoch ist nach der DSG eine Gabe von Kristalloiden zu favorisieren (Leitlinien & Sepsis-gesellschaft 2010).

Bei dem Einsatz von kristalloiden Lösungen ist allerdings darauf zu achten, balancierte Lösungen zu verwenden, um eine hyperchlorämische Azidose zu vermeiden (Story et al. 2006). Der Einsatz von kolloiden Lösungen, zeigte, dass es in der Gruppe mit HAES behandelten Patienten zu einem vermehrten Nierenversagen kommen kann (Brunkhorst et al. 2008; Schortgen et al. 2001). Aus diesem Grunde wird der Einsatz von kristalloiden oder kolloiden Lösungen in der Fachliteratur kontrovers diskutiert.

1.7 Supportive Therapie der Sepsis

Das Ziel sollte es sein, eine hämodynamische Stabilisierung des "Sepsis-Patienten" zu erreichen, um den Sauerstoffbedarf der Körperzellen zu gewährleisten (Ragaller et al. 2009). Dieses kann zusätzlich durch den Einsatz von Vasopressoren erreicht werden. Die endogenen Katecholamine werden im Körper folgendermaßen synthetisiert:

Über mehrere Zwischenschritte wird aus der Aminosäure L-Thyrosin Dopamin gebildet. In den postganglionären Nervenzellen des sympathischen Nervensystems wird Dopamin zu Noradrenalin synthetisiert. Eine weitere Umwandlung zu Adrenalin aus Noradrenalin erfolgt im Nebennierenmark. Somit werden Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin zu den endogenen

Katecholaminen gezählt. Die Katecholamine wirken ihrerseits über spezifische Rezeptoren, insbesondere die α_1 - und α_2 -Rezeptoren, β_1 - und β_2 -Rezeptoren sowie die DA_1 - und DA_2 -Rezeptoren. Die o.g. Rezeptoren werden mittels eines Agonisten stimuliert. Durch ein G-Protein wird eine intrazelluläre Signalkaskade über Aktivierung der Adenylatcyclase ausgelöst, wodurch es zu einem Anstieg des cAMP (zyklisches Aminomonophosphat) kommt. cAMP wirkt seinerseits als second Messenger.

Eine Stimulation der α_1 -Rezeptoren bewirkt eine Vasokonstriktion. Über die präsynaptischen α_2 -Rezeptoren wird eine negative Feedback-Regulation ausgelöst. Wenn die β_1 -Rezeptoren stimuliert werden, wirkt dieses positiv inotrop und positiv chronotrop. Eine Stimulation der postsynaptischen β_2 -Rezeptoren bewirkt eine Relaxation der glatten Muskulatur, welche sich insbesondere durch eine Vasodilatation und Bronchodilatation bemerkbar macht. Durch Stimulation der DA_1 -Rezeptoren wird vor allem eine Vasodilatation in den Nierengefäßen und im Splanchnikusgebiet ausgelöst. Über eine Stimulation der DA_2 -Rezeptoren wird eine emetische Wirkung ausgelöst.

Zusammengefasst werden die pharmakokinetischen Eigenschaften der am häufigsten eingesetzten Katecholamine bei der Sepsistherapie nachfolgend beschrieben:

1.7.1 Dobutamin

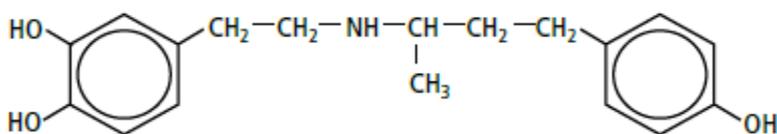


Abbildung 1.1: Strukturformel des Dobutamins
Abbildung aus Striebel HW. Die Anästhesie. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer 2014; 625.
Kapitel spezielle anästhesierelevante Medikamente

Dobutamin selbst ist ein synthetisch hergestelltes Katecholamin. Es entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über die Stimulation der β_1 -Rezeptoren. Dadurch kommt es durch die positiv inotrope Wirkung zu einer Erhöhung des HZV. Bei höherer Dosierung kommt es auch zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Bei

sehr hohen Dosierungen werden zusätzlich die β_2 -Rezeptoren stimuliert, was zur Vasodilatation führt.

1.7.2 Noradrenalin

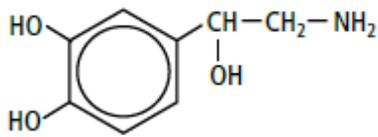


Abbildung 1.2: Strukturformel des Noradrenalins

Abbildung aus Striebel HW. Die Anästhesie. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer 2014; 625. Kapitel spezielle anästhesierelevante Medikamente

Noradrenalin ist ein endogenes Katecholamin. Eine Vasokonstriktion wird über Stimulierung der postsynaptischen α_1 -Rezeptoren vermittelt; zusätzlich wirkt es auch auf die β_1 -Rezeptoren. Noradrenalin ist eines der Standard-Katecholamine zur Therapie der Sepsis.

Gemäß den Sepsisleitlinien von 2010 gibt es keine eindeutige Empfehlung für einen bestimmten Vasopressor (Müllner et al. 2008). Auch in den Leitlinien von 2010 wird Noradrenalin als Substanz der ersten Wahl für den septischen Schock empfohlen (Martin et al. 2000).

1.7.3 Adrenalin

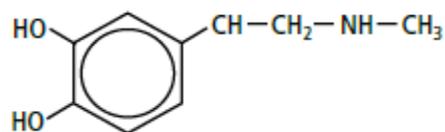


Abbildung 1.3: Strukturformel des Adrenalins

Abbildung aus Striebel HW. Die Anästhesie. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer 2014; 625. Kapitel spezielle anästhesierelevante Medikamente

Adrenalin ist ebenfalls ein endogenes Katecholamin. In niedriger Dosierung bindet es an die β_1 - und β_2 -Rezeptoren und induziert dadurch eine Vaso- und Bronchodilatation. Weiterhin hat es eine positiv chronotrope Wirkung. In hoher Dosierung wirkt es durch Stimulierung der α_1 -Rezeptoren auch vasokonstriktiv. Gemäß Sepsisleitlinien von 2010 kann eine Therapie mit Adrenalin in Erwägung gezogen werden, wenn trotz Dobutamin eine linksventrikuläre Pumpfunktionsstörung persistiert (Leitlinien & Sepsis-gesellschaft 2010). Eine

Kombinationstherapie mit Dobutamin ist allerdings nicht angeraten (Prielipp et al. 1998).

1.7.4 Levosimendan

Eine großtierexperimentelle Studie legt als weitere interessante Therapieoption die Behandlung mit Levosimendan nahe.

Levosimendan ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Calcium-Sensitizer und besitzt eine große Attraktivität beim myokardialen Pumpversagen im Rahmen der dekompensierten Herzinsuffizienz. Pharmakokinetisch wird Levosimendan sowohl im Darm als auch hepatisch zum Metaboliten OR-1896 umgewandelt. Die Eliminationshalbwertszeit von Levosimendan selbst wird mit ca. einer Stunde angegeben (Sandell et al. 1995; Lilleberg et al. 1994). Die hämodynamische Wirkung ist auf den Metaboliten OR-1896 zurückzuführen. Seine Halbwertszeit beträgt 70 - 80 Stunden (Kivikko S 2002). Dieser Metabolit ist auch für die verlängerte Wirkung von Levosimendan verantwortlich (Kivikko et al. 2003). Das kardiospezifische Troponin C wird für Calcium sensibilisiert, ohne dass hierfür ein second-messenger wie cAMP benötigt wird (Rosevear & Finley 2003; Sorsa et al. 2001).

Levosimendan bindet an das N-terminale Ende des mit Calcium gesättigten Troponin-C. Hierdurch wird die Aktin-Myosin-Querbrücken-Bindung im Myokard verstärkt, ohne den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen (Haikala, Nissinen, et al. 1995). Intrazelluläre Konzentrationsänderungen von Calcium werden in der Regel nicht bewirkt.

Zusätzlich besitzt diese Substanzgruppe präkonditionierende Effekte über eine Aktivierung von K_{ATP} -abhängigen Kalium-Kanälen (Haikala, Kaivola, et al. 1995), (Pagel et al. 1996). Ebenfalls wirkt Levosimendan durch die Aktivierung der K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle auf die glatte Muskulatur relaxierend. Somit erscheint das Medikament als sinnvolle Therapieoption bei Patienten mit schwerer Sepsis, da in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, dass Levosimendan eine vasodilatierende Wirkung auf die Koronargefäße, das gesamte arterielle System und den Pulmonalkreislauf hat. (Bowman et al. 1999; Kaheinen et al. 2001; Pataricza 2000; du Toit et al. 2008; Witt et al. 2002). In

experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Levosimendan den Blutfluss im Splanchnikusgebiet erhöhen kann (Morelli et al. 2005; Dubin et al. 2006; Schwarte et al. 2005).

Der Vollständigkeit halber seien außerdem noch die PDE-III-Inhibitoren (Phosphodiesterase-III-Inhibitoren), wie z.B. Enoximom und Milrinon genannt. PDE-III-Inhibitoren sind Arzneistoffe, welche selektiv den Abbau von cAMP inhibieren. Hierdurch kommt es konsekutiv zu einer Erhöhung der Calciumaufnahme in der Zelle, wodurch es zu einer Inotropiesteigerung kommt. Levosimendan hat jedoch erst in höheren Dosierungen einen hemmenden Effekt auf die Phosphodiesterase-III (Gruhn et al. 1998). Ebenfalls bemerkenswert ist, dass Levosimendan normalerweise keine Konzentrationsänderungen von intrazellulärem Calcium bewirkt. Ionenpumpen, die einen transmembranösen Gradienten unter Verbrauch von ATP aufrecht erhalten müssen, werden nicht aktiviert (Hasenfuss et al. 1995). Im Gegensatz dazu bewirken klassische Inotropika Konzentrationsänderungen der intrazellulären Calcium-Ionen durch Aktivierung von Ionenpumpen. Bei Levosimendan kommt dieses als mögliche Arrhythmiequelle nicht zum Tragen (Raasmaja et al. 1992).

Daneben bewirken PDE-III-Inhibitoren eine periphere und pulmonale Vasodilatation. Ebenfalls gibt es auch Phosphodiesterasen vom Typ I und Typ II, diese bauen jedoch unselektiv alle intrazellulären Nukleotide ab.

1.8 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit wird von der Hypothese ausgegangen, dass es im Rahmen der septischen Kardiomyopathie zu einer systolischen und diastolischen Dysfunktion kommt. Levosimendan steigert die myokardiale Kontraktilität und senkt den pulmonalvaskulären Widerstand unabhängig von der β -adrenergen Signalkaskade. Zur Überprüfung der Hypothese wurde Levosimendan in Kombination mit Noradrenalin eingesetzt. Levosimendan bewirkt eine periphere Vasodilatation und somit eine potentiell bessere Gewebepfusion sowie durch Inotropiesteigerung eine Erhöhung des Herzzeitvolumens (Oldner et al. 2001).

In dem Großtierexperiment sollten folgende drei Hypothesen untersucht werden:

1. Eine Kreislaufstabilisierung im septischen Schock mit Levosimendan verbessert den Vasopressor- und Katecholaminbedarf im Vergleich zu Dobutamin bzw. Placebo.
2. Levosimendan steigert das Herzminutenvolumen und hat einen positiven Effekt auf die Makrozirkulation im Vergleich zu Dobutamin bzw. Placebo.
3. Levosimendan hat bei akuter Endotoxinämie einen potentiellen Überlebensvorteil im Vergleich zu Dobutamin bzw. Placebo.

2 Methodik

Die experimentellen Untersuchungen dieser Arbeit wurden durch die lokale Tierschutzbehörde in Hamburg genehmigt. Die experimentellen Untersuchungen wurden von April 2008 – Januar 2009 am Institut für experimentelle Anästhesiologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf durchgeführt. Es handelte sich hierbei um eine doppelblind-randomisierte Studie.

Genehmigung zur Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren: Nr.: 79/07 (24.10.2007); Förderung FFM: NWF – 08/05 (04.12.2007)

2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 48 Hausschweine männlichen Geschlechtes mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 37,1 kg. Nach der Entblindung der Gruppen gingen in die statistische Auswertung 25 Versuchstiere ein.

Die Gruppen waren wie folgt aufgeteilt:

- Fünf Versuchstiere befanden sich in der Kontroll-Gruppe (NaCl / Placebo),
- zehn Versuchstiere befanden sich in der Dobutamin-Gruppe und
- zehn Versuchstiere befanden sich in der Levosimendan-Gruppe.

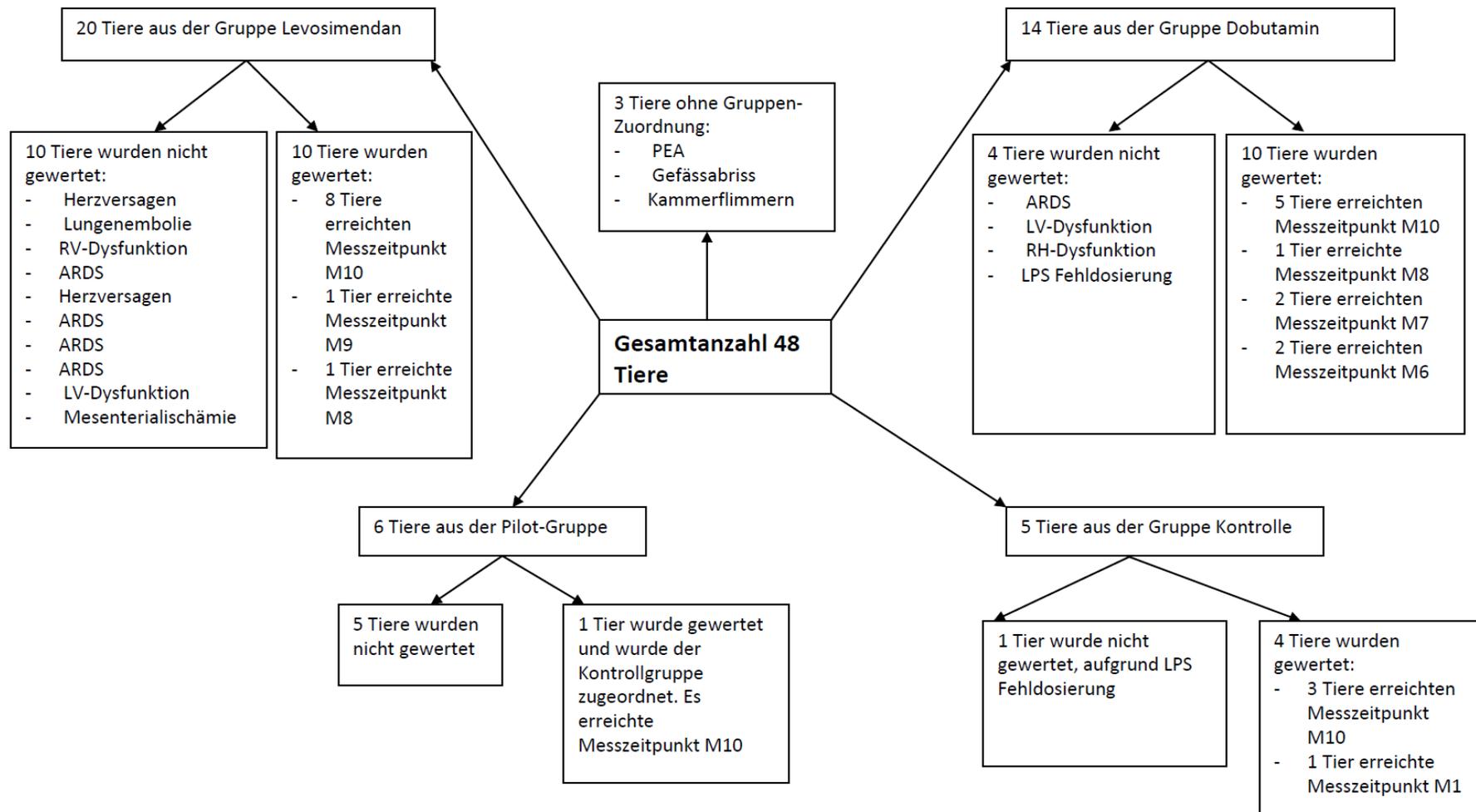


Abbildung 2.1: Übersicht der Gesamtanzahl der Tiere und Gruppeneinteilungen
 Abkürzungen: RV-Dysfunktion: Rechtsventrikuläre Dysfunktion; LV-Dysfunktion: Linksventrikuläre Dysfunktion; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; PEA: pulslose elektrische Aktivität; LPS: Lipopolysaccharid

Die Versuchstiere stammten aus einem landwirtschaftlichen Zuchtbetrieb und wurden 3 bis 7 Tage vor Versuchsbeginn geliefert. In der Versuchstierhaltung des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf sollte eine Mindestaufenthaltsdauer von drei Tagen nicht unterschritten werden, um eine Adaptation der Tiere an die neue Umgebung zu ermöglichen. Hier hatten die Tiere jederzeit freien Zugang zu Futter und Trinkwasser. Ebenfalls wurden sie tiermedizinisch und tierpflegerisch versorgt. Ab dem Vorabend des Versuches wurden die Tiere jedoch nüchtern gelassen, hatten jedoch jederzeit freien Zugang zu Trinkwasser.

2.2 Allgemeinanästhesie

2.2.1 Prämedikation:

Die Versuchstiere wurden zur Narkoseeinleitung durch eine intramuskuläre Injektion mit 15 mg kg^{-1} KG Azaperon und $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ KG Midazolam prämediziert. Nach 15 Minuten wurde eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle kanüliert. Nach erfolgreicher Platzierung der Venenverweilkanüle erhielten die Versuchstiere $1 - 1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ KG Propofol und $0,01 - 0,015 \text{ mg kg}^{-1}$ KG Atropin intravenös.

2.2.2 Anästhesieverfahren:

Nach der Narkoseeinleitung wurden die Versuchstiere in das Versuchslabor transportiert, wo sie auf dem Rücken auf dem Operationstisch gelagert wurden. Hier erhielten sie vor der Tracheotomie nochmals 2 mg kg^{-1} KG Propofol, $0,15 \text{ mg kg}^{-1}$ KG Midazolam und $3 - 6 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ KG Fentanyl intravenös. An den spontanatmenden Versuchstieren wurde unter ständiger Insufflation von 100% Sauerstoff über eine Maske eine Tracheotomie vorgenommen. Ein 7,0-mm Mallinckrodt-Tracheal-Tubus wurde tracheal platziert und geblockt. Daraufhin wurden die Versuchstiere mit $0,25 - 0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ KG Pancuronium intravenös relaxiert und erhielten nochmals $0,8 \text{ mg kg}^{-1}$ KG Fentanyl intravenös. Die Tiere wurden mit einem Zeus-Beatmungsgerät (Zeus, Dräger, Draeger Medical Systems, Inc., Danvers, U.S.A) druckkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 10

ml kg⁻¹ KG, einer Frequenz von 22 pro Minute, einem FiO₂ von 40% und einem PEEP von 5 mbar beatmet. Das individuelle Atemminutenvolumen wurde anhand des endexpiratorischen Kohlendioxids (Zielbereich 35 – 40 mmHg) kontrolliert und später anhand von Blutgasanalysen angeglichen.

Nach erfolgreicher Platzierung eines 3-Lumen-ZVK wurden während der Präparation über Spritzenpumpe Fentanyl 20 µg kg⁻¹ KG h⁻¹, Midazolam 0,3 mg kg⁻¹ KG h⁻¹ und Propofol 8 – 10 mg kg⁻¹ KG h⁻¹ kontinuierlich appliziert. Nach der Präparation wurden die kontinuierlichen Raten über die Spritzenpumpe wie folgt reduziert: Fentanyl 10 µg kg⁻¹ KG h⁻¹, Midazolam 0,1 mg kg⁻¹ KG h⁻¹ und Propofol 5 – 6 mg kg⁻¹ KG h⁻¹. Zur Flüssigkeitssubstitution wurde eine NaCl-Lösung 0,9% an der rechten 8F-Schleuse mit einer Laufgeschwindigkeit von 10 ml kg⁻¹ KG angeschlossen.

2.3 Operatives Vorgehen und Instrumentierung:

Im Folgenden wurden links die V. jugularis interna, V. jugularis externa und A. carotis communis operativ freigelegt. Nach distaler Ligierung der Gefäße wurden folgende Katheter am proximalen Gefäßende eingebracht. Die Verifizierung der korrekten Lage der Katheter wurde anhand der typischen Druckkurven kontrolliert:

2.3.1 Venöse Katheter:

- Ein 8F-Einführbesteck (Intradyn, B. Braun Melsungen, Deutschland) wurde in die V. jugularis externa rechts mittels Punktion in Seldinger-Technik eingebracht. Hierüber wurde im weiteren Verlauf ein Pulmonalis-Katheter (Edwards Lifesciences, REF: 744HF75, Swan-Ganz CCOMbo CCO/ SvO₂, 7,5 F, Edwards Lifesciences Germany GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) eingeschwenkt.
- Ein 5F-Einführbesteck (Intradyn, B. Braun Melsungen, Deutschland) wurde in die V. jugularis interna links mittels chirurgischer Präparation eingebracht, über welches im weiteren Verlauf ein Micro-Tip-Katheter SPC-350 (Millar Instruments, Texas, Houston, U.S.A) zur rechtsatrialen Druckmessung eingeführt wurde.

- Ein 3-Lumen ZVK (Certofix® Trio, B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) wurde mittels Punktion in Seldingertechnik in die V. jugularis int. rechts eingebracht:
 - Distaler Schenkel: Dieser diente zur kontinuierlichen ZVD-Messung. Der Thermoinjektat-Sensor (Injektattemperatur Sensorgehäuse, REV PV 4046, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) wurde für die Thermoinjektion genutzt.
 - Mittlerer Schenkel: Dieser diente zur kontinuierlichen Infusion von den Narkosemedikamenten, Propofol, Midazolam und Fentanyl, über eine Spritzenpumpe. Zusätzlich erfolgte nach der Präparation eine kontinuierliche Infusion von LPS über eine Spritzenpumpe.
 - Proximaler Schenkel: Dieser diente zur kontinuierlichen Infusion von Noradrenalin (Arterenol, Sanofi-Aventis) und dem Studienmedikament. Dieser Schenkel wurde mit einem wasserfesten Filzstift geschwärzt.
- Ein 8F-Einführbesteck wurde mittels Punktion in Seldinger-Technik in die V. jugularis ext. rechtsseitig eingebracht. Dieses diente zur kontinuierlichen Infusion von 10 ml kg⁻¹ KG NaCl 0,9%.
- In der Leiste links wurde mittels Punktion und Seldinger-Technik in die V. iliaca ext. ein Shaldon-Katheter (Haemocat® Signo, Braun Melsungen, Deutschland) eingebracht. An diesem erfolgte die freie Infusion von NaCl 0,9% und ggf. Voluven 6% (Voluven® 6% Infusionslösung, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H, Deutschland).

2.3.2 Arterielle Katheter:

- Ein 5F-Einführbesteck wurde in die A. carotis interna linksseitig mittels chirurgischer Präparationstechnik eingebracht über welches im weiteren Verlauf ein Micro-Tip-Katheter SPC-350 (Millar Instruments, Texas, Houston, U.S.A) zur arteriellen Druckmessung eingeführt wurde.
- Ein 8F-Einführbesteck wurde in die A. femoralis ext. rechtsseitig mittels Punktion in Seldinger-Technik gelegt. Über diese Schleuse wurde der PiCCO-Katheter (Pulsiocath, 5F Thermodilutions-Katheter 20 cm,

PV2015L20N, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) eingeschwenkt. Hierüber erfolgte die kontinuierliche Pulskonturanalyse.

- In der Leiste links wurde ebenfalls ein 5F-Einführ-Besteck in die A. femoralis ext. mittels Seldinger-Technik eingebracht; zur kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung und zur Blutentnahme von Proben und Blutgasanalysen.

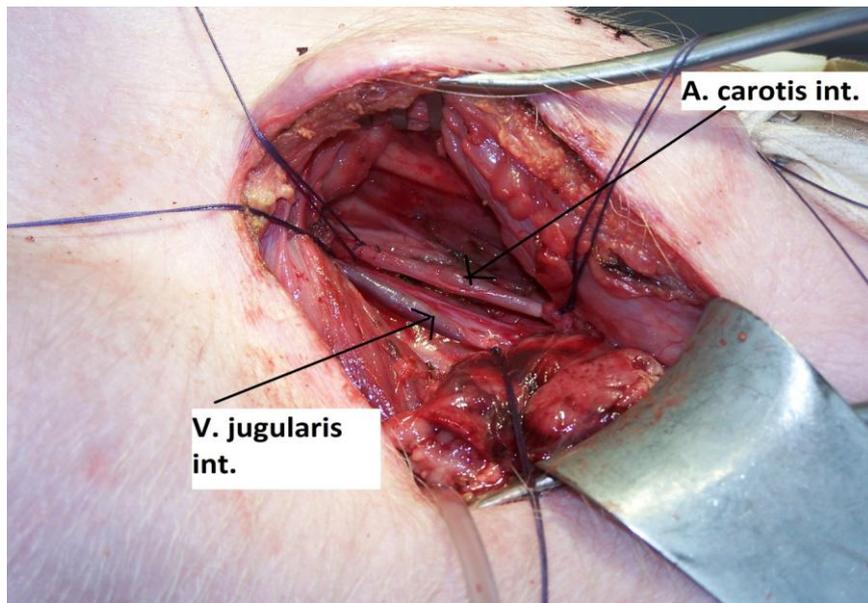


Abbildung 2.2: Präparation der V. jugularis int. li. und A. carotis li. Darstellung der distalen Ligierung beider Gefäße. (Medial verläuft der N. vagus)

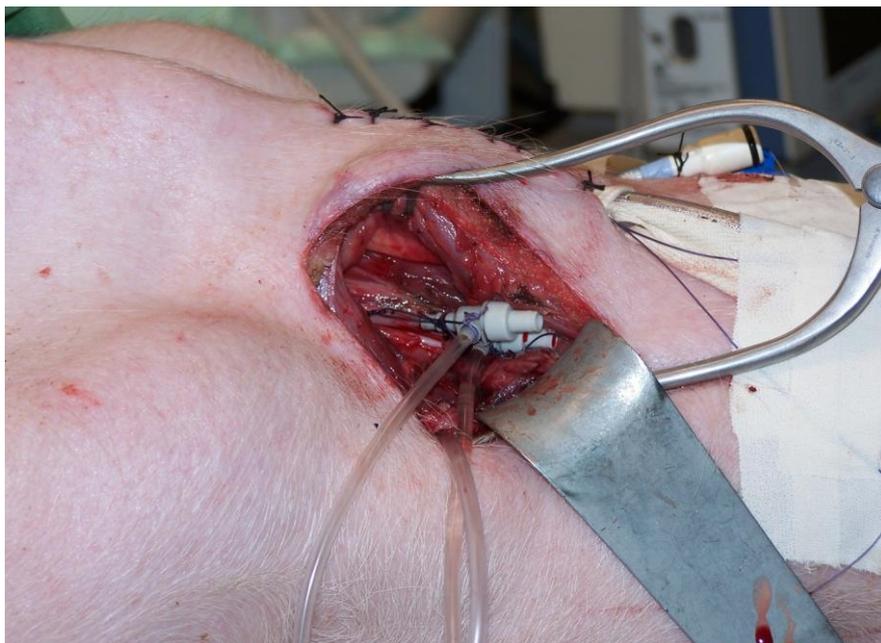
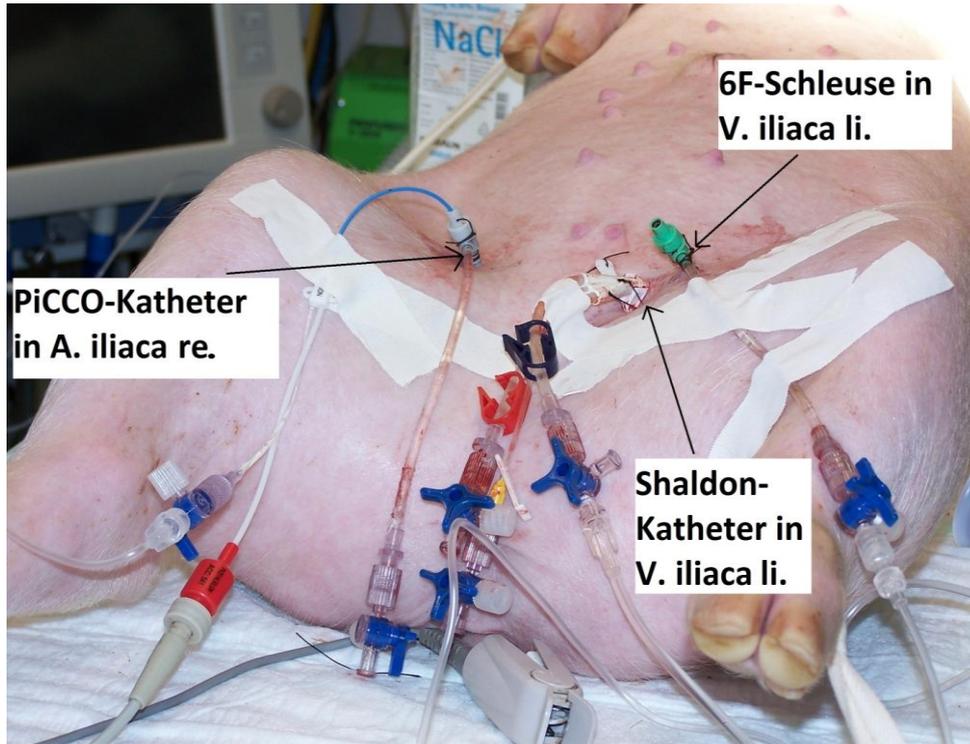


Abbildung 2.3: Einliegende 5F-Schleusen in der V. jugularis int. re. und A. carotis re.



**Abbildung 2.4: Darstellung der Instrumentierung in der Leiste
5F-Schleuse re. mit einliegenden PiCCO-Katheter in A. iliaca re.; Shaldon in V. iliaca li.;
6F-Schleuse in V. iliaca li.**

2.3.3 Pulmonalkatheter

Durch das 8F-Einführbesteck an der linken Halsseite in der V. jugularis ext. wurde ein Pulmonalkatheter (Edwards Lifesciences, REF: 744HF75, Swan-Ganz CCOmbo CCO / SvO₂, 7,5 F, Edwards Lifesciences Germany GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) unter Monitorkontrolle eingeschwenkt, welches ein etabliertes intensivmedizinisches Verfahren ist. Nach dem Passieren der Schleuse wurde der Ballon an der Spitze des Pulmonalkatheters mit wenigen Millilitern Luft geblockt. Nun wurde der Katheter vorgeschoben bis man nach Passieren des rechten Vorhofes den rechten Ventrikel erreicht hatte. Nach Einschreiten des Weges in die A. pulmonalis wurde der Pulmonalkatheter solange vorgeschoben bis sich der geblockte Ballon in einem Ast der A. pulmonalis "einkeilte"; dieses war durch die sog. Wedge-Position zu erkennen gewesen. Nach dem Erreichen der Wedge-Position wurde der Ballon wieder entblockt und der Pulmonalkatheter um 2 – 3 cm zurückgezogen. Die korrekte Lage des Pulmonalkatheter wurde anhand der typischen Druckkurve unter ständiger Monitorkontrolle verifiziert.

2.3.4 Abdomenpräparation:

Das Abdomen wurde über einen medianen Hautschnitt schichtweise vom Xyphoid bis zum Schambein hin eröffnet.

2.3.4.1 *Harnblasenpräparation:*

Nach Eröffnung des Abdomens wurde die Harnblase stumpf frei präpariert und aus dem Abdomen mobilisiert. Die Harnblase wurde mit einer großen Pean-Klemme stumpf abgeklemmt und danach in der Mitte der Harnblase eine U-Naht mit einem 3-0-Prolene-Faden gesetzt. Nun wurde mit dem Skalpell ein kleiner Schnitt mittig zur zuvor gelegten U-Naht durchgeführt und ein 16Ch-Blasen Katheter zusammen mit einem Pulmonalkatheter (PV 2047 VoLEF Catheter PACC 947, 7F, 110 cm, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) zur weiteren Messung des intraabdominellen Druckes (IAP) in die

Harnblase eingebracht. Die Katheter wurden über den 3-0-Prolene-Faden fixiert. Zugleich wurde der Blasen Katheter mit 10 ml NaCl-Lösung 0,9 % geblockt. Zusätzlich wurde die Harnblase an der zuvor gesetzten Öffnung noch über eine 0-Ligatur abgedichtet.

2.3.4.2 *Magenpräparation:*

Die große Krümmung des Magens wurde stumpf frei präpariert. An der großen Krümmung fern ab von den versorgenden Gefäßen wurde eine U-Naht mit einem 3-0-Prolene-Faden durchgeführt und unter Absaugung eine 16Ch-Magensonde in den Magen eingebracht, nachdem ein kleiner Schnitt mit dem Skalpell in die Magenwand vorgenommen wurde. Der Magen wurde daraufhin mit dem 3-0-Prolene-Faden verschlossen; mit dem Prolene-Faden erfolgte auch die Fixierung der Magensonde.

2.3.4.3 *Präparation des Jejunums:*

Das Jejunum wurde kurz distal des Duodenums aufgesucht und stumpf frei präpariert. Hier wurde ebenfalls eine U-Naht mit einem 3-0-Prolene-Faden durchgeführt. Nach einem kleinen Schnitt in das Jejunum mit dem Skalpell wurde der Tonometrie-Katheter (Tonometrics-catheter, TONO-16F, Datex-Ohmeda Division, Helsinki, Finnland) hier eingeführt. Dann wurde das Jejunum mit 3-0-Prolene-Faden verschlossen und der Tonometrie-Katheter damit fixiert.

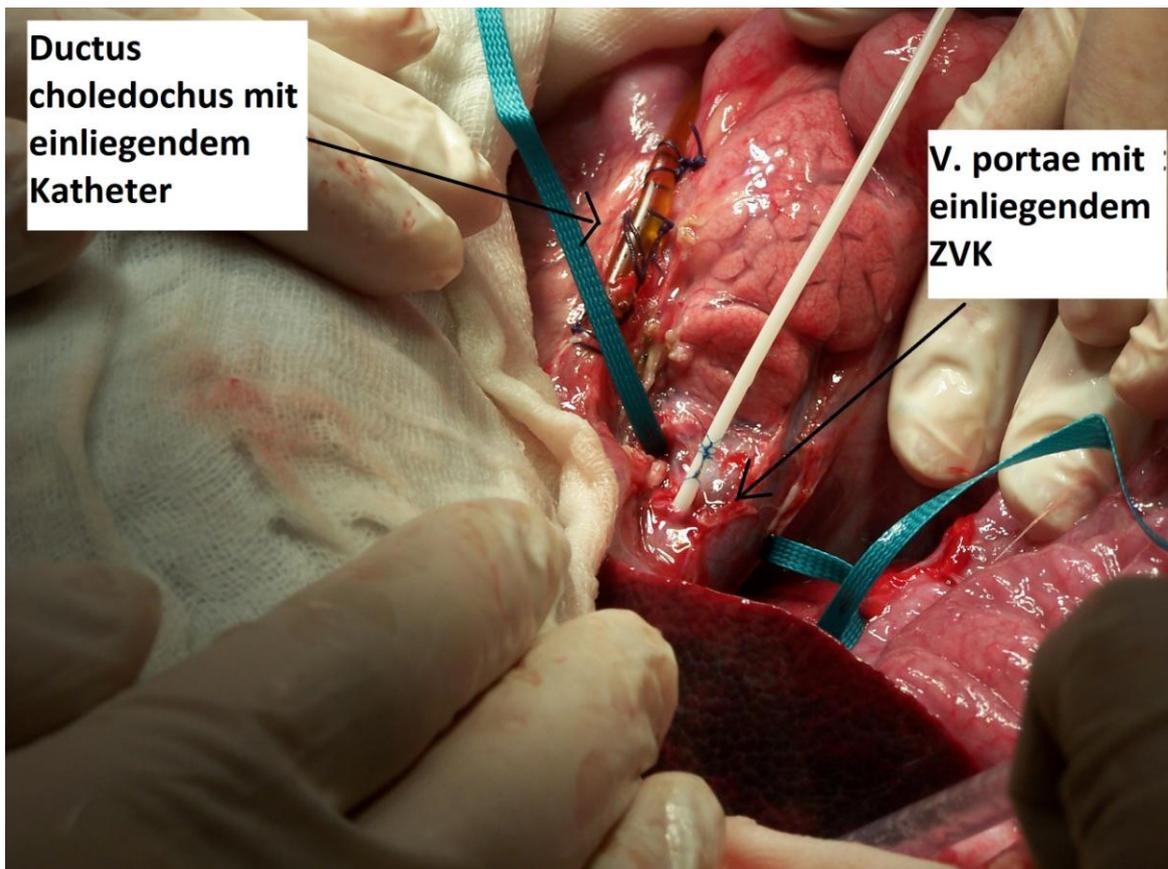
2.3.4.4 *Präparation des Gallenganges:*

Der Ductus choledochus wurde unter Retraktion der Leber aufgesucht und stumpf frei präpariert. Dieser wurde distal mit einer 0-Ligatur verschlossen. Der Ductus choledochus wurde mit einer kleinen Inzision mit dem Skalpell eröffnet und eine Heidelberger Verlängerung (Übertragungsleitung, 150 cm, Codan, Medizinische Geräte GmbH & CO KG, Lensahn, Deutschland), nach Abtrennen des Luer-Lock-Schraubverschluss, proximal eingeführt. Diese diente zur Ableitung von Gallenflüssigkeit. Dieser Gallengangs-Katheter wurde mit einer 0-Ligatur am Gallengang proximal fixiert und in eine nach unten verschlossene 20 ml Spritze geleitet, welche am Operationstisch befestigt wurde.

2.3.4.5 *Präparation der Venae portae:*

Die V. portae wurde auch unter Retraktion der Leber aufgesucht und stumpf frei präpariert. Dann wurde ein 3 mm Mersilene-Bändchen unter die V. portae durchgeschlungen. Nun konnte die V. portae mittels Punktions in Seldingertechnik punktiert werden und in diese ein 1-Lumen-ZVK (Certofix-Mono, B. Braun Melsungen, Deutschland) eingeschwenkt werden. Der 1-Lumen-ZVK wurde für die weiteren portalvenösen Blutgasanalysen genutzt. Der 1-Lumen-ZVK wurde distal mit einem 3-0-Prolene-Faden befestigt.

Ebenfalls wurde um die V. portae eine Flowprobe (Medi-Stim ASA, Probe, 10 mm, Oslo, Norwegen) angebracht über welche der Blutfluss der V. portae im Versuchsverlauf kontinuierlich gemessen werden konnte. Zur besseren Leitfähigkeit des Ultraschallsignals wurde Ultraschallgel zwischen Flowprobe und V. portae gegeben.



**Abbildung 2.5: Präparation des Ductus choledochus
Einliegender ableitender Katheter aus dem Ductus choledochus und einliegender 1-
Lumen-ZVK in der V. portae**

2.3.4.6 *Verschluss des Abdomens:*

Bevor das Abdomen verschlossen werden konnte, wurde jeweils lateral und distal des Abdomens beidseits eine kleine Inzision durchgeführt über die zwei große flexible Plastikkanülen eingeführt und mittels U-Naht am Abdomen befestigt wurden. Über diese konnte zur Verhinderung eines abdominalen Kompartmentsyndroms freie Flüssigkeit aus dem Abdomen kontinuierlich abfließen.

Das Abdomen wurde daraufhin dreischichtig verschlossen. Die Muskelbäuche des M. rectus abdominis wurden mittels fortlaufender CTX-1-Nähte gut verschlossen. Die subkutane und kutane Naht wurde fortlaufend mit 0-Seide durchgeführt.

2.4 Messverfahren

2.4.1 Kalibration der Mess-Software und der dazugehörigen Katheter:

Die Micro-Tip-Katheter wurden vor dem Einschwemmen 30 Minuten in lauwarmer NaCl-Lösung 0,9% gelegt. Dadurch wurde das Einführen der Micro-Tip-Katheter erleichtert, da sie dadurch flexibler wurden. Am Transducer wurden sie elektronisch 1 cm unter Wasser kalibriert und über die 5F-Schleusen in die V. jugularis int. und A. carotis eingeschwenkt.

Der arterielle Micro-Tip-Katheter wurde in die Aorta descendens pulssynchron vorgeschoben und zwar ca. 20 cm distal von Schleuse. So wurde verhindert, dass der Micro-Tip-Katheter in der Aorta ascendens zu liegen kommt. Die korrekte Lage war anhand der typischen Druckkurve sehr gut zu erkennen.

Der rechtsatriale Micro-Tip-Katheter wurde ebenfalls pulssynchron eingeschwenkt, bis er anhand der typischen Druckkurve im rechten Ventrikel lokalisierbar war. Dann wurde der Micro-Tip-Katheter soweit zurückgezogen, bis die Druckkurve eine Lokalisation im rechten Vorhof anzeigte.

Der Pulmonalis-Katheter und der Atemwegsdruck wurden über Wassersäule nach vorigem Nullabgleich gegen die Atmosphäre an die EMKA-Hardware geleitet.

2.5 Versuchsprotokoll

Nach der Präparation wurde eine Ruhephase von einer Stunde für das Versuchstier angestrebt. Nach der Kalibrierung aller Katheter und dem Überprüfen aller Signale auf ihre Richtigkeit wurde eine arterielle Blutgasanalyse gemacht, wobei das Laktat gemäß Studienprotokoll nicht über 1,5 mmol/l liegen durfte. In diesem Fall wurde mit der Messung der Baseline begonnen.

2.5.1 Hämodynamische Messungen:

Zum Zeitpunkt der Baseline-Messung und nach Induktion des septischen Schockes, danach einmal stündlich, wurden für fünf Minuten hämodynamische Messungen vorgenommen, welche kontinuierlich mit der Software IOX (iox 2, Version 2.2.17.17, EMKA Technologies, Paris, Frankreich) auf einem Computer aufgezeichnet wurden. Hierzu zählten: Arterielle und rechtsatriale Druckparameter über die Millar-Katheter, pulmonalarterielle und Atemwegsdruckparameter über ein gekoppeltes Wassersäulensystem. Der portale Fluss wurde über eine Flowprobe mit einem Computer (Datex-Ohmeda Division Instrumentarium Corp, Type M-Tono .01., SN 3952313, Helsinki, Finnland) kontinuierlich gemessen und mit der Software IOX kontinuierlich aufgezeichnet. Die Herzfrequenz wurde über die EKG-Elektroden und den arteriellen Millar-Katheter aufgezeichnet. Ebenfalls wurden die ermittelten PiCCO-Werte mit der Software (PiCCO-VoLEF Data Acquisition Version 6.0, Release V 7.0.0) auf einen gesonderten Computer aufgezeichnet. Diese und weitere hämodynamische Daten wurden gemessen und handschriftlich in ein Versuchsprotokoll eintragen. Die handschriftlichen Protokolle wurden später in eine Excel-Tabelle übertragen:

Hämodynamische Parameter			
Abkürzung	Beschreibung	Messintervall	Einheit
HF	Herzfrequenz	Stündlich	[1/min]
ABPsys, ABPmn, ABPdia	Arterieller Blutdruck, -systolisch, -mean, -diastolisch	Stündlich	[mmHg]
PAPsys, PAPmn, PAPdia	Pulmonalarterieller Blutdruck, -systolisch, -mean, -diastolisch	Stündlich	[mmHg]
RAPsys, RAPmn, RAPdia	Rechtsatrialer Blutdruck, -systolisch, -mean, -diastolisch	Stündlich	[mmHg]
Flow V. portae	Vena portae	Stündlich	[ml/min]
HZV	Herzzeitvolumen über Pulmonalarterienkatheter	Stündlich	[l/min]
CVP	Zentraler Venendruck	Stündlich	[mmHg]
SVR	Systemvaskulärer Widerstand	Stündlich	[dyn × s/cm ⁵]
IAP	Intraabdomineller Druck	2 Stündlich	[mmHg]
PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output)			
HZV	Herzzeitvolumen über PiCCO (Transkardiopulmonal gemessen)	Stündlich	[l/min]
GEDV	Global enddiastolisches Volumen	Stündlich	[ml/m ²]
EVLW	extravasales Lungenwasser	Stündlich	[ml/kg]
SVV	Schlagvolumenvariation	Stündlich	[%]
PPV	Pulsdruckvariation	Stündlich	[%]
Beatmung			
AF	Atemfrequenz	Stündlich	[1/min]
AWPmax	Maximaler Atemwegsdruck	Stündlich	[mbar]
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck	Stündlich	[mbar]
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration	Stündlich	
Tidalvolumen		Stündlich	[ml]
I:E	Inspirations-Expirationsverhältnis	Stündlich	
Flüssigkeitsbilanz			
Einfuhr		Stündlich	[ml]
Ausfuhr	Urin, Magensonde, Galle, Jejunum	Stündlich	[ml]

Tabelle 2.1: Erhobene Messparameter während der Versuche

Abkürzungen: HF: Herzfrequenz; ABP: Arterieller Blutdruck; PAP: Pulmonalarterieller Blutdruck; RAP: Rechtsatrialer Druck; CVP: Zentralvenöser Druck; sys: systolisch; mn: mean (Mitteldruck); dia: diastolisch; SVR: Systemvaskulärer Widerstand; HZV: Herzzeitvolumen; GEDV: Global enddiastolisches Volumen; EVLW: extravasales Lungenwasser; PPV: Pulsdruckvariation; SVV: Schlagvolumenvariation; IAP: Intraabdomineller Druck; V. portae: Vena portae; AF: Atemfrequenz; AWPmax: Maximaler Atemwegsdruck; FiO₂: Inspiratorische Sauerstoffkonzentration; I:E: Inspirations-Expirationsverhältnis; PiCCO: Pulse Contour Cardiac Output; PEEP: Positiv endexpiratorischer Druck

2.5.2 Laborparameter:

Zu den Messzeitpunkten Baseline, septischer Schock, Messzeitpunkt M5 und Messzeitpunkt M10 wurden immer eine Blutentnahme und Urinprobe vorgenommen und die folgenden Werte bestimmt:

Kleines Blutbild	Gerinnungslabor	Plasma	Urin-Stix
Hämoglobin	Quick / INR	Gesamt-Eiweiß	Glucose
Hämatokrit	Quick	Albumin	Protein
Erythrozyten	aPTT	Bilirubin gesamt	Bilirubin
MCV	Thromboplastinzeit	Harnstoff	Urobilinogen
MCH	Fibrinogen	Kreatinin	pH
MCHC	AT-III-aktiv	AST (GOT)	Spez. Gewicht
EVB		ALT (GPT)	Blut (Hämolyse)
Leukozyten		γ -GT	Blut (keine Hämolyse)
		Alkalische Phosphatase	Keton
		CK-Gesamt	Nitrit
		CRP	Leukozyten
		Pankreas-Amylase	
		Lipase	
		LDH	

Tabelle 2.2 Erhebung der Laborparameter zu den Messzeitpunkten Baseline, sept. Schock, M5 und M10

Abkürzungen:

MCV = mittleres korpuskuläres Volumen; MCH = mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt; MCHC = mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration; EVB = Erythrozytenverteilungsbreite; INR = International Normalized Ratio; aPTT = Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AT-III-aktiv = Antithrombin III; AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; γ -GT = Gamma-Glutamyltranspeptidase; CK = Kreatininkinase; CRP = C-reaktives Protein; LDH = Laktatdehydrogenase

Die Laborproben wurden nach Versuchsende im universitären Labor für klinische Chemie untersucht. Die Ermittlung der Laborwerte fand in Kooperation mit unserem universitären Labor für klinische Chemie, Herrn Prof. Dr. Christoph Wagener statt. Zu den laborchemischen Messzeitpunkten wurde auch Blutplasma ab zentrifugiert. Dieses Blutplasma wurde in Tubes umgefüllt und direkt für eventuelle spätere laborchemische Fragestellungen bei -80 °C eingefroren.

2.5.3 Zusammenfassung der Zeitpunkte für die Messung der Parameter

	Baseline	Sepsis	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
<i>Zeitpunkt [h]</i>		0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Messparameter												
<u>Hämodynamik:</u> HF, ABP, PAP, RAP, CVP, SVR, HZV (PAP), HZV (PiCCO), GEDV, EVLW, PPV, SVV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IAP	X	X		X		X		X		X		X
Flow V. portae	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<u>Beatmung:</u> AF, AWPmax, FiO ₂ , PEEP Tidalvolumen, I:E	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<u>Labor:</u> Klin. Chemie, Gerinnung, Blutbild, Urin-Stix	X	X					X					X
BGA art., BGA gem. BGA portal	X	X		X		X		X		X		X
Tonometrie	X	X		X		X		X		X		X
<u>Bilanz:</u> Galle, MS, Urin, Jejunum	X	X	X	X	X	X	X	x	X	X	X	X

Tabelle 2.3: Übersicht der Zeitpunkte für die einzelnen Messparameter

Abkürzungen:

M: Messzeitpunkt; **[h]:** Stunden; **HF:** Herzfrequenz; **ABP:** Arterieller Blutdruck; **PAP:** Pulmonalarterieller Blutdruck; **RAP:** Rechtsatrialer Blutdruck; **CVP:** Zentralvenöser Druck; **SVR:** Systemvaskulärer Widerstand; **HZV (PAP):** Herzzeitvolumen über Pulmonalarterienkatheter gemessen; **HZV PiCCO:** Herzzeitvolumen über PiCCO gemessen; **GEDV:** Global enddiastolischen Volumen; **EVLW:** extravasales Lungenwasser; **PPV:** Pulsdruckvariation; **SVV:** Schlagvolumenvariation; **IAP:** Intraabdomineller Druck; **V. portae:** Vena portae; **AF:** Atemfrequenz; **AWPmax:** Maximaler Atemwegsdruck; **FiO₂:** Inspiratorische Sauerstoffkonzentration; **I:E:** Inspirations-Expirations-Verhältnis; **Klin. Chemie:** Klinische Chemie; **BGA:** Blutgasanalyse; **art:** arteriell; **gem:** gemischtvenös; **portal:** portalvenös; **MS:** Magensonde; **PEEP:** Positiv endexpiratorischer Druck

Der unten dargestellte Zeitstrahl zeigt, welche Parameter während der experimentellen Studie zu welchem Zeitpunkt erhoben worden sind:

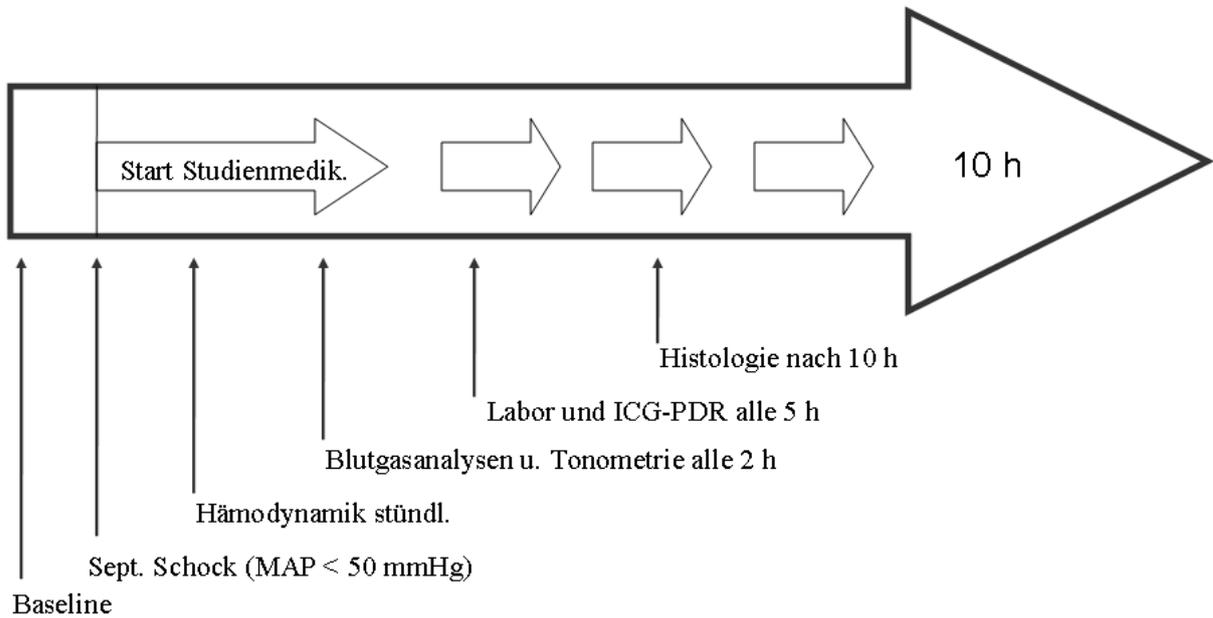


Abbildung 2.6: Zeitstrahl für den Versuchsablauf

Abkürzungen: ICG: Indocyaningrün; PDR: Plasma disappearance rate; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

Übernahme aus dem Studienprotokoll

2.6 Übersicht der Messgeräte und -katheter

Die Abbildung 2.7 zeigt eine Übersicht der platzierten Messgeräte und -katheter:

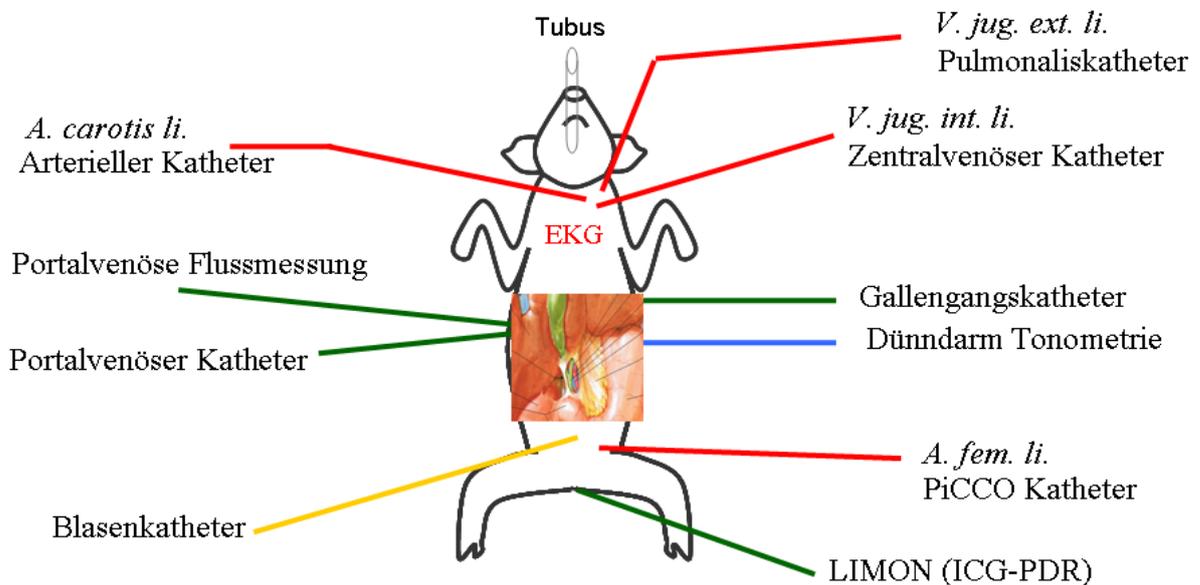


Abbildung 2.7: Übersicht der platzierten Messgeräte und -katheter

Abkürzungen: V. jug. ext.: Vena jugularis externa; V. jug. int.: Vena jugularis interna; A. fem.: Arteria femoralis; PiCCO: Pulse Contour Cardiac Output; ICG: Indocyaningrün; PDR: Plasma disappearance rate; EKG: Elektrokardiogramm
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christian Petersen

2.7 Messungen und Messparameter

2.7.1 Theoretische Grundlagen zur allgemeinen Hämodynamik:

2.7.1.1 *Thermodilution:*

Mittels der Thermodilution ist es möglich, sowohl pulmonalarteriell, als auch transkardiopulmonal das HZV zu bestimmen. Dieses Verfahren findet im klinischen Alltag eine breite Anwendung und ist ein etabliertes Verfahren auf Intensivstationen.

Die Thermodilution ist hierbei ein diskontinuierliches Messverfahren, bei dem als Indikator ein definiertes Volumen einer kalten Flüssigkeit über einen Thermosistor als Bolus über einen zentralen Zugang appliziert wird. Diese Indikatorverdünnung kann an einem Detektor (in der Regel in der A. femoralis)

stromabwärts detektiert werden. Somit kann nach der modifizierten Gleichung von Stewart Hamilton aus der Menge des injizierten Kältebolus und der Fläche unter der Kurve das Herzzeitvolumen berechnet werden (Lake, CL 1994) (Niemer M, Nemes C, Lundsgaard- Hansen P 1992).

Gemäß folgender Formel wird die Fläche unter der Kurve berechnet und integriert:

$$HZV_{TDa} = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b \times dt}$$

Formel 2.1: Formel für die Berechnung des HZV

T_b = Bluttemperatur, T_i = Injektattemperatur, V_i = Injektatvolumen, ∫ Δ T_b . dt = Fläche unter der Thermodilutionskurve, K = Korrekturfaktor, aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

2.7.1.2 *Pulskonturanalyse mittels PiCCO*

Die Pulskonturanalyse ist im Vergleich zur diskontinuierlichen transkardiopulmonalen Thermodilution ein kontinuierliches Messverfahren. Der bei der transkardiopulmonalen Thermodilution gewonnene Wert des HZV wird nun zur Kalibrierung der Pulskonturanalyse herangezogen. Die Software im Gerät berechnet mit Hilfe des Kalibrationsfaktors Schlag für Schlag das linksventrikuläre Schlagvolumen und errechnet hieraus das HZV.

2.7.1.3 *Pulmonalarterienkatheter*

Der Pulmonalarterienkatheter ist ein vierlumiger Katheter:

- Distal befindet sich eine Öffnung über die z.B. gemischtvenöse BGA's durchgeführt werden können. Des Weiteren befindet sich distal ein Druckaufnehmer, welcher die Drücke in der Pulmonalarterie detektiert.
- Der proximale Schenkel ist mit einer Öffnung ca. 30 cm proximal vom Pulmonaliskatheter verbunden. Über diese Öffnung kann der Druck im rechten Vorhof gemessen werden.
- Die Ballonzuleitung dient dem Aufblasen des Ballons am distalen Ende des Pulmonaliskatheters, womit dieser dann in die sog. Wedge-Position befördert werden kann.

- Der Thermosistor am distalen Ende des Katheters ist mit einem Anschlussstecker verbunden, welches mit dem Computer für die HZV-Messung verbunden wird.
- Im Katheter des Pulmonalarterienkatheters ist eine Heizspule (Thermosistor) angeordnet, welche kontinuierlich in bestimmten Zeitabständen repetitiv das ihm umgebene Blut aufheizt. An der Spitze des distalen Endes befindet sich ein Temperatur-Mess-Sensor, welcher die Temperaturänderung detektiert. Die Fläche unter der Kurve wird mittels Integral berechnet. Dadurch kann kontinuierlich das HZV bestimmt werden.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch der Wedge-Druck bzw. der pulmonalarterielle Okklusionsdruck erwähnt. Hiermit kann nach dem Blocken des Ballons nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren der linksatriale Druck bestimmt werden. Dieser Druck ist somit ein Parameter für die linksatriale Vorlast.

2.7.1.4 *Micro-Tip-Katheter*

Der MAD und RAP wurde mittels eines elektronischen Micro-Tip-Katheters SPC-350 (Millar Instruments, Texas, Houston, U.S.A) über die linke A. carotis int. und linke V. jugularis int. gemessen. Der Vorteil dieser elektronischen Mikro-Tip-Katheter ist, dass die Druckmessung direkt im Gefäß stattfindet, weil sich der Drucksensor direkt in der Spitze des Katheters befindet. Hierdurch wird eine Verzögerung und Dämpfung des Signals durch Übertragung der Druckwelle vom Manometer zum Transducer vermieden. Dieses kann der Fall bei flüssigkeitsgefüllten Kathetern sein. Ebenfalls ist eine direkte Zuordnung des Drucksignals zum Elektrokardiogramm möglich.

Micro-Tip-Katheter werden eingesetzt, um möglichst genaue Messergebnisse zu erzielen. Die Funktionsweise eines Micro-Tip-Katheters ist wie folgt:

Ein Drucksignal wird generiert, indem ein Piezo-Drucksensor in der Spitze des Katheters verformt wird und dieser dadurch eine elektrische Spannung erzeugt. Der Druck verhält sich direkt proportional zur abgeleiteten elektrischen

Spannung. Dieser Katheter hat eine hohe Resonanzfrequenz, welche im Kilohertzbereich liegt. Lineare Frequenzänderungen von mehreren 100 Hz können somit korrekt wiedergegeben werden (Zimmer & Millar 1998). Somit ist sogar eine Druckmessung von -760 bis 4000 mmHg möglich.

2.7.1.5 *Fluss-Messungen*

Der Fluss auf der V. portae wurde mit einer Flussmess-Sonde (Medi-Stim ASA, Probe, 10 mm, Oslo, Norwegen) gemessen, welche wie bereits beschrieben um die V. portae positioniert wurde. Hierbei bedient man sich bei der Messung der Durchgangszeitbestimmung.

Hierbei besteht die Ultraschallsonde aus zwei Ultraschalltransducern, welche Ultraschallwellen emittieren, und einem fest eingebauten akustischen Reflektor, welcher das Signal zurückspiegelt. Die akustischen Detektoren zur Aufnahme des Ultraschallsignals befinden sich jeweils hinter den Ultraschalltransducern. Das Blut in dem von der Flow-Probe umgebenen Gefäß fließt kontinuierlich. Das eine Signal, welches vom Transducer in Stromrichtung mit dem Blut emittiert wird (downstream), wird schneller reflektiert; das andere Signal, welches vom Transducer gegen die Stromrichtung des Blutes emittiert wird (upstream), wird langsamer reflektiert. Aus dieser zeitlichen Differenz kann die Flussgeschwindigkeit im Gefäß berechnet werden (Beldi et al. 2000). Der gesamte Gefässdurchmesser kann mit den Ultraschallwellen erfasst werden. Somit können auch unterschiedliche Flussgeschwindigkeiten im Gefäß detektiert werden und in die Gesamtberechnung mit einfließen. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um ein sehr genaues Verfahren handelt (Drost 1978).

Aufgrund der Genauigkeit kann dieses Verfahren als "Goldstandard" betrachtet werden (Isserty & Lefaivre 1998).

2.7.1.6 *Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ($AvDO_2$)*

Anhand der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz kann man berechnen, wie hoch die Sauerstoffverwertung im peripheren Gewebe ist. Während der Sepsis kommt es aufgrund von Ausbildungen von arteriovenösen Shunts und

insbesondere aufgrund der geschädigten Mikrozirkulation zu einer schlechteren Verwertung von Sauerstoff. Aus diesem Grunde ist die $AvDO_2$ (arteriovenöse Sauerstoffdifferenz) dann erniedrigt und ist somit als Parameter für die Endorganschädigung zu verwenden. Die $AvDO_2$ lässt sich wie folgt berechnen:

$$AvDO_2 = CaO_2 - CvO_2$$

Formel 2.2: $AvDO_2$ = Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Abkürzungen: CaO_2 = Sauerstoffkonzentration des arteriellen Blutes, CvO_2 = Sauerstoffkonzentration des gemischtvenösen Blutes

Hierbei wird die Sauerstoffkonzentration des arteriellen Blutes von der Sauerstoffkonzentration des gemischtvenösen Blutes subtrahiert.

$$CaO_2 = ((SaO_2 \times 10^{-2})) \times Hb \times 1,36 + (paO_2 \times 0,0031)$$

Formel 2.3: Berechnung der arteriellen Sauerstoffkonzentration

Abkürzungen: CaO_2 = Sauerstoffkonzentration des arterialisierten Blutes; SaO_2 = Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut; Hb = Hämoglobin; 1,36 = Hüfner-Zahl; paO_2 = Sauerstoffgehalt in mmHg; 0,0031 = Löslichkeitskoeffizient des Sauerstoffes im arterialisierten Blut

Die Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut lässt sich aus dem Produkt der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut, dem Hämoglobingehalt und der Hüfner-Zahl berechnen. Hinzu wird das Produkt des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut und dem Löslichkeitskoeffizienten des Sauerstoffes im Blut addiert.

Die Hüfner-Zahl gibt an wie viel Milliliter Sauerstoff 1g Hämoglobin binden kann. Der theoretische Wert liegt bei 1,39 ml. Unter realen Bedingungen liegt die Hüfner-Zahl jedoch bei 1,34 - 1,36 ml, da das Hämoglobin teilweise in einer nicht bindungsfähigen Form vorliegt (Klinke R., Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie, 4. korrigierte Auflage).

$$CvO_2 = ((SvO_2 \times 10^{-2})) \times Hb \times 1,36 + (pvO_2 \times 0,0031)$$

Formel 2.4: Berechnung der Sauerstoffkonzentration des gemischtvenösen Blutes

Abkürzungen: CvO_2 = Sauerstoffkonzentration des gemischtvenösen Blutes; SaO_2 = Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut; Hb = Hämoglobin; 1,36 = Hüfner-Zahl; paO_2 = Sauerstoffgehalt in mmHg; 0,0031 Löslichkeitskoeffizient des Sauerstoffes im arteriellen Blut

Die Sauerstoffkonzentration im gemischtvenösen Blut lässt sich aus dem Produkt der Sauerstoffsättigung im gemischtvenösen Blut, dem Hämoglobingehalt und der Hüfner-Zahl berechnen. Hinzu wird das Produkt des

Sauerstoffpartialdruckes im gemischtvenösen Blut und dem Löslichkeitskoeffizienten des Sauerstoffes im Blut addiert.

2.7.2 Statistisches Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Statistics (Version 19.0, IBM SPSS, Ammonk, New York, U.S.A.) durchgeführt. Die Daten wurden auf eine Normalverteilung geprüft. Die bestimmten arithmetischen Mittelwerte wurden einer einfachen Varianz-Analyse für wiederholte Messungen unterzogen (einfaktorielle ANOVA = one-way-ANOVA) (Rasch et al. 2010).

Zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden bei den Gruppen-Mittelwerten wurde der Fisher LSD-Test (Least-Significant-Difference) eingesetzt. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem Wert von $p < 0,05$ angenommen. Alle Daten wurden, soweit nicht anderweitig gekennzeichnet, als Mittelwert \pm SEM (standard error of the mean) angegeben.

Signifikante Ergebnisse sind nachfolgend im Ergebnisteil in den Tabellen und Diagrammen entsprechend gekennzeichnet und erläutert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in den Liniendiagrammen auf eine Darstellung des SEM verzichtet. Der SEM ist in den entsprechenden Tabellen angegeben.

Gemäß Studienprotokoll wurden alle Tiere, die den Messzeitpunkt M5 nicht erreichten, von einer weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen. Bei diesen Tieren war eine initiale Stabilisierung nicht gelungen. Alle Tiere die nach dem Messzeitpunkt M5 verstarben und somit nicht den Messzeitpunkt M10 erreichten, wurden einer Intention-to-Treat-Analyse unterzogen. Hier wurde nach ausführlicher statistischer Beratung das LOCF-Verfahren (Last observation carried forward) eingesetzt. Bei dieser Methode werden fehlende Messwerte von vorzeitig verstorbenen Versuchstieren zwischen dem Zeitpunkt M5 und M10 durch den zuletzt gemessenen Wert dieser Versuchstiere ergänzt. Ohne den Einsatz des LOCF-Verfahrens würde es bei einer kleinen Gruppe zu einer Verzerrung der statistischen Ergebnisse kommen, da zum Ende des Versuches nur die widerstandsfähigeren Tiere berücksichtigt werden würden. Dieses würde zu einer fehlerhaften Gruppen-Auswertung führen, welche die

Realität falsch abbildet. Eine realitätsnähere Abbildung der Auswertung wird durch das Eintragen des zuletzt gemessenen Wertes der vorzeitig verstorbenen Versuchstiere erreicht.

Zur Durchführung und bestmöglichen statistischen Auswertung der Versuchsdaten wurden mehrfach statistische Beratungen durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider) in Anspruch genommen.

2.8 Interventionen

2.8.1 Herstellung der Lipopolysaccharid-Lösung:

Zur Herstellung einer Stammlösung mit Lipopolysaccharid (LPS) wurde LPS-haltiges Granulat (L 2630 – 100 mg, 028K4090, Lipopolysaccharides from *Escherichia coli*, 0111:B4, Sigma Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) in 10 ml Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectabilia, B. Braun) aufgelöst. Danach wurde aus der Stammlösung eine Folgelösung hergestellt. Für die Folgelösung wurde 1 ml der Stammlösung mit 9 ml einer 0,9 prozentigen NaCl-Lösung verdünnt, sodass die Folgelösung 1 mg/ml LPS enthielt. Eine Spritzenpumpe zur Induktion des septischen Schockes enthielt dann 20 µg/ml LPS.

2.8.2 Induktion des septischen Schockes:

Nach Beginn der Baseline-Messung wurde ein septischer Schock mittels Gabe der LPS-haltigen Folgelösung über eine Spritzenpumpe induziert. Gestartet wurde die Spritzenpumpe mit 1 µg/kg/h, nach einer Stunde wurde die Rate um 100% erhöht. Nach zwei Stunden wurde die Rate halbstündlich um 100% erhöht. Wenn der septische Schock definitionsgemäß bei einem mittleren arteriellen Blutdruck von < 50 mmHg erreicht war, wurde die LPS-Laufrate um 50% reduziert und für die weitere Versuchsdauer beibehalten (s. Tab.):

LPS Regime								
Zeit in Minuten	60	120	150	180	210	240	270	Sept. Schock
Lauftrate $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	1	2	4	8	16	32	64	32

**Tabelle 2.4: Exemplarische Darstellung des LPS-Regime
Zur Induktion des septischen Schocks**

2.8.3 Herstellung und Gabe des Studienmedikaments

Die Gabe des Studienmedikaments fand doppelblind randomisiert statt. Das Studienmedikament wurde gemäß Tabelle 2.5 zubereitet. Nach Induktion des septischen Schockes wurde das Studienmedikament körpertgewichtsadaptiert über eine Spritzenpumpe mit dunkler Perfusorspritze und dunkler Leitung mit einer festen Lauftrate über die Versuchsdauer appliziert. Das Studienmedikament wurde an einem undurchsichtigen ZVK-Schenkel (geschwärzt) angeschlossen. Jedes Medikament wurde mit derselben Lauftrate in ml/h verabreicht.

Levosimendan		
Dosierung	0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	
Zubereitung	10 mg/50ml	0,2 mg/ml
bei 30 kg	720 $\mu\text{g}/\text{h}$	
Lauftrate		3,6 ml/h

Dobutamin		
Dosierung	10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	
Zubereitung	250 mg/50ml	5 mg/ml
bei 30 kg	18 mg/h	
Lauftrate		3,6 ml/h

Kontrolle NaCl 0,9%		
Lauftrate		3,6 ml/h

**Tabelle 2.5: Herstellung des Studienmedikaments
Übernahme aus dem Studienprotokoll**

2.8.4 Supportive Maßnahmen

2.8.4.1 Maschinelle Beatmung und Rekrutierungsmanöver

Die Grundeinstellung am Respirator war bei Versuchsbeginn für alle Versuchstiere identisch. Am Respirator wurde die Einstellung eines volumenkontrollierten Beatmungsmodus gewählt, da dieser dem Gewicht der Versuchstiere angepasst werden konnte.

Ziel war eine Normoventilation mit einem etCO_2 von 30 - 40 mmHg und einem paCO_2 von 35 - 45 mmHg.

Einstellungsparameter	Wert
FiO_2	0,3
AF	16 - 30 min^{-1} (endexpiratorisches CO_2 30 - 40 mmHg; paCO_2 35 - 45 mmHg)
PEEP	5 - 7 cmH_2O
Tidalvolumen	10 ml / kg KG
I:E	1:2

Tabelle 2.6: Grundeinstellung der maschinellen Beatmung am Respirator.

Abkürzungen: FiO_2 : Inspiratorische Sauerstoffkonzentration; AF: Atemfrequenz; CO_2 : Kohlendioxid; paCO_2 : Arterieller CO_2 -Gehalt, PEEP: Positiv endexpiratorischer Druck; I:E: Inspirations / Expirations-Verhältnis

Bei der Einstellung der Atemfrequenz wurde sowohl das endexpiratorische Kohlendioxid als auch das arteriell gemessene paO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg) in der BGA berücksichtigt. Lag das $\text{paO}_2 > 90$ mmHg, wurde gemäß Studienprotokoll eine Adaptation des FiO_2 (inspiratorische Sauerstoffkonzentration) zusammen mit dem PEEP (positiv endexpiratorischer Druck) vorgenommen.

PEEP (cmH_2O)	FiO_2
5	0,3
7	0,5
9	0,7
11	ab 0,9

Tabelle 2.7: Anpassung des PEEP bei Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration

PEEP: Positiv endexpiratorischer Druck; FiO_2 : Inspiratorische Sauerstoffkonzentration

2.8.4.2 Rekrutierungsmanöver

Um eine Verbesserung der Oxygenierung der Versuchstiere zu erreichen, wurde gemäß Studienprotokoll ggf. ein Rekrutierungsmanöver durchgeführt.

Das Rekrutierungsmanöver erfolgte für eine Minute bei Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration um 20 Prozent nach folgendem Schema:

Beatmungs-Parameter	Einstellung am Respirator
FiO ₂	1,0
AF	10 min ⁻¹
PEEP	10 cmH ₂ O
Tidalvolumen	20 ml / kg KG
I:E	1:2

Tabelle 2.8: Durchführung des Rekrutierungsmanöver

FiO₂: Inspiratorische Sauerstoffkonzentration; AF: Atemfrequenz; CO₂: Kohlendioxid; paCO₂: Arterieller CO₂-Gehalt, PEEP: Positiv Endexpiratorischer Druck; I:E: Inspirations / Expiration-Verhältnis

Rekrutierungsmanöver sind in der Intensivmedizin eine etablierte Methode, um eine Verbesserung der Oxygenierung zu erreichen und die Lungenfunktion zu verbessern (Lachmann 1992). Nach Durchführung des Rekrutierungsmanövers wurde die Grundeinstellung am Beatmungsgerät wieder übernommen. Da es bekannt ist, dass Rekrutierungsmanöver kurzfristig die Hämodynamik verschlechtern (Nielsen et al. 2006), wurden diese Manöver nicht kurz vor oder während der Messphasen durchgeführt.

2.8.5 Volumenregime

Gemäß Studienprotokoll wurden kolloidale Lösungen (HAES 6%, 130kD, 0,4) bis zu einer Maximaldosierung von 50 ml/kg/KG (Tageshöchstdosierung) intravenös gegeben.

Ansonsten erfolgte die Volumenzufuhr durch kristalloide Lösungen (NaCl 0,9%) mit einer kontinuierlichen Erhaltungsdosis von 10 ml/kg/KG/h

Eine zusätzliche Gabe von Flüssigkeit über einen Volumenzugang erfolgte bei einer SVV > 12 %, um die Vorlast wieder zu erhöhen.

2.8.6 Katecholaminregime

Nach Induktion des septischen Schocks wurden Katecholamine in Form von Noradrenalin über eine Spritzenpumpe mittels eines zentralen Zugangs zugeführt, wenn der mittlere arterielle Druck ≤ 50 mmHg und die SVV bei Ausschluss einer Hypovolämie $\leq 12\%$ lag. Die Zubereitungsdosierung betrug 3 mg / 50 ml (Aterenol®, 25 ml, 1 mg/ml, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland). Die Startdosierung lag somit bei 0,06 µg/kg KG/min. Über die weitere Versuchsdauer wurde ein arterieller Zielmitteldruck von 55 - 60 mmHg angestrebt und die Noradrenalin-dosierung ggf. angepasst. Alle Versuchstiere erhielten nach Erreichen des septischen Schocks Noradrenalin unabhängig von deren Gruppenzugehörigkeit.

2.8.7 Elektrolyt- und Glucose-Regime

Gemäß Studienprotokoll erfolgten alle 2 Stunden BGA-Kontrollen. Bei einer Hypokaliämie mit einer Kaliumkonzentration $< 3,5$ mmol/l mit Rhythmusstörungen erhielten die Versuchstiere intravenös 10 ml Tropicard unter BGA-Kontrolle. Da eine Hypokaliämie auch häufig mit einer Hypomagnesiämie verbunden ist, erhielten die Versuchstiere zeitgleich auch intravenös Magnesium (Magnesium Diasporal® Injektionslösung, 2 mmol, 5 ml / 0,5 g, Protina Pharm GmbH, Ismaning, Deutschland) (Leier et al. 1994).

Eine Hypoglykämie mit Blutzuckerwerten ≤ 70 mg / dl wurde unter BGA-Kontrolle mit 100 ml Glukose (Glucose 5%, B. Braun, 500 ml, B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) als Kurzinfusion therapiert.

Eine Hyperglykämie wurde in dieser experimentellen Studie nicht therapiert, da diese beim Sepsis-Patienten nur Einfluss auf die Langzeitprognose hätte.

2.8.8 Intraabdominelle Druckmessung (IAP)

Zum Zeitpunkt Baseline, septischer Schock und danach zweistündlich wurden diskontinuierlich intraabdominelle Druckmessungen über einen Katheter durchgeführt, welcher zuvor in der Harnblase platziert wurde. Dieses ist ein etabliertes Messverfahren um einen erhöhten intraabdominellen Druck zu

detektieren (Cheatham ML 1998). Hierdurch soll ein sekundäres intrabdominelles Kompartmentsyndrom verhindert werden. Denn ein sekundäres intrabdominelles Kompartmentsyndrom kann zu einer deutlich erhöhten Mortalität aufgrund akuten Nierenversagens, Mesenterialischämie und Multiorganversagen führen (Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC 1995).

2.8.9 Re-Laparotomie

Die Re-Laparotomie erfolgte bei einem intraabdominellen Druckanstieg über 20 cm H₂O zur Entlastung und Verbesserung der Organperfusion. Hierbei wurde die Bauchnaht wieder eröffnet.

2.8.10 Histologie

Zum Versuchsende wurden Gewebeproben für die spätere histopathologische Diagnostik entnommen, und zwar direkt nachdem die Tiere verstorben waren. Entnommen wurden regelmäßig ein Teil der Lunge, ein Teil der Leber, ein Teil des Jejunums und eine Niere. Die Organe wurden direkt nach der Entnahme in Formalin fixiert.

Die histopathologische Diagnostik wurde durchgeführt, um den Gewebeschaden in den einzelnen Versuchsgruppen während des septischen Schocks feststellen zu können. Hierfür wurde eine Einteilung in vier Grade je nach Ausmaß der Gewebeschädigung vorgenommen.

Die histopathologische Diagnostik fand in Kooperation mit dem Institut für Pathologie unter der Leitung von Prof. Dr. Guido Sauter statt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten der Versuchstiere

An der experimentellen Studie nahmen insgesamt 48 Versuchstiere teil, von denen 25 Versuchstiere mit in die endgültige statistische Auswertung eingeschlossen wurden.

Die Gruppen waren wie folgt aufgeteilt:

- 5 Versuchstiere in der Kontroll-Gruppe (Kontrolle)
- 10 Versuchstiere in Dobutamin-Gruppe (Dobutamin)
- 10 Versuchstiere in der Levosimendan-Gruppe (Levosimendan)

3.1.1 Induktionsdauer des septischen Schockes

Die durchschnittliche Induktionsdauer bis zum Erreichen des septischen Schockes mit LPS lag über alle Gruppen hinweg bei ca. 3,6 Stunden \pm 0,38 Stunden.

Die Induktionsdauer bis zum septischen Schock betrug in den einzelnen Gruppen:

Induktionsdauer [h]	
Gruppe	
Kontrolle	4,06
SEM	\pm 0,73
Dobutamin	3,68
SEM	\pm 0,24
Levosimendan	3,07
SEM	\pm 0,18

Tabelle 3.1: Induktionsdauer bis zum septischen Schock in [h] alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

Laut Studienprotokoll war der septische Schock bei einem arteriellen Mitteldruck von \leq 50 mmHg und einer Tachykardie $>$ 90 Schlägen pro Minute, bei Ausschluss einer Hypovolämie mit einer SVV $<$ 12%, erreicht. Diese Kriterien haben alle Versuchstiere, die in die Auswertung mit eingeschlossen

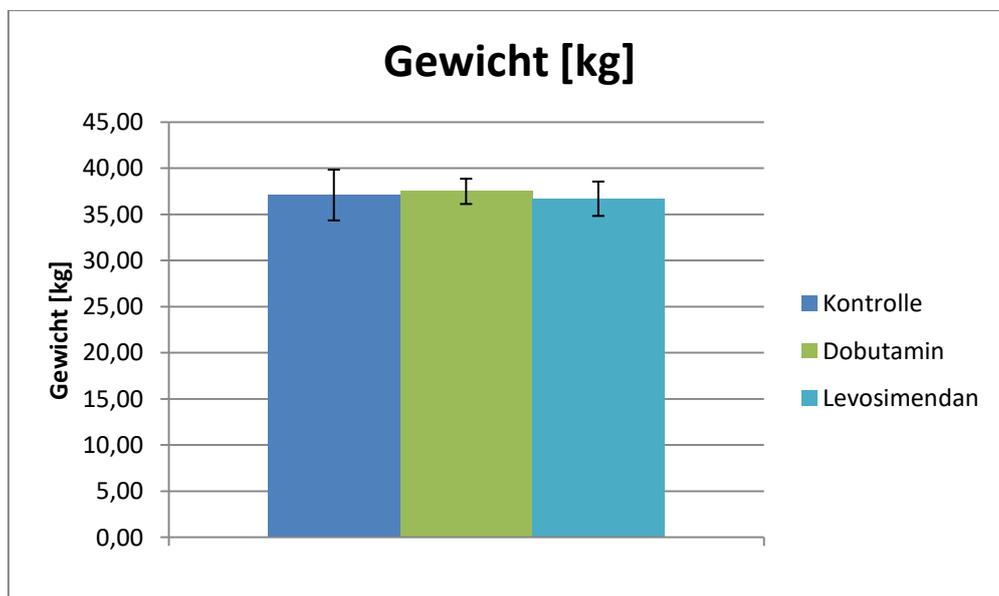
wurden, erreicht. Zum Zeitpunkt des septischen Schocks wurden die Messungen gestartet und die LPS-Dosierung um 50% reduziert.

3.1.2 Gewicht der Versuchstiere

Das Durchschnittsgewicht der Versuchstiere in allen Gruppen betrug 37,1 kg \pm 1,99 kg.

Gewicht [kg]	
Gruppe	
Kontrolle	37,10
SEM	$\pm 2,75$
Dobutamin	37,50
SEM	$\pm 1,37$
Levosimendan	36,70
SEM	$\pm 1,86$

**Tabelle 3.2: Gewicht der Versuchstiere in [kg]
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM**



**Abbildung 3.1: Gewicht der Versuchstiere in [kg]
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM**

3.2 Hämodynamik

3.2.1 Herzfrequenz

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks lag in allen Gruppen die Herzfrequenz bei > 110 [1/min].

Durchschnittlich lag die Herzfrequenz bei allen Gruppen zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei ca. $115,1$ [1/min] $\pm 7,4$ [1/min].

HF [1/min]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	88,80	114,40
SEM	$\pm 7,55$	$\pm 5,26$
Dobutamin	79,50	120,40
SEM	$\pm 3,82$	$\pm 10,90$
Levosimendan	89,80	110,50
SEM	$\pm 4,13$	$\pm 6,04$

Tabelle 3.3: Herzfrequenz in [1/min] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

Die Herzfrequenz war in allen Gruppen bis zum Messzeitpunkt M4 nahezu gleich. Während jedoch die Herzfrequenz in der Kontrollgruppe und der Levosimendangruppe nach dem Messzeitpunkt M4 stieg, fiel sie in der Dobutamingruppe ab. Dieser Effekt verstärkte sich insbesondere in der Levosimendangruppe im Trend bis zum Versuchsende des Messzeitpunktes M10.

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zeigte sich im Messzeitpunkt M8 in der Kontrollgruppe gegenüber der Dobutamingruppe. Ebenfalls zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) im Messzeitpunkt M6 und M9 - M10 in der Gruppe Levosimendan gegenüber der Gruppe Dobutamin.

HF [1/min]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	132,00	131,20	131,40	129,40	143,20	142,80	144,40	146,00	142,60	136,80
SEM	±7,82	±5,86	±11,60	±14,38	±21,46	±17,57	±15,01	±15,07**	±17,17	±17,96
Dobutamin	142,10	134,00	135,10	124,00	122,90	113,60	112,00	110,20	110,40	111,10
SEM	±5,87	±5,19	±5,42	±6,73	±10,26	±8,86	±10,05	±9,90	±10,21	±11,76
Levosimendan	132,10	132,50	127,90	135,10	141,60	141,40	139,70	145,90	144,50	144,80
SEM	±4,69	±6,95	±7,39	±7,79	±8,31	±7,86*	±8,69	±9,33*	±7,50*	±9,23*

Tabelle 3.4: Herzfrequenz in [1/min] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM
 * Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin
 ** Gruppe Kontrolle signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Dobutamin

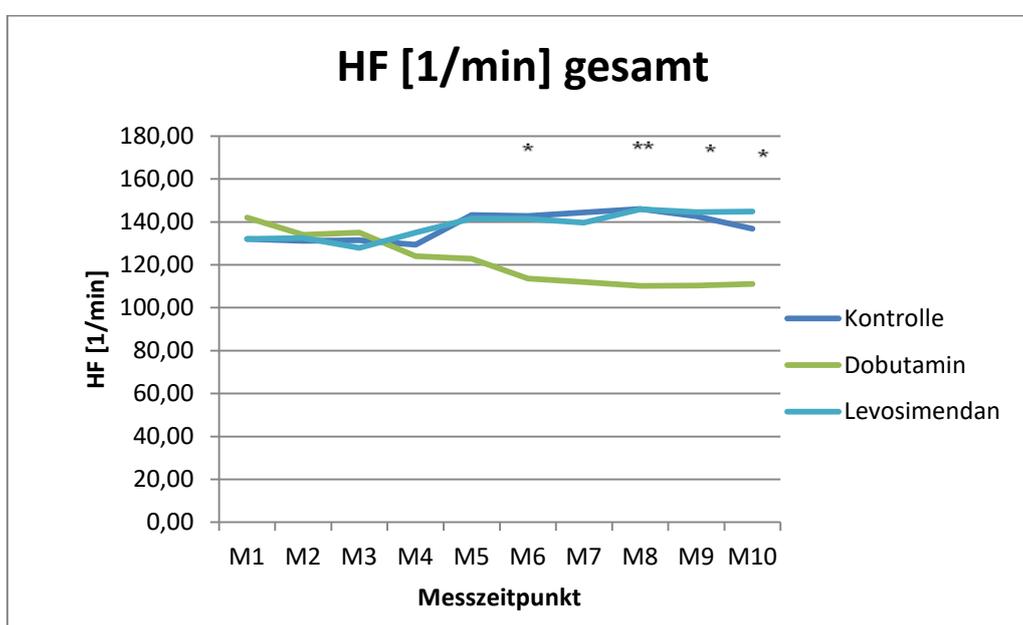


Abbildung 3.2: Herzfrequenz in [1/min] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte
 * Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin
 ** Gruppe Kontrolle signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Dobutamin

3.2.2 Arterieller Mitteldruck

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks lag in allen Gruppen der arterielle Mitteldruck bei nahezu 50 mmHg. Der Mittelwert über alle Gruppen hinweg lag zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei $49,42 \text{ mmHg} \pm 2,94 \text{ mmHg}$.

ABPmn [mmHg]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	92,39	51,38
SEM	±6,51	±1,73
Dobutamin	100,61	50,25
SEM	±5,96	±3,50
Levosimendan	89,95	46,64
SEM	±4,59	±3,60

**Tabelle 3.5: Arterieller Mitteldruck in [mmHg] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM**

Nach Beginn der Levosimendangabe kam es zunächst zu einem leichten Anstieg des MAD in der Gruppe Levosimendan, welcher im Trend dann langsam abfiel, jedoch im Trend leicht über den Werten in der Gruppe Kontrolle und Dobutamin lag. In allen Versuchsgruppen fiel der arterielle Mitteldruck zum Versuchsende hin ab. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zeigten sich von den Messzeitpunkten M1 bis M3 in der Gruppe Levosimendan gegenüber der Kontrollgruppe. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zum Messzeitpunkt M1 in der Gruppe Kontrolle gegenüber der Gruppe Dobutamin.

ABPmn [mmHg]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	62,31*	61,83	60,57	62,36	61,25	58,29	56,46	59,60	51,85	49,48
SEM	±1,12	±2,86	±2,12	±2,33	±3,22	±2,76	±3,64	±4,17	±2,48	±2,24
Dobutamin	73,29	68,05	66,48	64,74	62,16	58,06	56,26	55,49	55,84	53,31
SEM	±2,58	±2,92	±1,79	±2,02	±3,39	±3,10	±4,17	±3,87	±4,02	±3,41
Levosimendan	70,26**	72,14**	69,73**	64,12	67,00	64,39	60,87	61,36	60,59	56,33
SEM	±1,88	±2,33	±1,93	±1,81	±3,22	±2,46	±2,35	±2,34	±2,48	±2,60

**Tabelle 3.6: Arterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM**

* Gruppe Kontrolle signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

** Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Kontrolle

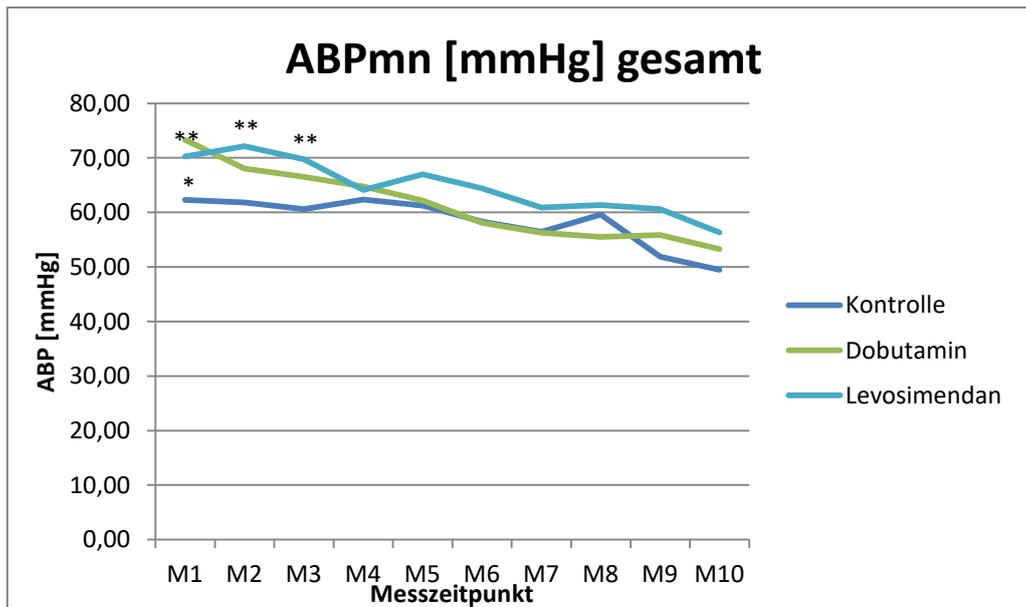


Abbildung 3.3: Arterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte

* Gruppe Kontrolle signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

** Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Kontrolle

3.2.3 Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks war in allen Gruppen der pulmonalarterielle Mitteldruck > 40 mmHg. Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei $43,63 \text{ mmHg} \pm 2,68$ mmHg.

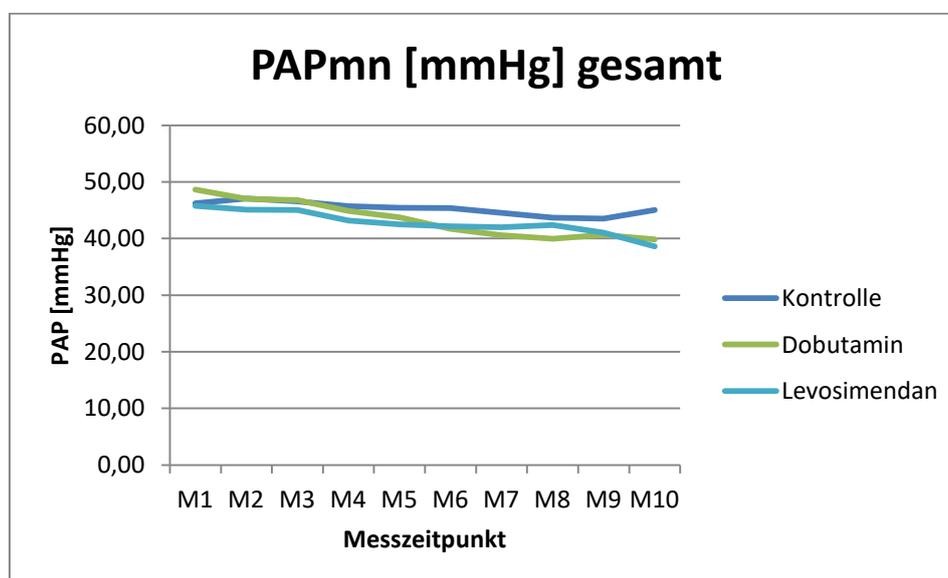
PAPmn [mmHg]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	33,32	45,83
SEM	±1,99	±3,61
Dobutamin	34,70	44,19
SEM	±2,87	±2,22
Levosimendan	34,48	40,87
SEM	±1,46	±2,22

**Tabelle 3.7: Pulmonalarterieller Mitteldruck in [mmHg] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM**

In allen Versuchsgruppen war der pulmonalarterielle Mitteldruck nahezu gleich, welcher zum Versuchsende im Trend leicht abfiel.

PAPmn [mmHg]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	46,24	47,04	46,54	45,71	45,45	45,38	44,52	43,71	43,52	45,03
SEM	±3,84	±4,88	±5,57	±4,07	±4,49	±4,16	±4,35	±3,30	±3,05	±2,87
Dobutamin	48,64	47,03	46,81	44,89	43,72	41,71	40,58	39,94	40,62	39,87
SEM	±2,07	±2,24	±3,04	±2,83	±2,21	±2,01	±2,58	±2,91	±2,39	±2,47
Levosimendan	45,78	45,07	45,02	43,16	42,51	42,17	41,98	42,36	41,05	38,59
SEM	±1,98	±2,12	±2,23	±2,58	±2,58	±1,94	±2,19	±2,22	±1,49	±1,81

**Tabelle 3.8: Pulmonalarterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM**



**Abbildung 3.4: Pulmonalarterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte**

3.2.4 Rechtsatrialer Mitteldruck (RAP)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks war in allen Gruppen der rechtsatriale Mitteldruck > 8 mmHg. Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei 9,09 mmHg ± 0,75 mmHg.

RAPmn [mmHg]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	7,55	9,61
SEM	±1,44	±1,13
Dobutamin	6,98	8,55
SEM	±0,67	±0,51
Levosimendan	7,82	9,11
SEM	±0,68	±0,61

**Tabelle 3.9: Rechtsatrialer Mitteldruck in [mmHg] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM**

Der rechtsatriale Mitteldruck verhielt sich in der Gruppe Dobutamin und Kontrolle fast gleich. In der Gruppe Levosimendan zeichnete sich ab Mitte des Versuches ein höherer rechtsatrialer Mitteldruck als in den beiden anderen Versuchsgruppen ab.

RAPmn [mmHg]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	10,49	11,63	7,90	9,72	10,06	10,30	10,25	11,51	10,21	10,37
SEM	±2,75	±3,40	±1,57	±2,47	±2,45	±2,68	±2,74	±1,31	±2,06	±2,14
Dobutamin	8,79	9,66	10,51	11,90	11,05	10,25	10,64	11,47	11,27	10,64
SEM	±0,73	±1,27	±1,23	±1,59	±1,36	±1,51	±1,39	±1,43	±1,27	±1,38
Levosimendan	9,59	10,06	11,19	11,30	12,36	11,97	12,86	13,96	13,45	12,35
SEM	±0,81	±1,07	±1,06	±1,06	±1,30	±1,38	±1,25	±1,51	±1,37	±1,68

**Tabelle 3.10: Rechtsatrialer Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM**

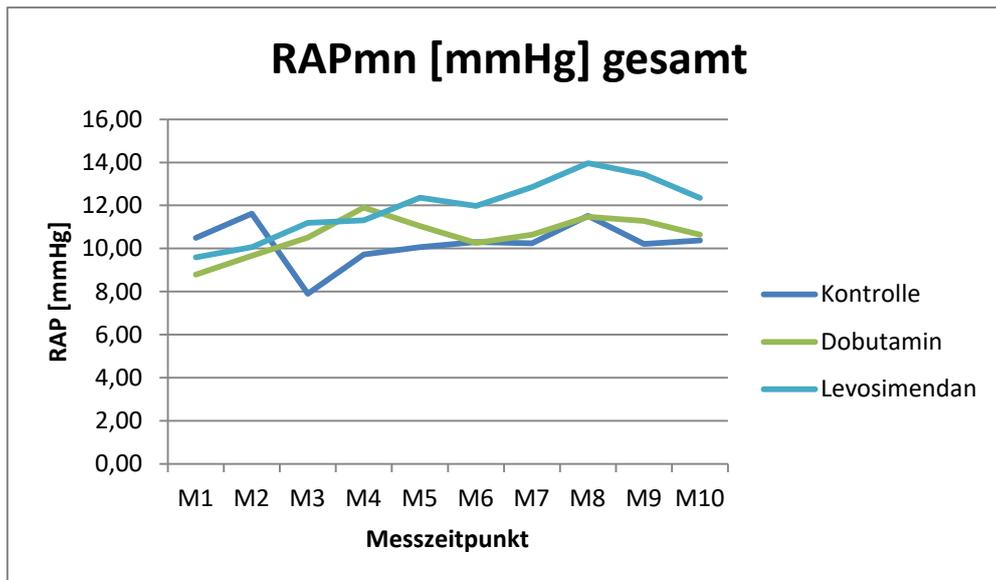


Abbildung 3.5: Rechtsatrialer Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte

3.2.5 Herzminutenvolumen gemessen über den pulmonalarteriellen Katheter (PAK)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks lag in allen Gruppen das über den pulmonalarteriellen Katheter gemessene HZV bei ca. 3,5 [l/min]. Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei 3,55 l/min \pm 0,27 l/min.

HZV [l/min]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	5,17	3,69
SEM	\pm 0,49	\pm 0,23
Dobutamin	4,81	3,36
SEM	\pm 0,23	\pm 0,29
Levosimendan	5,08	3,60
SEM	\pm 0,27	\pm 0,30

Tabelle 3.11: Herzminutenvolumen in [l/min] über den PAK zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

Ab dem Messzeitpunkt M4 kam es zu einem Anstieg des HZV in der Gruppe Levosimendan. Das HZV in der Gruppe Dobutamin und Kontrolle blieb nahezu gleich über die gesamte Versuchsdauer. Zum Messzeitpunkt M6 zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in der Gruppe Levosimendan gegenüber Dobutamin.

HZV [l/min]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	5,67	5,22	5,54	5,53	5,16	5,31	5,45	5,31	5,09	4,39
SEM	±1,12	±0,91	±1,27	±1,73	±1,48	±1,66	±1,39	±1,40	±1,46	±1,40
Dobutamin	5,82	4,73	5,26	4,84	4,91	4,47	4,90	5,26	5,59	5,35
SEM	±0,44	±0,29	±0,41	±0,48	±0,65	±0,65	±0,81	±0,96	±1,04	±1,06
Levosimendan	5,31	5,28	5,55	5,74	6,39	6,85*	7,13	7,14	7,47	6,89
SEM	±0,55	±0,50	±0,53	±0,43	±0,52	±0,70	±0,76	±0,83	±0,89	±1,04

Tabelle 3.12: Herzminutenvolumen in [l/min] über den PAK vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

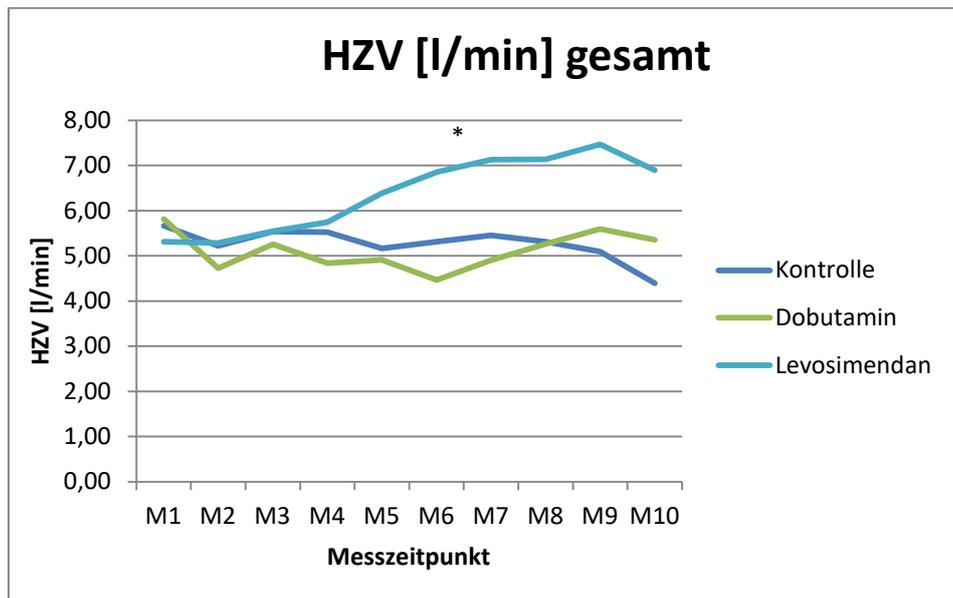


Abbildung 3.6: Herzminutenvolumen in [l/min] über den PAK vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

3.2.6 Systemvaskulärer Widerstand (SVR)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks war in allen Gruppen der SVR ca. $< 1000 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$.

Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei $970,67 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5 \pm 129,21 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$.

SVR [dyn × s/cm ⁵]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	1267	1044
SEM	±225,85	±218,42
Dobutamin	1596	943
SEM	±108,24	±72,45
Levosimendan	1273	925
SEM	±86,67	±96,75

Tabelle 3.13: SVR in [dyn × s/cm⁵] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

Der SVR verhielt sich in der Gruppe Dobutamin und Kontrolle über die Versuchsdauer hin gleich. Ab dem Messzeitpunkt M4 kam es in der Gruppe Levosimendan zu einem deutlichen Abfall des SVR, welcher ab dem Messzeitpunkt M7 ein fast stabiles Niveau erreichte.

SVR [dyn × s/cm ⁵]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	757,48	803,45	835,13	893,86	856,49	810,86	762,22	743,00	751,43	797,99
SEM	±118,00	±112,78	±159,31	±191,31	±158,83	±173,40	±146,79	±155,48	±137,34	±154,31
Dobutamin	921,86	919,74	807,88	789,09	780,82	904,97	867,06	825,47	810,43	865,51
SEM	±112,66	±74,65	±66,67	±43,82	±84,27	±184,44	±191,76	±195,85	±199,60	±204,73
Levosimendan	938,06	963,91	910,59	772,38	673,16	619,74	549,57	536,87	503,16	502,86
SEM	±97,81	±98,93	±104,94	±62,16	±68,11	±56,77	±49,59	±41,49	±46,84	±49,24

Tabelle 3.14: SVR in [dyn × s/cm⁵] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

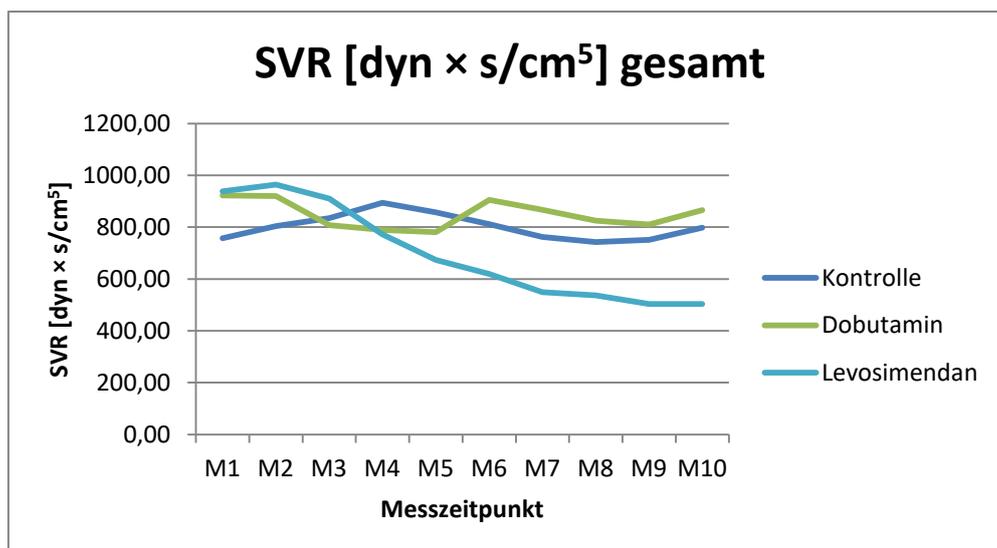


Abbildung 3.7: SVR in [dyn × s/cm⁵] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte

3.2.7 Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)

Auf eine Darstellung des pulmonalvaskulären Widerstandes muss verzichtet werden, weil es in dieser Versuchsreihe zu einem iatrogenen Luftverlust des Ballons beim Messen des Wedge-Druckes bzw. des pulmonalarteriellen Okklusionsdruck kam. Die Folge war eine irreversible Lungenembolie des Versuchstieres. Es wurde daher auf eine weitere Messung des Wedge-Druckes verzichtet, um einem ähnlichen Ereignis zukünftig vorzubeugen.

3.2.8 Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO)

3.2.8.1 Herzzeitvolumen (HZV)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks war in allen Gruppen das HZV bei ca. 3,5 l/min. Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei 3,59 l/min \pm 0,5 l/min.

HZV [l/min]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	5,14	3,72
SEM	$\pm 0,67$	$\pm 0,80$
Dobutamin	4,91	3,81
SEM	$\pm 0,32$	$\pm 0,53$
Levosimendan	4,91	3,24
SEM	$\pm 0,25$	$\pm 0,17$

**Tabelle 3.15: Herzminutenvolumen in [l/min] über PiCCO zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM**

Das transkardiopulmonal mit dem PiCCO gemessene HZV zeigte ab dem Messzeitpunkt M4 einen Anstieg des HZV in der Gruppe Levosimendan. Das HZV in der Gruppe Dobutamin und Kontrolle blieb über die gesamte Versuchsdauer nahezu gleich. Zum Messzeitpunkt M6 zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in der Gruppe Levosimendan gegenüber der Gruppe Dobutamin.

HZV [l/min]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	5,30	5,82	5,34	5,74	5,14	5,48	5,71	5,53	5,34	4,73
SEM	±0,92	±1,12	±1,27	±1,64	±1,59	±1,55	±1,51	±1,42	±1,41	±1,44
Dobutamin	5,54	5,05	5,22	5,25	4,97	4,72	5,17	5,44	5,58	5,35
SEM	±0,36	±0,28	±0,50	±0,67	±0,65	±0,71	±0,86	±0,98	±0,99	±0,94
Levosimendan	5,73	5,44	5,48	5,95	6,33	7,01*	7,03	7,20	6,86	6,42
SEM	±0,49	±0,45	±0,46	±0,37	±0,46	±0,56	±0,75	±0,83	±0,84	±0,89

Tabelle 3.16: Herzminutenvolumen in [l/min] über PiCCO vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

3.2.8.2 Globales enddiastolisches Volumen (GEDV)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks war in allen Gruppen das globale enddiastolische Volumen bei ca. 500 ml/m². Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei 497,6 ml/m² ± 47,63 ml/m².

GEDV [ml/m ²]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	598,17	511,46
SEM	±52,17	±75,94
Dobutamin	619,33	517,33
SEM	±36,39	±38,73
Levosimendan	570,83	464,00
SEM	±25,40	±28,23

Tabelle 3.17: GEDV in [ml/m²] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

Das globale enddiastolische Volumen war in allen Versuchsgruppen über die Versuchsdauer nahezu gleich.

Globales enddiastolisches Volumen (GEDV) [ml/m ²]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	533	621	519	568	557	536	543	560	534	477
SEM	±42	±57	±48	±57	±57	±37	±40	±40	±38	±42
Dobutamin	542	535	561	572	556	531	566	566	565	578
SEM	±28	±28	±54	±58	±56	±58	±58	±60	±56	±60
Levosimendan	529	510	496	515	512	535	532	535	506	518
SEM	±32	±31	±29	±32	±25	±30	±30	±29	±22	±26

Tabelle 3.18: GEDV in [ml/m²] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

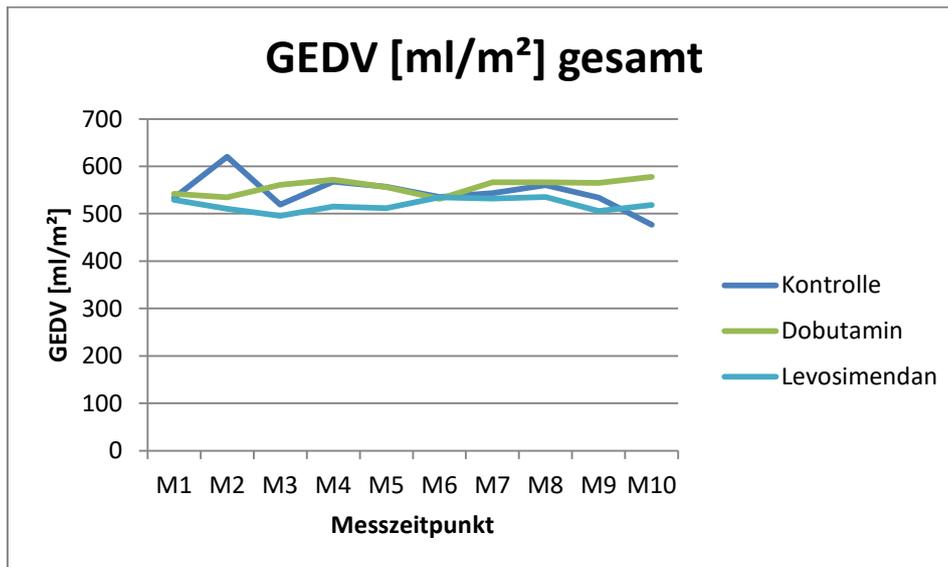


Abbildung 3.8: GEDV in [ml/m²] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte

3.2.8.3 Extravasales Lungenwasser (EVLW)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks lag in allen Gruppen das extravasale Lungenwasser (EVLW) bei ca. 450 ml/kg. Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei 441,94 ml/kg \pm 33,92 ml/kg.

EVLW [ml/kg]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	363,33	489,71
SEM	\pm 16,51	\pm 64,13
Dobutamin	338,47	441,17
SEM	\pm 13,01	\pm 21,87
Levosimendan	380,13	394,93
SEM	\pm 16,72	\pm 15,75

Tabelle 3.19: EVLW in [ml/kg] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

Das EVLW verhielt sich in der Gruppe Dobutamin und Kontrolle fast gleich. In der Gruppe Levosimendan befanden sich die Werte des EVLW unter den beiden anderen Gruppen. In allen Gruppen stieg das EVLW zum Versuchsende tendenziell an. Zum Messzeitpunkt M3 zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) von der Gruppe Levosimendan gegenüber Dobutamin.

Extravasales Lungenwasser (EVLW) [ml/kg]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	480	456	512	518	540	505	503	523	588	635
SEM	±27	±33	±44	±43	±41	±33	±32	±26	±42	±78
Dobutamin	470	502	526	562	572	587	564	591	595	600
SEM	±44	±48	±45	±82	±80	±78	±78	±79	±75	±83
Levosimendan	413	404	412*	402	434	455	483	490	532	545
SEM	±27	±18	±19	±21	±23	±30	±49	±46	±41	±42

Tabelle 3.20: EVLW in [ml/kg] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

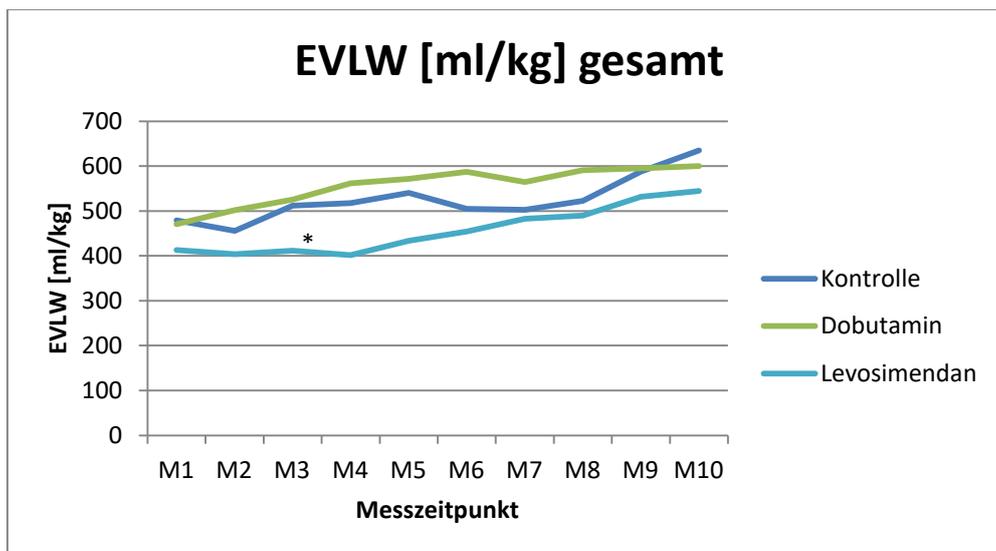


Abbildung 3.9: EVLW in [ml/kg] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

3.2.8.4 Schlagvolumenvariation (SVV)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks war in allen Gruppen die Schlagvolumenvariation (SVV) bei ca. 11%. Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei 11,18 % ± 1,55 %.

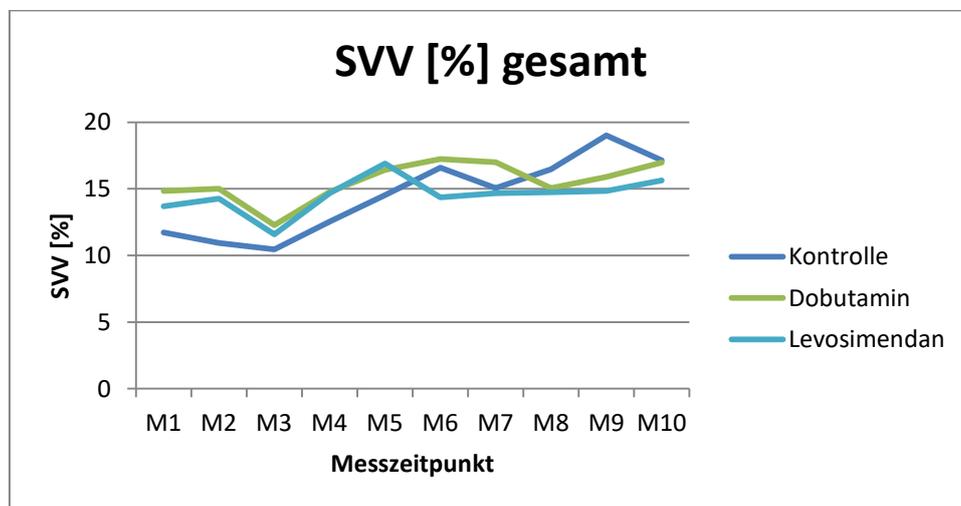
SVV [%]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	9,20	11,25
SEM	±0,62	±2,09
Dobutamin	9,10	11,40
SEM	±0,60	±1,30
Levosimendan	9,72	10,88
SEM	±0,70	±1,25

Tabelle 3.21: SVV in [%] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

Die SVV war in allen Versuchsgruppen nahezu gleich und stieg zum Ende des Versuches leicht an.

SVV [%]										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	12	11	10	13	15	17	15	16	19	17
SEM	±2,7	±0,9	±1,7	±0,5	±2,6	±2,0	±1,4	±2,0	±3,3	±1,8
Dobutamin	15	15	12	15	16	17	17	15	16	17
SEM	±2,0	±1,4	±1,6	±3,1	±1,8	±2,0	±1,6	±1,5	±1,7	±1,6
Levosimendan	14	14	12	15	17	14	15	15	15	16
SEM	±1,7	±1,8	±0,9	±2,0	±2,0	±1,9	±1,3	±1,0	±1,2	±1,0

**Tabelle 3.22: SVV in [%] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM**



**Abbildung 3.10: : SVV in [%] vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte**

3.2.9 Portal-Flow

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks lag der Wert des portalvenösen Flusses in allen Gruppen bei ca. 500 ml/min. Über alle Gruppen hinweg lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des septischen Schocks bei 520 ml/min \pm 62,14 ml/min.

Portal-Flow [ml/min]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	878	610
SEM	$\pm 92,41$	$\pm 79,06$
Dobutamin	812	510
SEM	$\pm 107,14$	$\pm 66,72$
Levosimendan	752	440
SEM	$\pm 91,92$	$\pm 40,63$

Tabelle 3.23: Portal-Flow in [ml/min] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

Der Portal-Flow war in der Gruppe Levosimendan deutlich höher als in den beiden Vergleichsgruppen. Jedoch fiel der Portal-Flow in den Gruppen Levosimendan und Kontrolle zum Ende des Versuches hin ab, während er in der Gruppe Dobutamin nahezu konstant blieb. Zum Messzeitpunkt M7 zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) von der Gruppe Levosimendan gegenüber Dobutamin.

Portal-Flow										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	680,00	720,00	782,50	685,00	640,00	585,00	690,00	625,00	552,50	472,50
SEM	$\pm 160,62$	$\pm 155,19$	$\pm 168,15$	$\pm 155,70$	$\pm 219,70$	$\pm 246,66$	$\pm 280,39$	$\pm 274,00$	$\pm 269,76$	$\pm 265,47$
Dobutamin	608,00	621,00	652,00	634,80	621,50	582,00	556,00	593,00	606,00	591,00
SEM	$\pm 74,79$	$\pm 79,46$	$\pm 68,55$	$\pm 69,31$	$\pm 115,91$	$\pm 140,30$	$\pm 136,32$	$\pm 155,78$	$\pm 155,90$	$\pm 167,06$
Levosimendan	599,00	655,00	718,00	770,00	886,00	914,00	959,00*	908,00	969,00	815,50
SEM	$\pm 65,23$	$\pm 66,47$	$\pm 55,81$	$\pm 58,48$	$\pm 81,84$	$\pm 80,58$	$\pm 103,43$	$\pm 127,63$	$\pm 140,15$	$\pm 139,63$

Tabelle 3.24: Portal-Flow in [ml/min] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

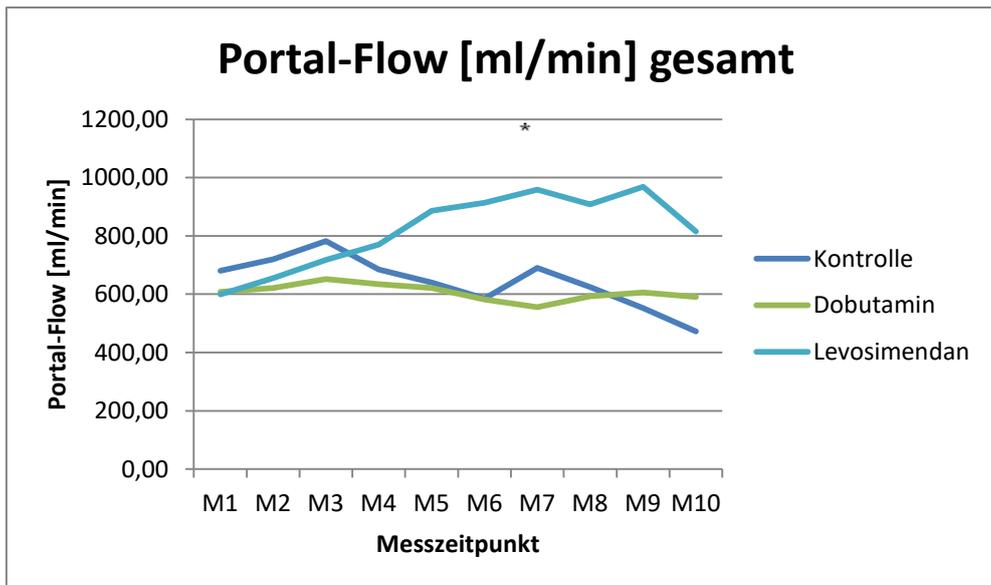


Abbildung 3.11: Portal-Flow in [ml/min] vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

3.3 Flüssigkeitsbilanz

3.3.1 Gesamteinfuhr

Die Gesamteinfuhr war in der Gruppe Dobutamin etwas niedriger als in den beiden Vergleichsgruppen. Im Mittel lag die Gesamteinfuhr bei 28510,50 ml \pm 2788,45 ml.

Gesamteinfuhr [ml]	
Gruppe	
Kontrolle	28891,42
SEM	$\pm 3422,84$
Dobutamin	26719,48
SEM	$\pm 2900,12$
Levosimendan	29920,61
SEM	$\pm 2042,38$

Tabelle 3.25: Gesamteinfuhr in [ml] alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

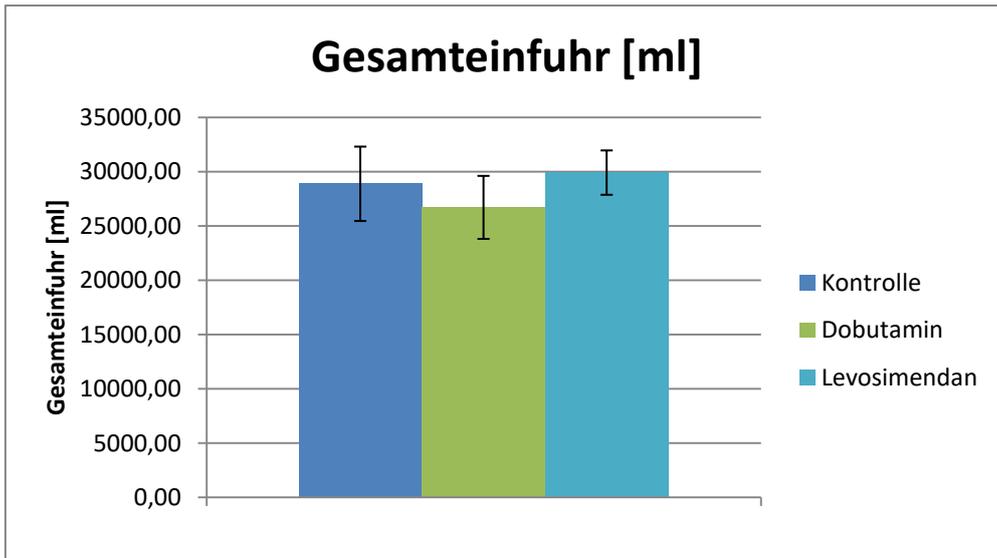


Abbildung 3.12: Gesamteinfuhr in [ml]
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

3.3.2 Gesamtausfuhr:

Die Gesamtausfuhr war in der Gruppe Kontrolle am schlechtesten, während die Gesamtausfuhr in der Gruppe Levosimendan am höchsten war. Im Mittel lag die Gesamtausfuhr bei 1983,93 ml \pm 467,85 ml.

Gesamtausfuhr [ml]	
Gruppe	
Kontrolle	1505,40
SEM	\pm 461,30
Dobutamin	2043,60
SEM	\pm 326,23
Levosimendan	2402,80
SEM	\pm 616,01

Tabelle 3.26: Gesamtausfuhr in [ml]
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

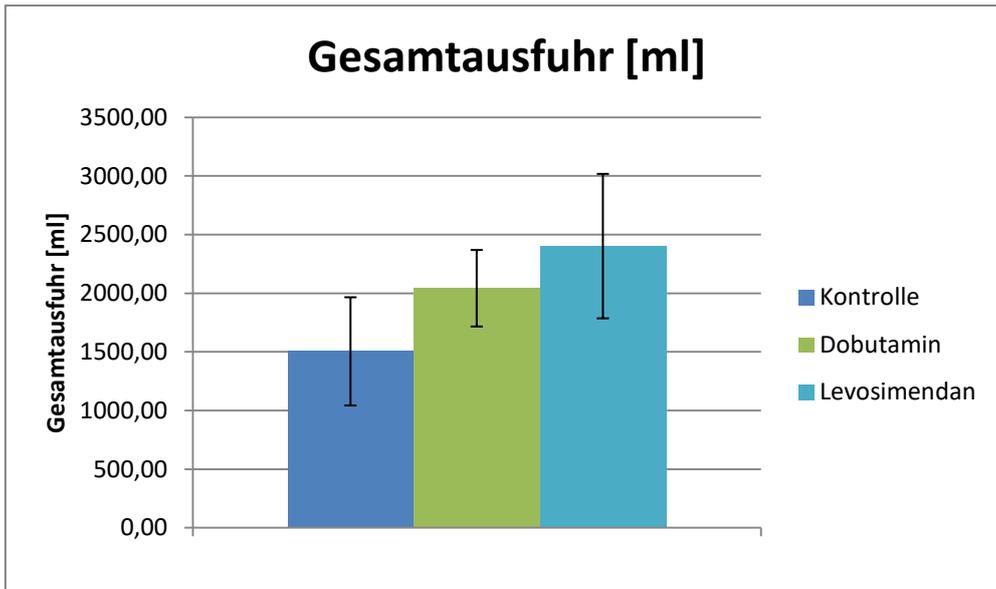


Abbildung 3.13: Gesamtausfuhr in [ml] alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

3.4 Katecholaminbedarf

Der Gesamtbedarf von Noradrenalin war in der Gruppe Levosimendan mit 0,16 mg/kg/h am niedrigsten. In der Gruppe Dobutamin war der Gesamtbedarf von Noradrenalin mit 0,33 mg/kg/h am höchsten.

NA [mg/kg/h]	
Gruppe	
Kontrolle	0,25
SEM	$\pm 0,10$
Dobutamin	0,33
SEM	$\pm 0,09$
Levosimendan	0,16
SEM	$\pm 0,06$

Tabelle 3.27: Gesamtbedarf von Noradrenalin in [mg/kg/h] alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

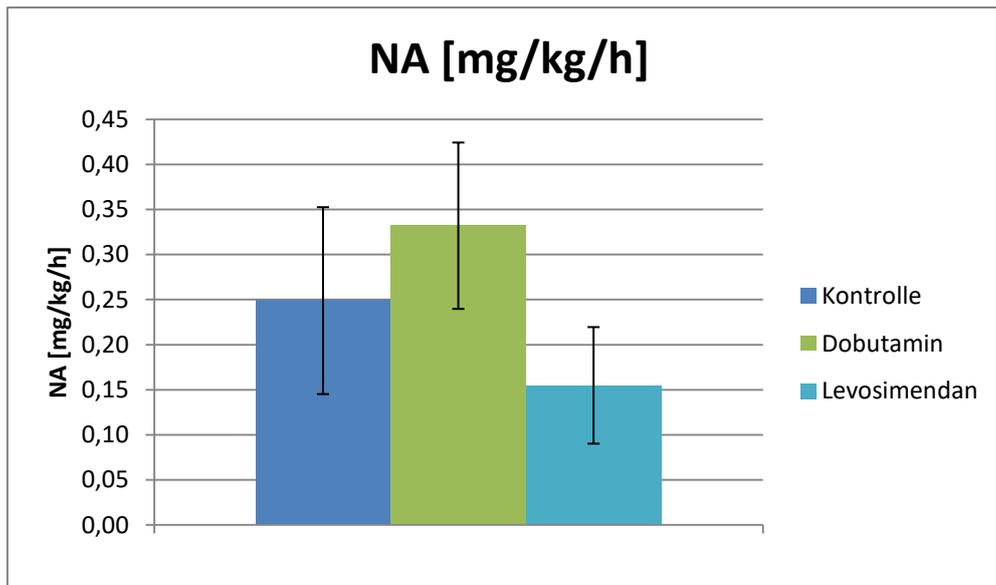


Abbildung 3.14: Gesamtbedarf von Noradrenalin in [mg/kg/h] alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM
Abkürzung: NA: Noradrenalin

3.5 Endotoxinbedarf

3.5.1 LPS-Gesamtsumme

Die LPS-Gesamtsumme war über die Dauer der gesamten Versuche in der Gruppe Kontrolle deutlich höher als in den beiden Vergleichsgruppen. In der Gruppe Dobutamin und Levosimendan war die LPS-Gesamtsumme über die Dauer der gesamten Versuche fast gleich. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zeigte sich in Kontrollgruppe gegenüber der Dobutamingruppe. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) in der Gruppe Levosimendan gegenüber der Gruppe Kontrolle.

LPS Gesamtsumme [mg]	
Gruppe	
Kontrolle	8,00*
SEM	$\pm 2,51$
Dobutamin	3,80
SEM	$\pm 1,05$
Levosimendan	3,50**
SEM	$\pm 0,76$

Tabelle 3.28: LPS-Gesamtsumme in [mg]

alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

*** Gruppe Kontrolle signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin**

**** Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Kontrolle**

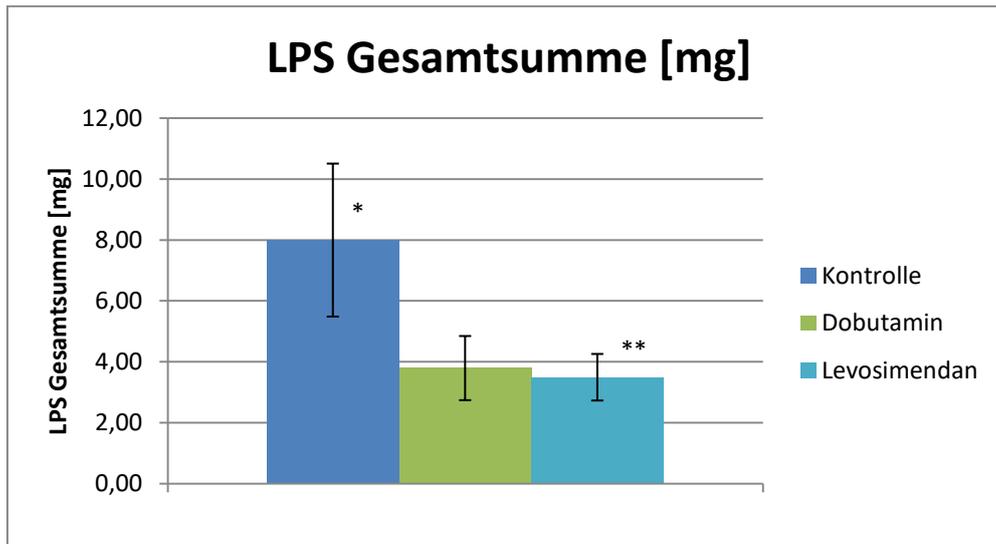


Abbildung 3.15: LPS-Gesamtsumme in [mg]
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

* Gruppe Kontrolle signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

** Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Kontrolle

3.5.2 LPS-Erhaltungsdosis

Die LPS-Erhaltungsdosis war in der Gruppe Kontrolle mit 14,51 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ am höchsten. In der Gruppe Levosimendan war die LPS-Erhaltungsdosis mit 5,50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ am niedrigsten gewesen.

LPS-Erhaltungsdosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	
Gruppe	
Kontrolle	14,51
SEM	$\pm 7,72$
Dobutamin	6,80
SEM	$\pm 1,20$
Levosimendan	5,50
SEM	$\pm 0,89$

Tabelle 3.29: LPS-Erhaltungsdosis in [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

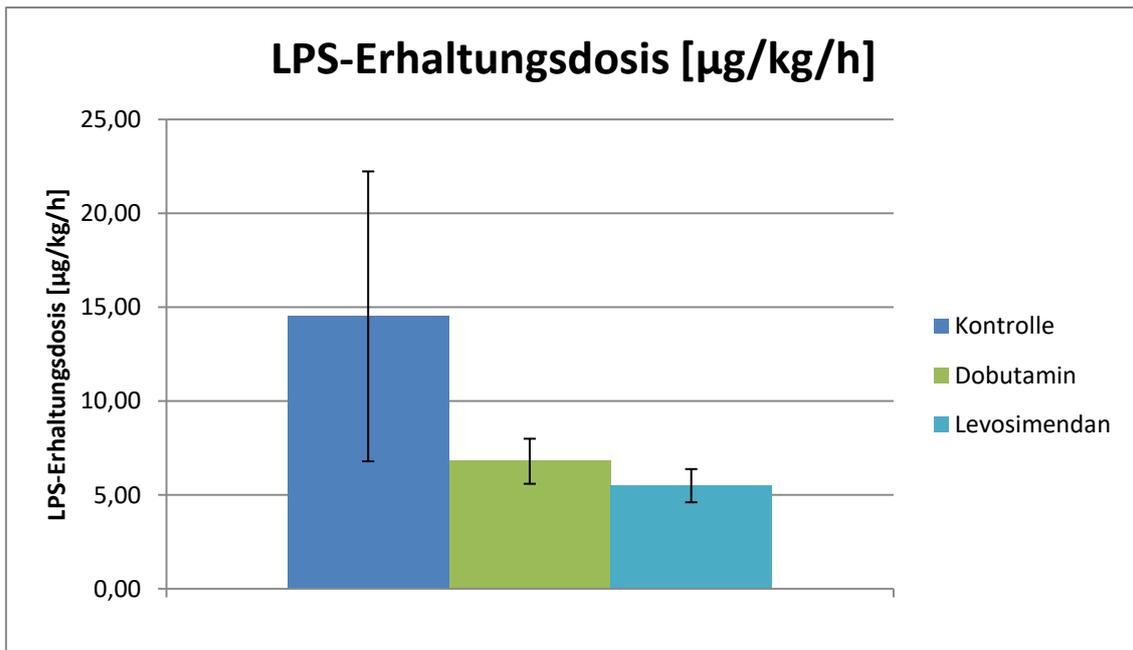


Abbildung 3.16: LPS-Erhaltungsdosis in [µg/kg/h] alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

3.6 Überlebenszeit

In der Gruppe Levosimendan war die Überlebenszeit mit 9,61 Stunden am höchsten. Am niedrigsten war die Überlebenszeit in der Gruppe Dobutamin mit 8,06 Stunden. Die Durchschnittsüberlebenszeit von allen Gruppen betrug 8,97 Stunden ± 0,57 Stunden. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zeigte sich in der Levosimendangruppe gegenüber der Dobutamingruppe.

Überlebenszeit [h]	
Gruppe	
Kontrolle	9,24
SEM	±0,76
Dobutamin	8,06
SEM	±0,67
Levosimendan	9,61*
SEM	±0,27

Tabelle 3.30: Überlebenszeit in [h]

Alle Gruppen; Alle Mittelwerte ± SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin

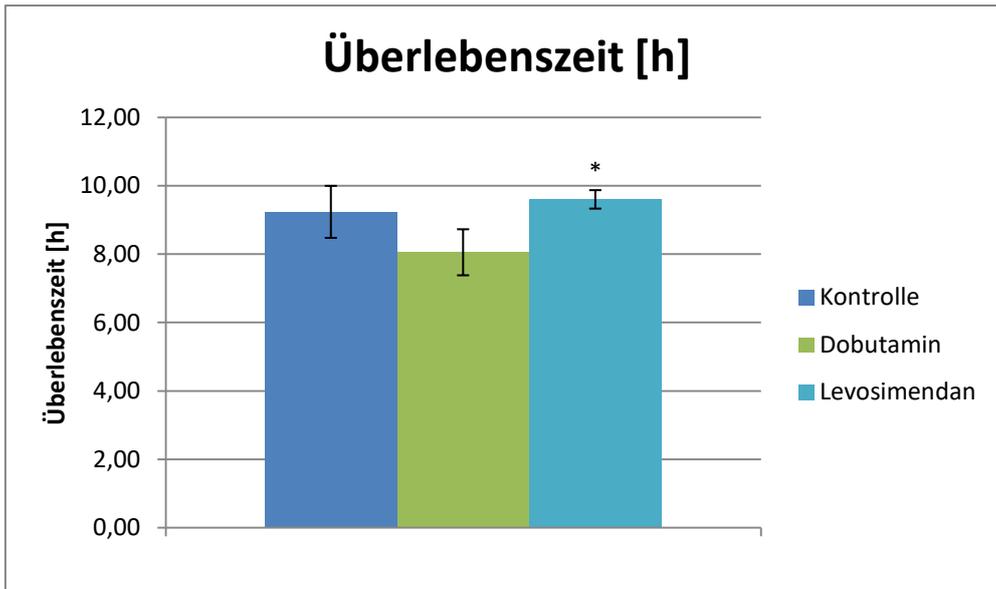


Abbildung 3.17: Überlebenszeit in [h]
alle Gruppen; alle Mittelwerte \pm SEM

*** Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber der Gruppe Dobutamin**

Die Überlebenszeit extrapoliert auf die Messzeitpunkte nach Kaplan-Meier zeigt in der Gruppe Levosimendan ein längeres Überleben als in der Gruppe Dobutamin. Die Überlebenszeit in der Kontroll-Gruppe und Levosimendan-Gruppe sind vergleichbar. Nachfolgend wird eine vereinfachte Form der Kaplan-Meier Kurve dargestellt:

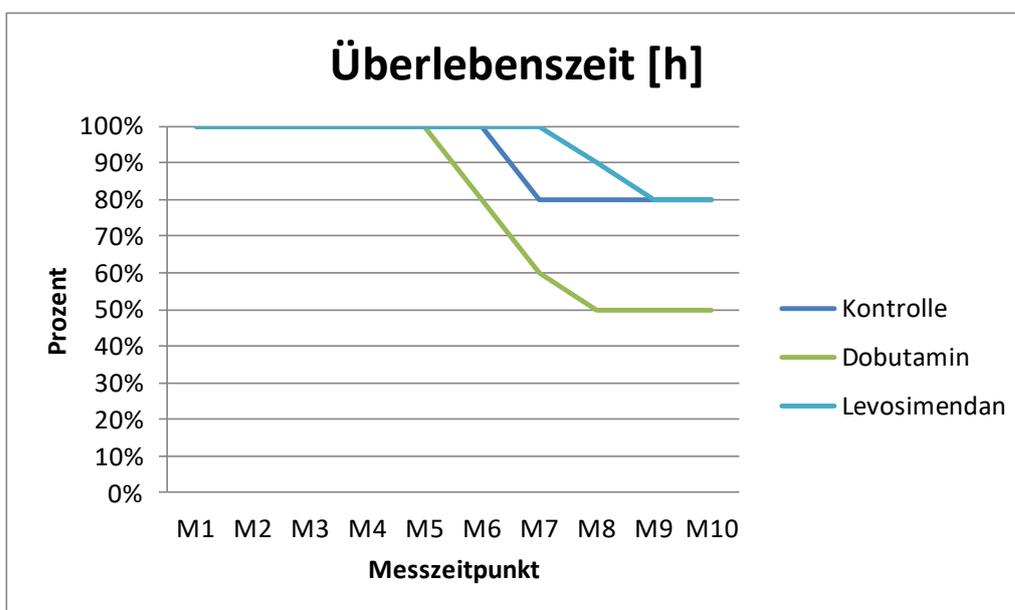


Abbildung 3.18: Überlebenszeit in [h] extrapoliert auf eine Kaplan-Meier Kurve
alle Gruppen

3.7 Parameter der Oxygenierung

3.7.1 Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂)

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks lag der Wert für die inspiratorische Sauerstoffkonzentration in der Kontroll- und der Levosimendan-Gruppe bei ca. 0,5. In der Dobutamingruppe war der Wert für die inspiratorische Sauerstoffkonzentration mit ca. 0,7 erhöht.

FiO ₂		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	0,35	0,45
SEM	±0,02	±0,04
Dobutamin	0,35	0,73
SEM	±0,02	±0,09
Levosimendan	0,34	0,54
SEM	±0,02	±0,07

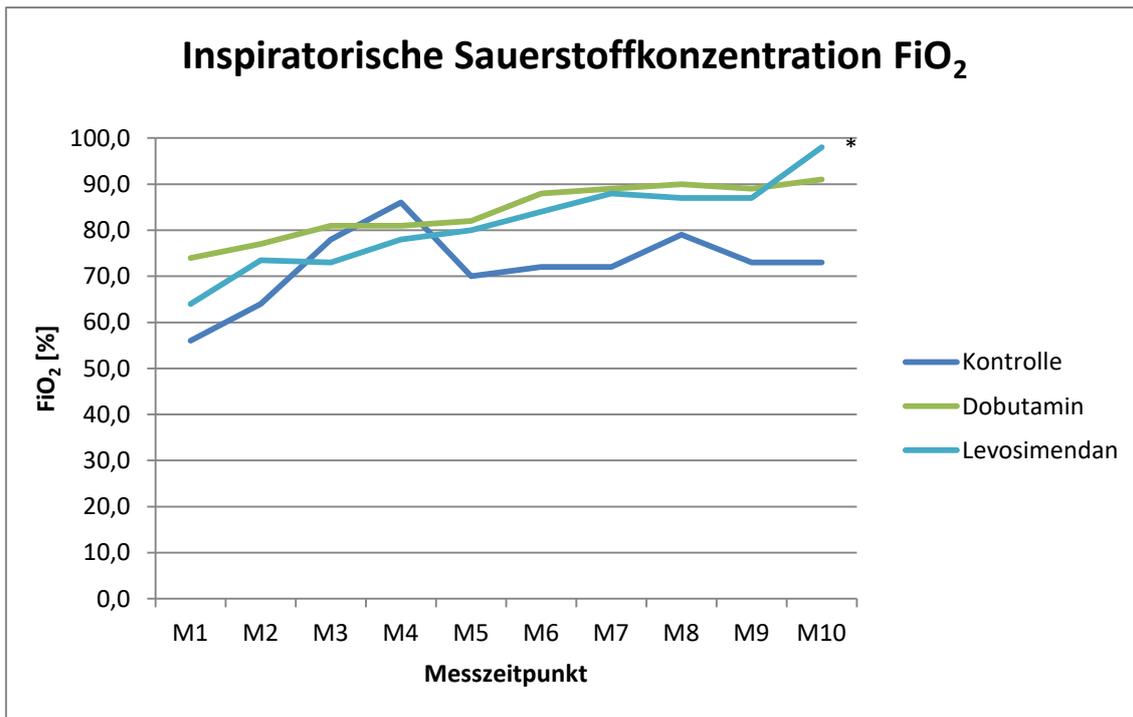
Tabelle 3.31: : FiO₂ zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration war über die Versuchsdauer hinweg in der Kontrollgruppe am niedrigsten. In der Gruppe Levosimendan und Dobutamin stieg die inspiratorische Sauerstoffkonzentration über die Versuchsdauer kontinuierlich an. Zum Messzeitpunkt M10 zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p<0,05) in der Gruppe Levosimendan gegenüber der Gruppe Kontrolle.

Inspiratorische Sauerstoffkonzentration FiO ₂										
Gruppe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Kontrolle	0,56	0,64	0,78	0,86	0,70	0,72	0,72	0,79	0,73	0,73
SEM	±0,04	±0,07	±0,09	±0,09	±0,10	±0,09	±0,09	±0,10	±0,11	±0,11
Dobutamin	0,74	0,77	0,81	0,81	0,82	0,88	0,89	0,90	0,89	0,91
SEM	±0,07	±0,07	±0,08	±0,08	±0,08	±0,07	±0,07	±0,07	±0,07	±0,06
Levosimendan	0,64	0,74	0,73	0,78	0,80	0,84	0,88	0,87	0,87	0,98*
SEM	±0,04	±0,05	±0,05	±0,05	±0,05	±0,05	±0,05	±0,05	±0,06	±0,01

Tabelle 3.32: FiO₂ vom Messzeitpunkt M1-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant (p<0,05) gegenüber Gruppe Kontrolle



**Abbildung 3.19: FiO₂ vom Messzeitpunkt M1-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte**

* Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Kontrolle

3.8 Laborwerte

3.8.1 Arterielle Blutgasanalyse

Zum Zeitpunkt des septischen Schockes war der pH-Wert in allen Gruppen mit ca. 7,2 nahezu gleich. Das paO_2 war in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des septischen Schockes mit ca. 94 mmHg am niedrigsten, während das paO_2 zu diesem Zeitpunkt in der Gruppe Levosimendan bei ca. 127 mmHg lag.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration war in der Gruppe Dobutamin mit 0,7 zum Zeitpunkt des septischen Schockes am höchsten. In der Gruppe Kontrolle und Levosimendan lag sie zu diesem Zeitpunkt bei ca. 0,5.

Der Horowitz-Index lag in der Gruppe Dobutamin zum Zeitpunkt des septischen Schockes bei ca. 173 mmHg. Zum selben Zeitpunkt lag der Horowitz-Index in der Gruppe Kontrolle bei ca. 204 mmHg und in der Gruppe Levosimendan bei 236 mmHg.

Das arterielle $paCO_2$ lag zum Zeitpunkt des septischen Schockes bei allen Gruppen bei ca. 50 mmHg, das Bikarbonat bei ca. 17 mmol/l.

Der Base Excess lag in der Gruppe Dobutamin zum Zeitpunkt des septischen Schockes bei -9,5. In der Gruppe Kontrolle und Levosimendan lag der Base Excess zum selben Zeitpunkt bei ca. -7,7 mmol/l.

BGA arteriell pH-Wert			BGA arteriell pCO ₂ [mmHg]		
Gruppe	Baseline	Sepsis	Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	7,4	7,21	Kontrolle	38,58	49,98
SEM	±0,03	±0,04	SEM	±2,92	±4,24
Dobutamin	7,39	7,15	Dobutamin	36,98	53,93
SEM	±0,02	±0,03	SEM	±1,69	±3,67
Levosimendan	7,38	7,21	Levosimendan	36,12	49,01
SEM	±0,02	±0,01	SEM	±1,84	±1,65
BGA arteriell pO ₂ [mmHg]			BGA arteriell HCO ₃ [mmol/l]		
Gruppe	Baseline	Sepsis	Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	179,6	94,4	Kontrolle	22,75	17,6
SEM	±12,55	±5,17	SEM	±0,77	±0,69
Dobutamin	164,11	109,64	Dobutamin	22,27	16,13
SEM	±12,52	±10,35	SEM	±0,60	±0,70
Levosimendan	185,4	127,33	Levosimendan	22,59	17,7
SEM	±14,79	±29,42	SEM	±1,01	±0,61
BGA arteriell FiO ₂			BGA arteriell BE [mmol/l]		
Gruppe	Baseline	Sepsis	Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	0,35	0,48	Kontrolle	-2,03	-7,78
SEM	±0,02	±0,05	SEM	±0,91	±0,79
Dobutamin	0,34	0,74	Dobutamin	-2,69	-9,5
SEM	±0,02	±0,08	SEM	±0,70	±0,77
Levosimendan	0,36	0,54	Levosimendan	-3,38	-7,7
SEM	±0,02	±0,07	SEM	±0,83	±0,76
BGA arteriell H-Index [mmHg]					
Gruppe	Baseline	Sepsis			
Kontrolle	517,25	204,8			
SEM	±40,10	±22,93			
Dobutamin	479,26	173,6			
SEM	±31,12	±31,13			
Levosimendan	518,07	236,74			
SEM	±35,56	±26,53			

Tabelle 3.33: Arterielle Blutgasanalyse zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

Abkürzungen: pO₂ = partieller arterieller Sauerstoffgehalt in [mmHg], FiO₂ = Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, H-Index = Horowitz-Index in [mmHg], pCO₂ = partieller arterieller Kohlendioxidgehalt in [mmHg], HCO₃ = arterieller Bikarbonat-Gehalt in [mmol/l], BE = arterieller Base Excess in [mmol/l]

In der arteriellen BGA fiel der pH-Wert in allen Versuchsgruppen ab und verhielt sich in allen Versuchsgruppen nahezu gleich. Die Azidose verstärkte sich in allen Gruppen zum Versuchsende hin.

Der partiell arterielle Sauerstoffgehalt verhielt sich in der Gruppe Kontrolle und Dobutamin nahezu gleich und lag über die Versuchsdauer bei ca. 170 - 180 mmHg. In der Gruppe Levosimendan lag der paO_2 deutlich unter der Gruppe Kontrolle und Dobutamin bei ca. 140 mmHg und fiel zum Versuchsende noch leicht ab.

Die dokumentierte inspiratorische Sauerstoffkonzentration war in der Gruppe Kontrolle bei ca. 0,8 am niedrigsten. In der Gruppe Dobutamin und Levosimendan war die inspiratorische Sauerstoffkonzentration über die Versuchsdauer zunächst konstant, stieg aber zum Versuchsende in Gruppe Levosimendan nochmal an. Zum Messzeitpunkt M10 zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) von der Gruppe Levosimendan gegenüber Kontrolle.

Der Horowitz-Index blieb in der Gruppe Dobutamin und Kontrolle nahezu konstant zwischen 210 - 240 mmHg. Zum Versuchsende lag der Horowitz-Index in der Gruppe Dobutamin leicht unter der Kontrollgruppe. In der Gruppe Levosimendan fiel der Horowitz-Index über die Versuchsdauer deutlich ab und lag zum Versuchsende hin bei 130 mmHg.

Der partiell arterielle Kohlendioxidgehalt blieb in der Gruppe Dobutamin und Levosimendan nahezu konstant bei ca. 50 mmHg. Der pCO_2 in der Gruppe Kontrolle lag unter den beiden anderen Gruppen und fiel zum Versuchsende sogar leicht ab. Zum Messzeitpunkt M10 zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) von der Gruppe Levosimendan gegenüber Kontrolle.

Das Bikarbonat und der Base Excess in der arteriellen BGA verhielten sich in allen Gruppen nahezu gleich und fielen zum Versuchsende hin weiter ab.

BGA arteriell pH-Wert				BGA arteriell pCO ₂ [mmHg]			
Gruppe	M2	M6	M10	Gruppe	M2	M6	M10
Kontrolle	7,12	7,01	6,87	Kontrolle	49,88	45,8	40,88
SEM	±0,05	±0,09	±0,07	SEM	±3,15	±2,00	±2,83
Dobutamin	7,08	6,97	6,91	Dobutamin	52,6	48,04	50,2
SEM	±0,05	±0,06	±0,05	SEM	±4,13	±3,30	±3,03
Levosimendan	7,12	7,03	6,86	Levosimendan	52,61	52	53,80*
SEM	±0,03	±0,05	±0,06	SEM	±3,43	±3,10	±4,06
BGA arteriell pO ₂ [mmHg]				BGA arteriell HCO ₃ [mmol/l]			
Gruppe	M2	M6	M10	Gruppe	M2	M6	M10
Kontrolle	97,12	157,6	166,4	Kontrolle	14,6	11,44	7,56
SEM	±8,17	±18,32	±30,78	SEM	±1,55	±1,80	±1,33
Dobutamin	141,59	198,26	174,23	Dobutamin	13,5	10,13	8,93
SEM	±18,92	±50,86	±43,05	SEM	±1,01	±1,30	±1,15
Levosimendan	127,43	141,19	128	Levosimendan	14,96	11,86	8,11
SEM	±19,46	±14,99	±21,62	SEM	±0,81	±1,21	±1,06
BGA arteriell FiO ₂				BGA arteriell BE [mmol/l]			
Gruppe	M2	M6	M10	Gruppe	M2	M6	M10
Kontrolle	0,62	0,72	0,72	Kontrolle	-11,82	-16,56	-22,36
SEM	±0,07	±0,09	±0,12	SEM	±2,23	±2,68	±2,10
Dobutamin	0,77	0,88	0,91	Dobutamin	-13,33	-18,97	-20,68
SEM	±0,07	±0,07	±0,06	SEM	±1,24	±1,87	±1,65
Levosimendan	0,72	0,83	0,98*	Levosimendan	-11,21	-15,76	-21,17
SEM	±0,05	±0,05	±0,01	SEM	±1,03	±1,60	±1,56
BGA arteriell H-Index [mmHg]							
Gruppe	M2	M6	M10				
Kontrolle	162,87	231,06	247,33				
SEM	±18,83	±42,90	±46,90				
Dobutamin	208,12	240,24	208,3				
SEM	±40,68	±54,72	±51,07				
Levosimendan	168,02	179,03	130,86				
SEM	±14,03	±23,08	±21,75				

Tabelle 3.34: Arterielle Blutgasanalysen vom Messzeitpunkt M2-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM

* Gruppe Levosimendan signifikant (p<0,05) gegenüber Gruppe Kontrolle

Abkürzungen: pO₂ = partieller arterieller Sauerstoffgehalt in [mmHg], FiO₂ = Inspiratorische Sauerstoffkonzentration, H-Index = Horowitz-Index in [mmHg], pCO₂ = partieller arterieller Kohlendioxidgehalt in [mmHg], HCO₃ = arterieller Bikarbonat-Gehalt in [mmol/l], BE = arterieller Base Excess in [mmol/l]

Der Hb-Wert fiel in allen Gruppen über die Versuchsdauer hin ab und war in der Kontrollgruppe zum Versuchsende hin am niedrigsten.

BGA arteriell Hb-Wert [g/dl]			
Gruppe	M2	M6	M10
Kontrolle	8,28	7,28	6,32
SEM	±0,44	±0,43	±0,42
Dobutamin	8,72	7,41	7,17
SEM	±0,44	±0,74	±0,69
Levosimendan	8,74	7,68	7,54
SEM	±0,38	±0,24	±0,37

Tabelle 3.35: Arterielle Blutgasanalysen Hb in [g/dl] vom Messzeitpunkt M2-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM
Abkürzung: Hb: Hämoglobin in [g/dl]

3.8.2 Gemischtvenöse Blutgasanalyse:

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks lag die gemischtvenöse Sättigung in der Kontroll- und Dobutamingruppe bei ca. 51%. In der Levosimendangruppe war die gemischtvenöse Sättigung mit ca. 46% erniedrigt gewesen.

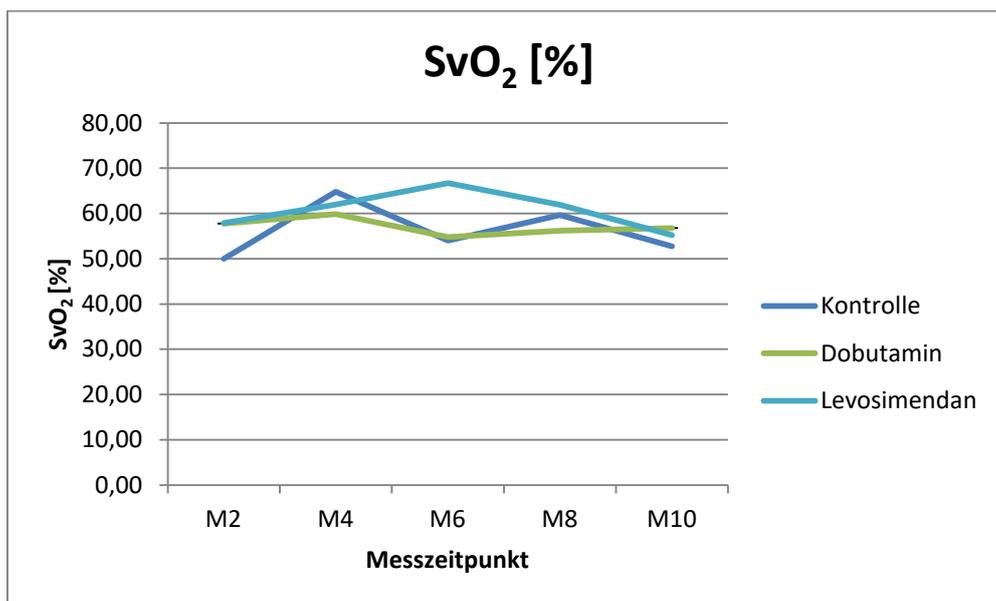
BGA gemischtvenöse SvO₂ [%]		
Gruppe	Baseline	Sepsis
Kontrolle	64,08	50,76
SEM	±6,33	±3,19
Dobutamin	67,47	52,48
SEM	±1,55	±4,68
Levosimendan	68,44	45,83
SEM	±1,48	±4,52

Tabelle 3.36: Gemischtvenöse Blutgasanalyse zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM
Abkürzung: SvO₂ = gemischtvenöse Sättigung in [%]

Die Werte der gemischtvenösen BGA ähnelten denen der arteriellen BGA. Deswegen wird hier nur die gemischtvenöse Sättigung auszugweise verwendet. In allen drei Gruppen war die gemischtvenöse Sättigung über die Versuchsdauer hin niedrig. Am höchsten war die gemischtvenöse Sättigung über die Versuchsdauer in der Gruppe Levosimendan.

BGA gemischtvenöse SvO ₂ [%]					
Gruppe	M2	M4	M6	M8	M10
Kontrolle	49,96	64,80	54,00	59,64	52,72
SEM	±4,54	±2,31	±7,74	±9,28	±8,89
Dobutamin	57,76	59,87	54,76	56,18	56,76
SEM	±3,10	±4,05	±6,21	±6,50	±6,64
Levosimendan	57,89	61,98	66,70	61,93	55,18
SEM	±2,72	±2,77	±5,07	±7,80	±7,41

**Tabelle 3.37: Gemischtvenöse Blutgasanalyse vom Messzeitpunkt M2-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM
Abkürzung: SvO₂ = gemischtvenöse Sättigung in [%]**



**Abbildung 3.20: Gemischtvenöse Blutgasanalyse vom Messzeitpunkt M2-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte
Abkürzung: SvO₂ = gemischtvenöse Sättigung in [%]**

3.8.3 Portalvenöse Blutgasanalyse

Die portalvenöse Blutgasanalyse ähnelte in den Werten der gemischtvenösen BGA, deswegen wird hier auf eine Darstellung verzichtet.

3.9 Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AvDO₂)

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AvDO₂) lag zum Zeitpunkt des septischen Schockes in der Kontroll- und der Dobutamingruppe bei ca. 5,4. In der Gruppe Levosimendan war sie mit ca. 6,3 erhöht.

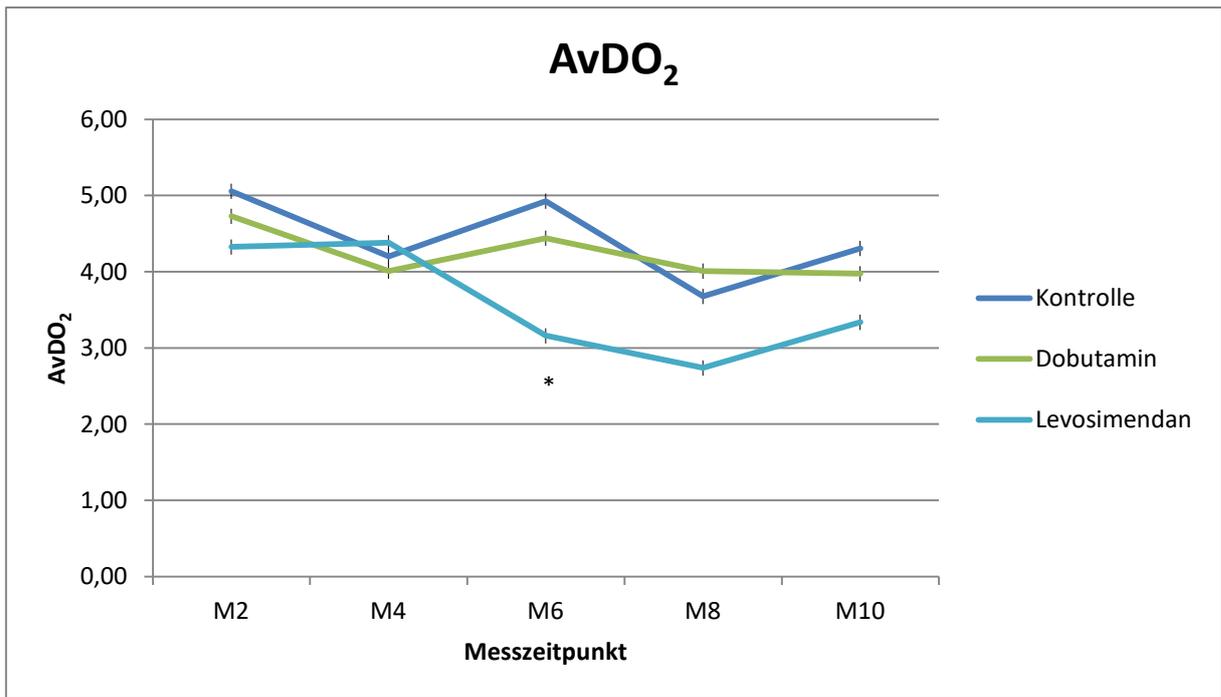
AvDO ₂		
	Baseline	Sepsis
Kontrolle	4,50	5,53
SEM	±0,62	±0,78
Dobutamin	3,63	5,23
SEM	±0,50	±0,63
Levosimendan	3,93	6,37
SEM	±0,33	±0,71

Tabelle 3.38: AvDO₂ zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM
Abkürzung: AvDO₂ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Die AvDO₂ verhielt sich in der Gruppe Kontrolle und Dobutamin über die Versuchsdauer fast gleich. Ab dem Messzeitpunkt M4 kam es in der Gruppe Levosimendan zu einem deutlichen Abfall der AvDO₂, welcher sich nur langsam zum Versuchsende hin wieder erholte, jedoch weiterhin unter den Werten der Gruppe Kontrolle und Dobutamin lag. Zum Messzeitpunkt M6 zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p<0,05) in der Gruppe Levosimendan gegenüber der Kontrollgruppe.

AvDO ₂					
	M2	M4	M6	M8	M10
Kontrolle	5,06	4,20	4,93	3,68	4,31
SEM	±0,56	±0,30	±0,77	±0,44	±0,71
Dobutamin	4,73	4,01	4,44	4,01	3,98
SEM	±0,38	±0,53	±0,56	±0,64	±0,63
Levosimendan	4,33	4,38	3,16*	2,74	3,34
SEM	±0,47	±0,47	±0,29	±0,21	±0,23

Tabelle 3.39: AvDO₂ vom Messzeitpunkt M2-M10 alle Gruppen; alle Mittelwerte ± SEM
*** Gruppe Levosimendan signifikant (p<0,05) gegenüber Gruppe Kontrolle**
Abkürzung: AvDO₂ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz



**Abbildung 3.21: AvDO₂ vom Messzeitpunkt M2-M10
alle Gruppen; alle Mittelwerte**

*** Gruppe Levosimendan signifikant ($p < 0,05$) gegenüber Gruppe Kontrolle
Abkürzung: AvDO₂ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz**

4 Diskussion

4.1 Experimentelles Modell

4.1.1 Versuchstiere

Um tierexperimentelle Ergebnisse auf den Menschen übertragen zu können, ist die richtige Versuchstierauswahl unabdingbar.

In diesem Versuchsmodell wurde das Hausschwein als Versuchstier eingesetzt. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass am Schwein gewonnene Ergebnisse direkt auf den Menschen übertragen werden können (Almond 1996).

Der Vorteil des Schweines als Versuchstierspezies ist, dass es im Vergleich zu Tieren mit ähnlicher Größe, wie Hunden oder Primaten, leicht verfügbar ist. Des Weiteren ist das Herz-Kreislaufsystem dem des Menschen am ähnlichsten. Schweine weisen mit einem Körpergewicht von ca. 30 bis 40 kg ein ähnliches Verhältnis des Herzgewichtes zum Körpergewicht des Menschen auf (Hannon et al. 1990). Hunde wären für die Studie nicht geeignet gewesen, da sie im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht ein viel höheres Herzgewicht haben (Howe 1968).

Kaninchen oder Ratten wären für die Fragestellung ebenfalls nicht geeignet gewesen, da zum einen die Instrumentierung bei deren kleinen Gefäßen nahezu unmöglich gewesen wäre, zum anderen wären die für Studie nötigen Blutentnahmemengen aufgrund des geringen Blutvolumens der Tiere nicht verfügbar gewesen. Die Elektrophysiologie ähnelt beim Schwein auch dem des Menschen (Bowman & Hughes 1984).

4.2 Methodik und Statistik

4.2.1 Allgemeines

Alle Versuchstiere, die in Auswertung mit eingeschlossen wurden, erreichten den Zeitpunkt des septischen Schockes; verstarben allerdings t.w. vor Messzeitpunkt M10.

Bei allen Versuchstieren lag nach Induktion der Sepsis mit LPS ein septischer Schock gemäß Sepsis-3-Kriterien (s. Einleitung) vor:

Alle Tiere hatten eine Tachykardie > 90 [1/min]. Ebenfalls lag bei allen Gruppen eine Hypotonie mit einem MAD < 50 mmHg bei ausreichender SVV vor.

Die Temperatur wurde durch die chirurgische Präparation beeinflusst, so dass alle Tiere nach der Sepsis-Induktion vergleichbare Temperaturwerte aufwiesen. Alle Tiere wurden maschinell beatmet, so dass die Atemfrequenz bei allen Tieren vergleichbar war.

4.2.2 Induktion des septischen Schocks

Für die Induktion eines septischen Schockes im Großtiermodell gibt es verschiedene Verfahren. In der hier beschriebenen Studie wurde LPS verwendet, ein Lipopolysaccharid von *E. coli*, welches nach der Baseline-Messung mittels Spritzenpumpe kontinuierlich verabreicht wurde. Die Infusionsrate des LPS wurde gemäß Studienprotokoll verabreicht und um 50% zum Zeitpunkt des septischen Schockes reduziert. Dieses wird dadurch bestätigt, dass in allen Versuchsgruppen die LPS-Erhaltungsdosis nahezu gleich war.

Es werden mehrere Möglichkeiten zur Induktion eines septischen Schocks im experimentellen Großtiermodell verwendet. Eine davon ist die intravenöse Applikation von LPS. Andere Möglichkeiten ergeben sich z.B. in der distalen Ligierung des Caecums mit proximaler Eröffnung des Colons oder durch Injektion von Pseudomonaden in die Peritonealhöhle (Doi et al. 2009). Über die zwei zuletzt genannten Methoden soll über eine Peritonitis ein septischer Schock ausgelöst werden. Der Vorteil an der durch LPS induzierten Sepsis ist,

dass das LPS kontinuierlich verabreicht werden kann und die Exposition bei allen Versuchen vergleichbar ist.

LPS ist ein Lipopolysaccharid, welches Bestandteil der Hülle von gramnegativen Bakterien ist. Wie oben schon geschildert, wird auf molekularer Ebene über den TLR4-Rezeptor eine proinflammatorische intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst (Wendel et al. 2009). Bekannt ist, dass Schweine und Schafe im Rahmen des septischen Schockes bzw. bei dessen Induktion mit einer Rechtsherzbelastung mit einem Hypertonus in der pulmonalarteriellen Strombahn reagieren (Schmidhammer et al. 2006; Snapper et al. 1998). Ursächlich hierfür sind intravaskuläre Makrophagen in der pulmonalarteriellen Strombahn, welche besonders reichlich bei Schweinen und Schafen vorhanden sind (Warner et al. 1986; Winkler & Chevillat 1985). Zusammengefasst reagieren diese Makrophagen auf ein Endotoxin, wie LPS, mit einer massiven Freisetzung von Thromboxan A₂, welches seinerseits dann zu einer Vasokonstriktion in der pulmonalarteriellen Strombahn führt (Schmidhammer et al. 2006; Snapper et al. 1998). Dieses ist somit ein bekanntes Phänomen, welches bei Induktion einer Sepsis mit LPS beobachtet wird und die Ausfallquote in dieser experimentellen Studie durch die Schwere der geschilderten Pathophysiologie begründet.

Durch eine zu schnelle Induktion des septischen Schockes trat in der hier vorliegenden experimentellen Arbeit zum Beispiel bei einem Tier aufgrund eines massiven pulmonalen Hypertonus ein irreversibles letales Rechtsherzversagen auf.

Für die Induktion einer Sepsis wurden in der experimentellen Studie im Mittel ca. 3 Stunden benötigt. Die LPS-Applikation erwies sich über den gesamten Versuch als geeignet, da zum einen eine Standardisierung möglich war und zum anderen die erwünschte schwere Sepsis über den gesamten Versuch aufrecht erhalten werden konnte. Andere Arbeitsgruppen applizierten LPS nur zur Induktion der Sepsis mittels Kurzinfusion (Cunha-Goncalves et al. 2009; Dubin et al. 2006). Allerdings erreicht man durch eine Bolus- bzw. kurzzeitige Applikation von LPS primär ein niedriges HZV gefolgt von einer systemischen Vasokonstriktion (Fink & Heard 1990). Dieses war im experimentellen Modell

von Dubin et. al. erwünscht gewesen und wurde mit Volumenzufuhr therapiert, um einen normodynamischen Schock mit ausreichend HZV zu erreichen (Dubin et al. 2006). Eine andauernde Applikation von LPS generiert allerdings einen hyperdynamen Schock mit deutlicher Reduktion des SVR (Traber et al. 1989).

Interessanterweise dauerte die Sepsisinduktion bei einem weiblichen Versuchstier in der Gruppe Kontrolle länger als bei den männlichen Versuchstieren.

Für die spätere Versuchsreihe wurden deswegen nur noch männliche Tiere verwendet, da weibliche Tiere gegenüber der LPS-Gabe anscheinend weitaus resistenter waren. Eine Erklärung hierfür wurde nicht gefunden und muss weiteren Studien vorbehalten bleiben.

4.2.3 Statistik

25 Versuchstiere gingen in die statistische Auswertung ein. Diese Versuchstiere lebten mindestens noch bis zum Messzeitpunkt M5, d.h. 5 Stunden nach Erreichen des septischen Schocks. Die Fallzahl von 25 Tieren ist zwar unter statistischen Gesichtspunkten verhältnismäßig gering, jedoch ist die Versuchstieranzahl aus ethischen Gründen limitiert und nicht beliebig zu steigern. Die erhobenen hämodynamischen Daten sind aber dennoch aussagekräftig und mit anderen experimentellen Studien, welche ein ähnliches Studiendesign hatten, vergleichbar. Da mehrere Tiere das Versuchsende nicht erreichten, wurde die statistische LOCF-Methode angewandt. Hierdurch konnte ein statistischer Fehler der Ergebnisse vermieden werden.

4.2.4 Präkonditionierung

Bei der sogenannten Präkonditionierung wird ein ischämischer Gewebeschaden durch vorherige Applikation einer pharmakologischen Substanz reduziert. Dieses Phänomen konnte erstmalig 1986 durch Murry et al. nachgewiesen werden. In experimentellen Arbeiten konnten in vier Zyklen einer

fünfminütigen Ischämie die Folgeschäden eines Infarkts deutlich reduziert werden (Murry et al. 1986).

Bei der Präkonditionierung spielen die sog. K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle eine zentrale Rolle. Diese kommen sowohl in der Zellmembran, als auch in der Membran der Mitochondrien vor. Letztere sind für die ischämische Präkonditionierung von besonderer Bedeutung. Die physiologischen Grundlagen der ischämischen Präkonditionierung durch die mitochondrialen K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle sind jedoch noch nicht abschließend geklärt. Eine Theorie ist, dass auf molekularer Ebene durch die Aktivierung mitochondrialer K_{ATP} -abhängiger Kaliumkanäle die Zelle durch Hemmung der mitochondrialen Permeabilität-Transitions-Poren geschützt wird (Hausenloy H.L. Baxter, G.F. Yellon, D.M. 2002).

Ein Zusammenhang mit der vorliegenden experimentellen Arbeit besteht darin, dass ein Präkonditionierungseffekt für Levosimendan beschrieben wurde. Der Wirkmechanismus liegt darin, dass Levosimendan auch auf die mitochondrialen K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle wirkt (Kopustinskiene et al. 2004). Da eine Aktivierung der K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle einen ähnlichen Effekt wie bei der ischämischen Präkonditionierung des Myokards auslöst, haben die Calcium-Sensitizer möglicherweise das Potential zur pharmakologischen Präkonditionierung. Eine experimentelle Studie an Hunden von Kersten et al. konnte diesen präkonditionierenden Effekt am Myokard von Hunden belegen. Durch Levosimendan konnten die vom Infarkt geschädigten Gewebeareale des Myokards verringert werden (Kersten et al. 2000).

Neben Levosimendan gibt es auch andere pharmakologische Substanzen, die entweder präkonditionierende oder anti-präkonditionierende Effekte haben. Präkonditionierende Effekte werden für volatile Anästhetika wie Sevofluran beschrieben (Novalija et al. 1999). Ketamin wird zugeschrieben, die K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle zu blockieren und somit anti-präkonditionierende Effekte auszulösen (Ko et al. 1997). Aus diesem Grunde wurde in der experimentellen Studie auf pharmakologische Substanzen verzichtet, welche den Gewebeschaden durch präkonditionierende oder anti-präkonditionierende Effekte beeinflussen konnten. Statt einer balancierten Anästhesie wurde eine

totale intravenöse Anästhesie mit Propofol, Midazolam und Fentanyl durchgeführt.

4.3 Ergebnisse

Diese Dissertation erörtert die Auswirkungen der experimentellen Studie auf die hämodynamischen Messparameter bzw. Makrozirkulation. Die Auswirkungen auf Laborparameter und Versorgung des Splanchnikusgebietes bzw. Mikrozirkulation werden in einer anderen Arbeit genauer dargestellt.

4.3.1 Vasopressor und Katecholaminbedarf

In der experimentellen Studie wurde gezeigt, dass der Katecholaminbedarf mit Noradrenalin in der Gruppe Levosimendan niedriger ausfiel als in der Gruppe, welche mit Dobutamin oder Placebo behandelt wurde. Dieses Ergebnis ist gerade deswegen interessant, da durch Levosimendan eine Hypotension durch die periphere Vasodilatation mit konsekutivem Mehrbedarf von Noradrenalin zu erwarten wäre.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit schwerer Sepsis kann eine Verminderung der myokardialen Kontraktilität beobachtet werden (Vieillard-Baron et al. 2008). Die Ursachen hierfür werden in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Unter anderem wird eine Störung des Calciumtransportes auf zellulärer Ebene mit zusätzlich verminderter Sensitivität des Troponins gegenüber Calcium angenommen (Rudiger & Singer 2007). Auf molekularer Ebene waren in Endotoxämie modellen mit Kaninchen die G-stimulierenden Proteine erniedrigt (Matsuda et al. 2000), während die Expression der G-inhibitorischen Proteine hochreguliert war (Wu et al. 2003). Letzteres wurde auch bei Verstorbenen beobachtet, die eine schwere Sepsis nicht überlebt hatten (Böhm et al. 1995). Des Weiteren ist auch eine verminderte Ansprechbarkeit der Rezeptoren auf β -adrenerge Stimulation mit einer septischen Kardiomyopathie vergesellschaftet (Silverman et al. 1993).

In der experimentellen Studie von Rehberg et al. aus dem Jahr 2010 konnte auch ein niedrigerer Noradrenalinbedarf in Kombination mit Levosimendan festgestellt werden. Allerdings wurde diese Gruppe im septischen Schock zusätzlich mit Vasopressin therapiert (Rehberg et al. 2010). In der experimentellen Studie von Cunha-Consalves 2007 wurde festgestellt, dass Levosimendan mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. In dieser Studie waren 5 von 6 Tieren verfrüht nach der Levosimendangabe verstorben (Cunha-Goncalves et al. 2007). Dieses wurde auch in der Arbeit von Rehberg et al. 2010 diskutiert. Zusammenfassend ist man sich jedoch einig, dass vor einer Therapie mit Levosimendan eine ausreichende Euvolämie sicher gestellt sein muss (Rehberg et al. 2007; Warltier et al. 2006). Eine ausreichende kardiale Vorlast lag bei unseren Versuchstieren zu jedem Zeitpunkt vor, da wir die SVV und PPV regelmäßig kontrollierten und durch entsprechende Volumengabe anpassten.

4.3.2 Effekt von Levosimendan auf das Herzminutenvolumen

Zum Zeitpunkt des septischen Schocks erfüllten alle Tiere mit einer Herzfrequenz mit $> 90/\text{min}$ und einen mittleren arteriellen Druck von $< 50\text{mmHg}$ die Kriterien des Studienprotokolls. Gemäß Studienprotokoll wurde dann die LPS-Dosis um 50% reduziert und die Studienmedikation wurde gestartet. Auffällig war, dass die Makrozirkulation im weiteren Verlauf durch Levosimendan positiv beeinflusst wurde:

Insbesondere kam es über die Versuchsdauer zu einem deutlichen Anstieg des HZV im Vergleich zur Dobutamin- oder Kontrollgruppe. Dieses Phänomen wurde schon in mehreren experimentellen Studien beschrieben (Oldner et al. 2001). Bemerkenswert sei, dass die Arbeitsgruppe von Oldner et al. erstmalig solche positiven Eigenschaften von Levosimendan in experimentellen Endotoxämie-Modellen untersucht hatte. In dieser Studie wurde initial ein Bolus von $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ Levosimendan verabreicht, gefolgt von einer 5-stündigen kontinuierlichen Gabe von Levosimendan in einer Dosierung von $3,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

In diesem experimentellen Modell wurde auf eine Bolus-Gabe des Levosimendans verzichtet. Stattdessen wurde das Studienmedikament konti-

nuierlich mit einer Spritzenpumpe mit einer Laufrate von 0,4 µg/kg/min über zehn Stunden appliziert. Obwohl die kontinuierliche Dosierung des Studienmedikaments und die kumulative Gesamtdosis niedriger ausfiel als in der experimentellen Studie von Oldner et al., wurden positive Effekte auf die Makrozirkulation beobachtet. Auf eine Bolusgabe von Levosimendan wurde deshalb verzichtet, da in der Literatur eine Erhöhung der Herzfrequenz mit kurzzeitiger konsekutiver arterieller Hypotension beschrieben wurde (Moiseyev et al. 2002; Mebazaa et al. 2005; Warltier et al. 2006; Nieminen et al. 2000).

Dieses Phänomen wurde auch in der experimentellen Studie von Oldner et al. beobachtet und hätte in dieser experimentellen Studie sicherlich die initiale Stabilisierungsphase nach dem Erreichen des septischen Schockes deutlich erschwert.

Ein Anstieg des HZV durch Levosimendan wurde auch von (Dubin et al. 2007) beschrieben. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls festgestellt, dass die Herzfrequenz in der Gruppe Levosimendan im Vergleich zur Gruppe Dobutamin deutlich zunahm.

Die Erhöhung der myokardialen Kontraktilität durch Levosimendan ist auf molekularer Ebene durch die Interaktion mit dem Troponin C zu suchen, wodurch eine erhöhte Aktin-Myosin-Querbrücken-Verbindung geschaffen wird, ohne den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen (Haikala, Nissinen, et al. 1995).

Von Oldner et al. wurde Levosimendan als Bolusgabe vor der Endotoxingabe verabreicht, von Dubin et al. direkt dagegen nach Bolusgabe des Endotoxins. In der vorliegenden experimentellen Studie wurden mit der Endotoxin-Gabe primär die Kriterien eines septischen Schockes erfüllt und erst daraufhin Levosimendan kontinuierlich über eine Spritzenpumpe appliziert.

In weiteren experimentellen Endotoxämie-Modellen an Kaninchen und Mäusen konnte durch Levosimendan ebenfalls eine Zunahme der myokardialen Kontraktilität beobachtet werden (Behrends & Peters 2003; Faivre et al. 2005; Barraud et al. 2007).

Die erste klinische Studie an Patienten von der Arbeitsgruppe Morelli et al. untersuchte im Jahr 2005 den Effekt von Levosimendan auf die septische

Kardiomyopathie verglichen mit Dobutamin. In dieser klinischen Studie konnte erneut gezeigt werden, dass Levosimendan das HZV erhöhen kann. Des Weiteren konnte auch gezeigt werden, dass Levosimendan den pulmonalarteriellen Druck, den Wedge-Druck und den rechtsatrialen Druck zu senken vermag (Morelli et al. 2005). Levosimendan wurde in dieser klinischen Studie in einer kontinuierlichen Dosierung von 0,2 µg/kg/min über 24 Stunden verabreicht. Zu bemerken wäre hier, dass die Dosierung mit 0,2 µg/kg/min in der Fachinformation als maximal kontinuierliche Dosis empfohlen wird. Auf eine Bolusgabe wurde verzichtet. Im anderen Studienarm kam Dobutamin mit einer kontinuierlichen Laufrate von 5 µg/kg/min zum Einsatz. Unter Dobutamin konnte lediglich ein Anstieg des Wedge-Druckes verzeichnet werden. Dieses deckt sich mit den experimentellen Beobachtungen von Oldner und Dubin. Von De Witt wurde gezeigt, dass Levosimendan als Vasodepressor einen pulmonalarteriellen Hypertonus an Katzen senken konnte (Witt et al. 2002).

Auch im hier verwendeten experimentellen Modell wurde unter Levosimendan ein leichter Rückgang des pulmonalarteriellen Druckes verzeichnet, dieser verhielt sich jedoch auch in den beiden anderen Gruppen ähnlich.

Gleichzeitig kam es auch in der Gruppe Levosimendan zu einem Abfall des SVR im Vergleich zu den beiden Gruppen Dobutamin und Kontrolle. Dieses kann durch die vasodilatatorischen Eigenschaften des Levosimendans sehr gut erklärt werden, da Levosimendan bekanntlich auf die K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanälen in den glatten Muskelzellen wirkt. Hierdurch lässt sich auch die Senkung des Druckes in der pulmonalarteriellen Strombahn erklären, welche in den anderen Arbeitsgruppen beobachtet wurde. Die periphere Vasodilatation auf K_{ATP} -abhängige Kaliumkanäle konnten sowohl für das venöse (Pataricza 2000) und arterielle (Yokoshiki et al. 1997) System bewiesen werden, wobei angenommen werden kann, dass die K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle ubiquitär in den glatten Muskelzellen vorhanden sind. Auf molekularer Ebene führt eine Öffnung der K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle zu einer Hyperpolarisation der Zelle mit konsekutiver Relaxation in den glatten Muskelzellen (Standen et al. 1989).

K_{ATP} -abhängige Kaliumkanäle sind z.B. auch in der Niere, dem Pankreas und bestimmten Neuronen beschrieben worden (Quast 1996). Kaliumkanäle,

welche durch ATP geblockt werden können, wurden erstmalig 1983 beschrieben (Noma 1983). Kaliumkanäle können ebenfalls durch Glibenclamid reversibel geblockt werden (Beech et al. 1993).

Die Wirkung von Levosimendan auf die mitochondrialen K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle wurde von Kopustinskiene untersucht und konnte bestätigen, dass Levosimendan in der Lage ist, mitochondriale K_{ATP} -abhängige Kaliumkanäle zu öffnen (Kopustinskiene et al. 2001). Interessanterweise kommt es trotz der peripheren Vasodilatation durch Levosimendan nur zu einem geringfügigen Blutdruckabfall.

Im portalvenösen Gefäßbett wurde in dieser experimentellen Studie auch eine deutliche Zunahme des portalvenösen Blutflusses beobachtet. Die V. portae führt das Blut aus dem Splanchnikusgebiet, welches über die A. mesenterica sup. und A. mesenterica inf. ihren Zufluss erhalten hat, der Leber zu. Dieses konnte in den experimentellen Arbeiten von Oldner und Cunha-Consalves ebenfalls nachgewiesen werden. Cunha-Consalves et al. bemerkten allerdings unter Levosimendan keine Zunahme des HZV (Cunha-Goncalves et al. 2009). Das mag unter Umständen daran liegen, dass in dieser experimentellen Studie das Studienmedikament nur ca. 200 min. verabreicht wurde und so Levosimendan noch nicht seine volle Wirkung entfalten konnte. Zum anderen ist es auch möglich, dass die kardiale Vorlast nicht ausreichend gewesen war. Zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan gehört, dass Levosimendan selber zum Metaboliten OR-1896 metabolisiert wird. Dieser Metabolit hat eine Halbwertszeit von 70 - 80 Stunden und wird über die Leber und den Darm abgebaut (Kivikko S 2002). In dieser experimentellen Studie hatte Levosimendan seine Wirkung auf das HZV und den SVR auch erst ab dem Messzeit M4, also nach vier Stunden, voll entfaltet.

4.3.3 Effekt von Levosimendan auf das Überleben

Die in der experimentellen Studie beobachtete Überlebenszeit war unter Levosimendan verbessert. Die Dobutamin-Gruppe hatte ein schlechteres Outcome.

In der experimentellen Studie von Rehberg et al. im Jahr 2010 konnte unter der Therapie mit Levosimendan + Noradrenalin + Vasopressin ebenfalls ein verbessertes Überleben festgestellt werden. Allerdings haben nur wenige Tiere das Versuchsende erreicht (Rehberg et al. 2010).

In einer retrospektiven Meta-Analyse von klinischen Studien aus dem Jahr 2015 ist auch eine niedrigere Mortalität bzgl. der Therapie mit Levosimendan verglichen mit Dobutamin im septischen Schock beschrieben worden. Die Mortalität wird mit 47% unter Levosimendan verglichen mit 61% in der Kontrollgruppe (Dobutamin bzw. Standardtherapie) angegeben (Zangrillo et al. 2015). Allerdings wurden in den sieben klinischen Studien der Metaanalyse nur wenige Patienten untersucht. Somit ist die Aussagekraft der Metanalyse als gering einzustufen. Des Weiteren ist der höchste Beobachtungszeitraum mit 30 Tagen gering; t.w. wurde nur die Mortalität auf Intensivstationen untersucht. Dennoch ist Levosimendan eine geeignete Substanz zur Behandlung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schockes, zumal die myokardiale Antwort im septischen Schock auf β -adrenerge Stimulation reduziert ist (Walley 2014; Cariou et al. 2008). Dieses könnte auch die Ursache für die septische Kardiomyopathie erklären. Eine doppelblind-randomisierte Multicenter Studie (LeoPARDS) in Großbritannien untersuchte gerade die Rolle von Levosimendan zur Verhinderung der Organdysfunktion im septischen Schock. Die Studie wurde 2014 begonnen und umfasste 516 Patienten und wurde im Oktober 2016 veröffentlicht. Die Studie an den 516 Patienten war in zwei Studienarme mit 257 Patienten in der Placebo- und 259 Patienten in Levosimendan-Gruppe aufgeteilt. In der Verum-Gruppe erhielten die Patienten im septischen Schock 24 Stunden Levosimendan in einer Dosierung von 0,05 - 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Hier konnte zusammengefasst zur herkömmlichen Therapie kein Vorteil auf eine geringere Organdysfunktion oder die Verringerung der Mortalität festgestellt werden. Allerdings erhielten auch ca. 10% der Patienten Dobutamin als zusätzliche Therapie in beiden Gruppen. Ebenfalls war unter Levosimendan ein höherer Noradrenalinbedarf zu verzeichnen gewesen (Gordon et al. 2016). Seitens der Autoren wurde jedoch festgehalten, dass Levosimendan mit "einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung und erhöhten Rate von supraventrikulären Tachykardien einherging"

(Gordon et al. 2016). Hierbei handelt es sich derzeit um die größte klinische Studie bzgl. der Therapie mit Levosimendan im septischen Schock. Leider ist hier auch der Beobachtungszeitraum mit nur 28 Tagen als kurz einzustufen. Ebenfalls erhielten neben der herkömmlichen Therapie mit Noradrenalin in beiden Gruppen ca. 10 % der Patienten auch Dobutamin als zusätzliches Katecholamin. Dadurch ist ein Vergleich zur Therapie mit Dobutamin schwierig. In der Zusammenschau ist Levosimendan eine interessante Therapieoption im septischen Schock, welche nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.

4.3.4 Pulskonturanalyse

Wie schon mit der pulmonalarteriellen Messung war auch mit der PiCCO-Messung das Herzzeitvolumen in der Gruppe Levosimendan im Vergleich zu den Gruppen Dobutamin und Kontrolle deutlich erhöht gewesen. Zwischen dem gemessenen pulmonalarteriellen HZV und dem transkardiopulmonalen HZV wurden nahezu keine Unterschiede festgestellt. Dieses deckt sich mit Untersuchungen, welche den Unterschied zwischen dem gemessenen pulmonalarteriellen und dem transkardiopulmonalen HZV untersuchten (Della Rocca et al. 2002). In früheren Studien wurde das HZV in der pulmonalarteriellen Messung etwas höher gemessen (Sakka et al. 1999). Eine kürzlich durchgeführte klinische Studie von 2009 hatte ebenfalls die Unterschiede zwischen pulmonalarteriellen und transkardiopulmonalen Messungen bei Patienten mit schwerer Sepsis und akuter Herzinsuffizienz verglichen und kam zu ähnlichen Ergebnissen zwischen den beiden Messungen in Bezug auf das HZV (Ritter et al. 2009).

Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) als globaler Aussagewert für die Vorlast war in der Gruppe Dobutamin diskret erhöht gewesen.

Auffällig war, dass das extravasale Lungenwasser in der Gruppe Levosimendan deutlich niedriger ausfiel. Das EVLW gibt an, wieviel Flüssigkeit sich außerhalb der Lungenkappilaren und interstitiell im Lungengewebe befindet. Dieses deckt sich mit den etwas niedrigeren Werten, die unter Levosimendan bei der pulmonalarteriellen Druckmessung festgestellt wurden. Pathophysiologisch muss es somit unter Levosimendan zu einem Rechts-Links-Shunt gekommen

sein. Das heißt, es wurden nicht durchblutete Lungenbereiche wieder eröffnet, welche nicht an der Oxygenierung teilnahmen. Somit kann venöses und mit Sauerstoff ungesättigtes Blut wieder dem linken Ventrikel zugeführt werden. Dieses bestätigte sich auch in der arteriellen BGA, wo der paO_2 in der Gruppe Levosimendan diskret niedriger ausfiel als in der Gruppe Dobutamin und Kontrolle. Ebenfalls war ein höheres FiO_2 in der Levosimendangruppe nötig, um eine ausreichende Oxygenierung zu erreichen, welches sich in einem niedrigeren Horowitz-Index widerspiegelte. Eine Erklärung lässt sich nicht einfach finden, da eine aktuelle Literaturrecherche im Mai 2016 keine Ergebnisse zeigte. Jedoch kann man pathophysiologisch eine Erklärung vermuten. Unter physiologischen Bedingungen kommt es durch den sog. Euler Liljestrand Mechanismus (hypoxische Vasokonstriktion) dazu, dass schlechter belüftete Lungenabschnitte schlechter durchblutet werden. In diesen Bereichen kommt es unter physiologischen Bedingungen zu einer Vasokonstriktion der pulmonalarteriellen Gefäße. Besser oxygenierte Lungenabschnitte werden nun besser perfundiert. Unter pathologischen Bedingungen, wie in dieser experimentellen Studie, wurde nun unter Levosimendan eine Vasodilatation durch Aktivierung der K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle ausgelöst. Möglicherweise wird durch Levosimendan die hypoxische Vasokonstriktion vermindert.

Bei einer neueren Untersuchung zum extravasalen Lungenwasser konnte eine Senkung des EVLW unter Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin während der schweren Sepsis festgestellt werden (Meng et al. 2016). Meng et al. vermuten, dass u.a. der Abfall des EVLW durch eine Verbesserung der pulmonalvaskulären Permeabilität und Gewebedurchblutung durch Erhöhung des HZV bedingt ist und dadurch auch die Mikrozirkulation verbessert wird (Meng et al. 2016). Morelli et. al konnten jedoch auch zeigen, dass sich die sublinguale Mikrozirkulation unter Levosimendan verglichen mit Dobutamin im septischen Schock verbessert (Morelli et al. 2010).

Die SVV und PPV verhielten sich nahezu gleich. Insbesondere die SVV konnte zu den ersten Messzeitpunkten nach Eintritt des septischen Schockes noch im Normbereich gehalten werden. Dabei ist zu bedenken, dass die Pulskonturanalyse zur Verwendung als Vorlastparameter insbesondere dann

valide Ergebnisse liefert, wenn ein Sinusrhythmus vorliegt und die Patienten maschinell beatmet sind (Huber & Rockmann 2008).

Mit fortschreitender Versuchsdauer allerdings, wurde es trotz adäquater Volumengabe immer schwieriger die SSV im Normbereich zu halten und war sogar erhöht gewesen. Dieses ist in zweierlei Hinsicht gut zu erklären. Zum einen bestand aufgrund des septischen Schockes ein erhöhter Volumenbedarf. Zum anderen kam es durch die Entwicklung des abdominellen Kompartmentsyndroms zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes und konsekutiv zu einer deutlichen Verringerung der Vorlast, welches sich in der erhöhten SVV widerspiegelte.

Die SVV und PPV diente uns allerdings nur als Parameter für einen ausreichenden Volumenstatus bzw. Kontrolle einer ausreichenden kardialen Vorlast über die Versuchsdauer. Die PPV wurde nur dann als Aussagewert herangezogen, wenn die SVV keine validen Ergebnisse liefern konnte.

4.3.5 Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AvDO₂)

Die AvDO₂ war in der Gruppe Levosimendan im Vergleich zu den Gruppen Dobutamin und Kontrolle niedriger gewesen. Eine Literaturrecherche vom April 2017 ergab keine Publikation, in der über die AvDO₂ unter Levosimendan berichtet wurde. Unter septischen Bedingungen wurde die AvDO₂ im Vergleich zu Levosimendan bis jetzt nicht untersucht. Da die AvDO₂ in der Gruppe Levosimendan erniedrigt ist, muss von vermehrten arterio-venösen Umgehungskreisläufen bzw. erhöhten Shunts im Rahmen der Sepsis unter Levosimendan ausgegangen werden. Dieses würde für eine erniedrigte Sauerstoffausschöpfung unter Levosimendan sprechen. Dieses spiegelt sich auch in der gemischtvenösen Blutgasanalyse wider in der unter Levosimendan eine höhere gemischtvenöse Sättigung vorliegt.

4.3.6 Limitationen

Die Sepsis bzw. der septische Schock ist ein Krankheitsbild, welches zwar akut auftritt, jedoch einen längeren Aufenthalt auf einer Intensivstation erfordert.

Hier werden leider auch die Nachteile unserer experimentellen Studie deutlich. Für einen Versuch unserer Größenordnung wäre eine tierintensivmedizinische Einheit nötig gewesen, die es leider nur an wenigen Standorten in Deutschland gibt. In unserer Studie wurde gemäß Versuchsprotokoll ein Überwachungszeitraum von 10 Stunden angesetzt. In Bezug auf unsere Fragestellung gab es bis jetzt hin nur eine Arbeitsgruppe die einen Überwachungszeitraum von > 12 Stunden in einem ähnlichen experimentellen Endotoxämiemodell veranschlagten (Rehberg et al. 2010).

Die Anzahl der Versuchstiere war trotz Nachbeantragung auf 48 Tiere begrenzt gewesen. Dadurch konnten wir in die endgültige Auswertung 25 Versuchstiere mit einbeziehen. Dieses ist jedoch dem schweren Krankheitsbild des septischen Schockes geschuldet, da viele Tiere bereits vor Beginn der eigentlichen Messungen verstorben sind. Eine ausreichende Expertise im experimentellen Großtiermodell lag seitens der Versuchsleiter vor.

4.3.7 Schlussfolgerung

Zusammengefasst wurden in dieser experimentellen Studie die Wirkung von Levosimendan auf die Makrozirkulation verglichen mit Dobutamin und Placebo im experimentellen septischen Schock untersucht.

Es wurde gezeigt, dass Levosimendan zur Kreislaufstabilisierung im septischen Schock geeignet ist. Durch Levosimendan konnte der Vasopressor- und Katecholaminbedarf verglichen mit Dobutamin bzw. Placebo gesenkt werden. Dieses stimmt mit den Ergebnissen mehrerer früherer experimenteller Studien überein. Die septische Kardiomyopathie ist mit einer verminderten myokardialen Kontraktilität vergesellschaftet. Levosimendan konnte aufgrund seiner Eigenschaft als "Inodilatator" die myokardiale Kontraktilität erhöhen ohne den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen.

In der experimentellen Studie wurde bestätigt, dass Levosimendan das HZV steigerte und somit im Vergleich zu Dobutamin bzw. Placebo einen positiven Effekt auf die Makrozirkulation hatte. Dieser Effekt wurde ebenfalls in mehreren vorherigen experimentellen und klinischen Studien beobachtet. Ebenfalls wurde der portalvenöse Fluss erhöht. Hinzu kommt, dass Levosimendan durch

Wirkung auf die K_{ATP} -abhängigen Kaliumkanäle eine periphere Vasodilatation auslöste und somit auch den SVR zu senken vermochte. Unter Levosimendan kam es verglichen mit den Vergleichsgruppen nicht zu mehr Arrhythmien.

Ebenfalls bot Levosimendan in unserem Endotoxämiemodell einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Dobutamin bzw. Placebo. Ein Effekt auf einen Überlebensvorteil durch die Therapie mit Levosimendan im septischen Schock konnte in einigen klinischen Studien bestätigt werden, wenn auch nur ein kurzer Beobachtungszeitraum zu Grunde gelegt wird.

Des Weiteren zeigte sich, dass Levosimendan sich in dieser experimentellen Arbeit als sicher erwies, da es hinzu noch weitere Vorteile, welche bereits schon in der Phase des ursächlich unbehandelten septischen Schockes zum Tragen kamen. Im Vergleich zu der konservativen Therapie war die Volumenzufuhr in allen Gruppen über den Versuchszeitraum nahezu gleich. Unter Levosimendan wiesen die BGA-Werte verglichen mit den Vergleichsgruppen nahezu keine Unterschiede auf, welches die Sicherheit des Medikaments zu der konservativen Therapie noch unterstreicht.

5 Zusammenfassung

Die schwere Sepsis ist ein intensivmedizinisches Krankheitsbild das akut auftritt. Trotz des medizinischen Fortschrittes ist die schwere Sepsis immer noch mit einer hohen Mortalität verbunden, da es häufig zum Versagen von einem oder mehreren Organen kommt.

Bei dieser großtierexperimentellen Studie wurde bei 48 Hausschweinen mittels kontinuierlicher intravenöser Applikation von LPS ein artifiziell septischer Schock herbeigeführt. Es gab drei Versuchsgruppen, welche entweder mit Placebo oder Dobutamin oder Levosimendan therapiert wurden. Alle Versuchsgruppen erhielten leitliniengerecht Noradrenalin zur Stabilisierung des Blutdruckes. Über die gesamte Versuchsdauer wurde auf eine ausreichende kardiale Vorlast geachtet. Nach Erreichen des septischen Schockes wurde eine Versuchsdauer von mindestens zehn Stunden angestrebt.

25 Versuchstiere gingen in die statistische Auswertung ein. Hierbei wurden nur Tiere in die statistische Auswertung mit einbezogen, welche auch mindestens 50% des Messzeitprotokolls erfüllten. Es konnte gezeigt werden, dass Levosimendan im septischen Schock als Calciumsensitizer verglichen mit Dobutamin und Placebo positive Eigenschaften auf die Makrozirkulation, bei sicherer Anwendung, hatte. Durch Levosimendan wurde ein höheres Herzzeitvolumen generiert und ein erhöhter portalvenöser Fluss erreicht als in den beiden Vergleichsgruppen. Der Katecholaminbedarf fiel in der Gruppe Levosimendan niedriger aus verglichen mit der Gruppe Dobutamin und Placebo. Es zeigte sich, dass Levosimendan in dieser experimentellen Studie einen Überlebensvorteil gegenüber Dobutamin und Placebo bot.

Weitere Studien an Patienten müssen zeigen, ob Levosimendan eine weitere Therapieoption der schweren Sepsis ist und einen Überlebensvorteil zur bisherigen Therapie der Sepsis bietet.

6 Summary

Severe sepsis is an acute and frequent medical condition in intensive care medicine. In spite of medical progress, severe sepsis is still associated with high mortality, as it often leads to failure of one or more organs. In this experimental study in animals, an artificial septic shock was induced in 48 domestic pigs by continuous intravenous administration of LPS. The animals were randomized into three groups treated with either placebo or dobutamine or levosimendan. For hemodynamic stabilization norepinephrine was given in all animals according to the Surviving Sepsis Campaign guidelines. Throughout the study cardiac preload was optimized by fluid therapy guided by stroke volume variation. Once they were in septic shock, the animals were treated and assessed for ten hours.

Twenty-five animals were included in the statistical analysis. Only animals were included, which fulfilled at least 50% of the measurement time protocol. It was shown that the calcium sensitizer levosimendan has a benefit on macrocirculation in septic shock compared to dobutamine and placebo, and that its use in septic shock is safe.

Animals in the levosimendan group had an increased cardiac output and portal venous flow compared to the dobutamine and the control group. The catecholamine requirement was lower in the group levosimendan compared to the other two groups. In this study a survival advantage of animals treated with levosimendane in septic shock was observed.

Further studies in humans have to demonstrate, whether levosimendan is a further treatment option for severe sepsis and offers a survival benefit in the current therapy of sepsis.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Strukturformel des Dobutamins	11
Abbildung 1.2: Strukturformel des Noradrenalins.....	12
Abbildung 1.3: Strukturformel des Adrenalins	12
Abbildung 2.1: Übersicht der Gesamtanzahl der Tiere und Gruppeneinteilungen	17
Abbildung 2.2: Präparation der V. jugularis int. li. und A. carotis li.	21
Abbildung 2.3: Einliegende 5F-Schleusen in der V. jugularis int. re. und A. carotis re.....	21
Abbildung 2.4: Darstellung der Instrumentierung in der Leiste	22
Abbildung 2.5: Präparation des Ductus choledochus	26
Abbildung 2.6: Zeitstrahl für den Versuchsablauf.....	32
Abbildung 2.7: Übersicht der platzierten Messgeräte und -katheter	33
Abbildung 3.1: Gewicht der Versuchstiere in [kg].....	46
Abbildung 3.2: Herzfrequenz in [1/min] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	48
Abbildung 3.3: Arterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10 .	50
Abbildung 3.4: Pulmonalarterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10	51
Abbildung 3.5: Rechtsatrialer Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1- M10	53
Abbildung 3.6: Herzminutenvolumen in [l/min] über den PAK vom Messzeitpunkt M1-M10.....	54
Abbildung 3.7: SVR in [dyn × s/cm ⁵] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	55
Abbildung 3.8: GEDV in [ml/m ²] vom Messzeitpunkt M1-M10	58
Abbildung 3.9: EVLW in [ml/kg] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	59
Abbildung 3.10: : SVV in [%] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	60
Abbildung 3.11: Portal-Flow in [ml/min] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	62
Abbildung 3.12: Gesamteinfuhr in [ml]	63
Abbildung 3.13: Gesamtausfuhr in [ml]	64
Abbildung 3.14: Gesamtbedarf von Noradrenalin in [mg/kg/h].....	65
Abbildung 3.15: LPS-Gesamtsumme in [mg]	66
Abbildung 3.16: LPS-Erhaltungsdosis in [µg/kg/h]	67
Abbildung 3.17: Überlebenszeit in [h].....	68
Abbildung 3.18: Überlebenszeit in [h] extrapoliert auf eine Kaplan-Meier Kurve	68
Abbildung 3.19: FiO ₂ vom Messzeitpunkt M1-M10	70
Abbildung 3.20: Gemischtvenöse Blutgasanalyse vom Messzeitpunkt M2-M10	75
Abbildung 3.21: AvDO ₂ vom Messzeitpunkt M2-M10.....	77

8 Formelverzeichnis

Formel 2.1: Formel für die Berechnung des HZV	34
Formel 2.2: $AvDO_2$ = Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz.....	37
Formel 2.3: Berechnung der arteriellen Sauerstoffkonzentration	37
Formel 2.4: Berechnung der Sauerstoffkonzentration des gemischtvenösen Blutes	37

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Erhobene Messparameter während der Versuche.....	29
Tabelle 2.2 Erhebung der Laborparameter zu den Messzeitpunkten Baseline, sept. Schock, M5 und M10	30
Tabelle 2.3: Übersicht der Zeitpunkte für die einzelnen Messparameter	31
Tabelle 2.4: Exemplarische Darstellung des LPS-Regime	40
Tabelle 2.5: Herstellung des Studienmedikaments.....	40
Tabelle 2.6: Grundeinstellung der maschinellen Beatmung am Respirator.....	41
Tabelle 2.7: Anpassung des PEEP bei Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration	41
Tabelle 2.8: Durchführung des Rekrutierungsmanöver	42
Tabelle 3.1: Induktionsdauer bis zum septischen Schock in [h].....	45
Tabelle 3.2: Gewicht der Versuchstiere in [kg]	46
Tabelle 3.3: Herzfrequenz in [1/min] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	47
Tabelle 3.4: Herzfrequenz in [1/min] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	48
Tabelle 3.5: Arterieller Mitteldruck in [mmHg] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	49
Tabelle 3.6: Arterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	49
Tabelle 3.7: Pulmonalarterieller Mitteldruck in [mmHg] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	51
Tabelle 3.8: Pulmonalarterieller Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10	51
Tabelle 3.9: Rechtsatrialer Mitteldruck in [mmHg] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	52
Tabelle 3.10: Rechtsatrialer Mitteldruck in [mmHg] vom Messzeitpunkt M1-M10	52
Tabelle 3.11: Herzminutenvolumen in [l/min] über den PAK zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock	53
Tabelle 3.12: Herzminutenvolumen in [l/min] über den PAK vom Messzeitpunkt M1-M10	54
Tabelle 3.13: SVR in $[\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5]$ zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	55
Tabelle 3.14: SVR in $[\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5]$ vom Messzeitpunkt M1-M10.....	55
Tabelle 3.15: Herzminutenvolumen in [l/min] über PiCCO zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock	56
Tabelle 3.16: Herzminutenvolumen in [l/min] über PiCCO vom Messzeitpunkt M1-M10	57
Tabelle 3.17: GEDV in $[\text{ml}/\text{m}^2]$ zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	57
Tabelle 3.18: GEDV in $[\text{ml}/\text{m}^2]$ vom Messzeitpunkt M1-M10.....	57
Tabelle 3.19: EVLW in $[\text{ml}/\text{kg}]$ zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock	58
Tabelle 3.20: EVLW in $[\text{ml}/\text{kg}]$ vom Messzeitpunkt M1-M10	59
Tabelle 3.21: SVV in [%] zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	59
Tabelle 3.22: SVV in [%] vom Messzeitpunkt M1-M10.....	60
Tabelle 3.23: Portal-Flow in $[\text{ml}/\text{min}]$ zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	61
Tabelle 3.24: Portal-Flow in $[\text{ml}/\text{min}]$ vom Messzeitpunkt M1-M10	61
Tabelle 3.25: Gesamteinfuhr in [ml].....	62

Tabelle 3.26: Gesamtausfuhr in [ml].....	63
Tabelle 3.27: Gesamtbedarf von Noradrenalin in [mg/kg/h]	64
Tabelle 3.28: LPS-Gesamtsumme in [mg].....	65
Tabelle 3.29: LPS-Erhaltungsdosis in [μ g/kg/h].....	66
Tabelle 3.30: Überlebenszeit in [h]	67
Tabelle 3.31: : FiO_2 zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	69
Tabelle 3.32: FiO_2 vom Messzeitpunkt M1-M10.....	69
Tabelle 3.33: Arterielle Blutgasanalyse zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	71
Tabelle 3.34: Arterielle Blutgasanalysen vom Messzeitpunkt M2-M10.....	73
Tabelle 3.35: Arterielle Blutgasanalysen Hb in [g/dl] vom Messzeitpunkt M2-M10	74
Tabelle 3.36: Gemischtvenöse Blutgasanalyse zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	74
Tabelle 3.37: Gemischtvenöse Blutgasanalyse vom Messzeitpunkt M2-M10...	75
Tabelle 3.38: $AvDO_2$ zum Zeitpunkt Baseline und septischer Schock.....	76
Tabelle 3.39: $AvDO_2$ vom Messzeitpunkt M2-M10.....	76

10 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
A	Arteria
A. fem.	Arteria femoralis
ABP	Arterieller Blutdruck
AF	Atemfrequenz
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
art	arteriell
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT-III	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
AvDO ₂	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
AWPmax	Maximaler Atemwegsdruck
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Aminomonophosphat
CaO ₂	Sauerstoffkonzentration des arteriellen Blutes
CCO	Continuous cardiac output
CD	Cluster of differentiation
CK	Kreatininkinase
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
CvO ₂	Sauerstoffkonzentration des gemischtvenösen Blutes
CVP	Zentralvenöser Druck
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
etCO ₂	expiratorisches Kohlendioxid
EVB	Erythrozytenverteilungsbreite
EVLW	Extravasales Lungenwasser
ext.	externa
F	French
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
GEDV	Global enddiastolischen Volumen
gem	gemischtvenös
γ-GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
h ⁻¹	pro Stunde
HAES	Hydroxyethylstärke

Hb	Hämoglobin
HCO ₃	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
H-Index	Horowitz-Index
HZV	Herzzeitvolumen
I:E	Inspirations-Expirations-Verhältnis
IAP	Intraabdomineller Druck
ICG	Indocyaningrün
INR	International Normalized Ratio
int.	interna
K	Korrekturfaktor
K _{ATP}	Kalium abhängiger Adenosintriphosphat Kanal
kD	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kg ⁻¹	pro Kilogramm
Klin. Chemie	Klinische Chemie
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LOCF	Last observation carried forward
LPS	Lipopolysaccharid
LSD	Least-Significant-Difference
LV-Dysfunktion	Linksventrikuläre Dysfunktion
M.	Musculus
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
mbar	Millibar
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
min	Minute
min ⁻¹	pro Minute
mmHg	millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
NaCl 0,9%	isotonische Natriumchlorid Lösung
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer
o.g.	oben genannt
PAK	pulmonaler arterieller Katheter
PAMP	Pathogen associated mollecular pattern
paO ₂	Partiell arterieller Sauerstoffgehalt
PAP	Pulmonaler arterieller Blutdruck
pCO ₂	partieller arterieller Kohlendioxidgehalt
PDE-III-Inhibitoren	Phosphodiesterase-III-Inhibitoren
PDR	Plasma disappearance rate
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
pO ₂	partieller arterieller Sauerstoffgehalt
PPV	Pulsdruckvariation
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand

qSOFA-Score	<i>quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score</i>
RAP	<i>Rechtatrialer Blutdruck</i>
RV-Dysfunktion	<i>Rechtsventrikuläre Dysfunktion</i>
SaO ₂	<i>Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut</i>
SEM	<i>standard error of the mean</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Reponse Syndrome</i>
SOFA-Score	<i>Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score</i>
sog.	<i>so genannte</i>
SvO ₂	<i>Gemischtvenöse Sättigung</i>
SVR	<i>Systemvaskulärer Widerstand</i>
SVV	<i>Schlagvolumenvariation</i>
Tb	<i>Bluttemperatur</i>
Ti	<i>Injektattemperatur</i>
TIVA	<i>Total intravenöse Anästhesie</i>
TLR	<i>Toll-like-Rezeptor</i>
V	<i>Vena</i>
V. jug. ext.	<i>Vena juglaris externa</i>
V. jug. int.	<i>Vena juglaris interna</i>
Vi	<i>Injektatvolumen</i>
ZVD	<i>Zentraler Venendruck</i>
ZVK	<i>Zentraler Venenkatheter</i>

11 Literaturverzeichnis

- Akira, S., Uematsu, S. & Takeuchi, O., 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), pp.783–801. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867406001905>.
- Almond, G.W., 1996. Research applications using pigs. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 12(3), pp.707–716.
- Angus, D.C. et al., 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29(7), pp.1303–1310.
- Angus, D.C. & van der Poll, T., 2013. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 369(9), pp.840–51. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984731>.
- Böhm, M. et al., 1995. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *The American Journal of Medicine*, 98(2), pp.183–186.
- Barraud, D. et al., 2007. Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med*, 35(5), pp.1376–1382. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000261889.18102.84>.
- Beech, D.J. et al., 1993. K channel activation by nucleotide diphosphates and its inhibition by glibenclamide in vascular smooth muscle cells. *British journal of pharmacology*, 110(2), pp.573–82. Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2175936&tool=pmcentrez&endertype=abstract>.
- Behrends, M. & Peters, J., 2003. The calcium sensitizer levosimendan attenuates endotoxin-evoked myocardial dysfunction in isolated guinea pig hearts. *Intensive Care Med*, 29(10), pp.1802–1807. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-1879-8>.
- Beldi, G. et al., 2000. Transit time flow measurement: experimental validation and comparison of three different systems. *The Annals of thoracic surgery*, 70(1), pp.212–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10921710>.

- Bochud, P.-Y. & Calandra, T., 2003. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ*, 326(7383), pp.262–266.
- Bochud, P.Y. et al., 2001. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med*, 27 Suppl 1, pp.S33--S48.
- Bone, R.C. et al., 1992. 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*, 101(6), pp.1644–1655.
- Bowman, P., Haikala, H. & Paul, R.J., 1999. Levosimendan , a Calcium Sensitizer in Cardiac Muscle , Induces Relaxation in Coronary Smooth Muscle Through Calcium Desensitization. *Pharmacology*, 288(1), pp.316–325.
- Bowman, T.A. & Hughes, H.C., 1984. Swine as an in vivo model for electrophysiologic evaluation of cardiac pacing parameters. *Pacing Clin Electrophysiol*, 7(2), pp.187–194.
- Brunkhorst, F.M. et al., 2008. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine*, 358(2), pp.125–39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18514991>.
- Cariou, A. et al., 2008. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Medicine*, 34(5), pp.917–922.
- Cheatham ML, S.K., 1998. Intra Abdominal pressure : a revised method for measurement. *J Am Coll Surg*, 7515(March), p.186:594–595. Available at: <http://www.holtech-medical.com/references>.
- Cunha-Goncalves, D. et al., 2007. Cardiovascular effects of levosimendan in the early stages of endotoxemia. *Shock*, 28(1), pp.71–77. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0b013e31804d18f6>.
- Cunha-Goncalves, D. et al., 2009. Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part I. The effects of levosimendan on splanchnic perfusion. *Anesth Analg*, 109(5), pp.1568–1575. Available at: <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181af3fe3>.
- Doi, K. et al., 2009. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *Journal of Clinical Investigation*, 119(10), pp.2868–2878.
- Drost, C., 1978. Vessel diameter- independent volume flow measurement using ultrasound. *Proceedings San Diego Biomedical Symposium*, p.17: 299-302.

- Dubin, A. et al., 2007. Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med*, 33(3), pp.485–494. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0519-5>.
- Dubin, A. et al., 2006. Effects of levosimendan in normodynamic endotoxaemia: a controlled experimental study. *Resuscitation*, 69(2), pp.277–286. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.08.002>.
- Engel, C. et al., 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine*, 33(4), pp.606–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323051> [Accessed November 5, 2010].
- Faivre, V. et al., 2005. Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits. *Anesthesiology*, 103(3), pp.514–521.
- Fink, M.P. & Heard, S.O., 1990. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res*, 49(2), pp.186–196.
- Fleischmann, C. et al., 2016. Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus. *Deutsches Ärzteblatt*, 113(2).
- Gordon, A.C. et al., 2016. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 375(17), pp.1638–1648. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609409>.
- Gruhn, N. et al., 1998. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 31(5), pp.741–749.
- Haikala, H., Kaivola, J., et al., 1995. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol*, 27(9), pp.1859–1866.
- Haikala, H., Nissinen, E., et al., 1995. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 25(5), pp.794–801.
- Hall, M.J. et al., 2011. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS data brief*, (62), pp.1–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142805>.
- Hannon, J.P., Bossone, C.A. & Wade, C.E., 1990. Normal physiological values for

- conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci*, 40(3), pp.293–298.
- Hasenfuss, G. et al., 1995. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol*, 26 Suppl 1, pp.S45--S51.
- Hausenloy H.L. Baxter, G.F. Yellon, D.M., D.J.M., 2002. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovascular Research*, 55, pp.534–543.
- Hotchkiss, R.S. & Nicholson, D.W., 2006. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol*, 6(11), pp.813–822. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nri1943>.
- Howe, F.P., 1968. Comparative anatomical studies of the coronary arteries of canine and porcine hearts. *Dept. of Pharmacology, Warner-Lambert Research Inst.*
- Huber, W. & Rockmann, F., 2008. Invasive und nichtinvasive möglichkeiten des haemodynamischen monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), pp.337–359.
- Ince, C., 2005. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*, 9 Suppl 4, pp.S13--S19. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/cc3753>.
- Isserty, A. & Lefaivre, J., 1998. Technical Note : Measuring Portal Blood Flow in Sheep Using an Ultrasonic Transit Time Flow Probe 1. , pp.2712–2716.
- Kaheinen, P. et al., 2001. Levosimendan Increases Diastolic Coronary Flow in Isolated Guinea-Pig Heart by Opening ATP-Sensitive Potassium Channels. , (2), pp.367–374.
- Kawai T & Akira S, 2007. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends in Molecular Medicine*, 13(11), pp.460–469. Available at: http://ac.els-cdn.com/S1471491407001840/1-s2.0-S1471491407001840-main.pdf?_tid=da0ceb2e-cf9f-11e3-8a2d-00000aacb35f&acdnat=1398777301_b82630a082d2dd09344cbac8a3bc9f40.
- Kersten, J.R. et al., 2000. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg*, 90(1), pp.5–11.
- Kivikko, M., Lehtonen, L. & Colucci, W.S., 2003. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation*, 107(1), pp.81–86.

Kivikko S\textbarEha, J.L.P.J.M., 2002. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 40(10), pp.465–471. Available at:

http://sfx.gbv.de/sfx_subhh?sid=Entrez%3APubMed&id=pmid%3A12395979.

Ko, S.H. et al., 1997. Blockade of myocardial ATP-sensitive potassium channels by ketamine. *Anesthesiology*, 87(1), pp.68–74. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9232136>.

Kopustinskiene, D.M., Pollesello, P. & Saris, N.-E.L., 2004. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol*, 68(5), pp.807–812.

Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2004.05.018>.

Kopustinskiene, D.M., Pollesello, P. & Saris, N.E., 2001. Levosimendan is a mitochondrial K(ATP) channel opener. *Eur J Pharmacol*, 428(3), pp.311–314.

Lachmann, B., 1992. Intensive Care Medicine Editorial Open up the lung and keep the lung open. , pp.319–321.

Lake, C., 1994. *Monitoring of ventricular function*. In: Lake C.,

Leier, C. V., Dei Cas, L. & Metra, M., 1994. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *American Heart Journal*, 128(3), pp.564–574.

Leitlinien, R.D.S. & Sepsis-gesellschaft, D.D., 2010. Nachsorge der Sepsis. *Sepsis*, (Divi), pp.1–68.

Lilleberg, J. et al., 1994. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simendan, a novel calcium sensitizer, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 56(5), pp.554–563. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7955820.

Martin, C. et al., 2000. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Critical care medicine*, 28(8), pp.2758–65. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966247>.

Matsuda, N. et al., 2000. Impairment of cardiac beta-adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of G(s alpha) in septic rabbits. *Anesthesiology*, 93(6), pp.1465–1473.

- Mebazaa, A., Barraud, D. & Welschbillig, S., 2005. Randomized clinical trials with levosimendan. *The American journal of cardiology*, 96(6A), p.74G–9G.
- Meng, J. et al., 2016. Levosimendan Versus Dobutamine in Myocardial Injury Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*, 22, pp.1486–1496. Available at: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/898457>.
- Moerer, O. & Quintel, M., 2009. [Sepsis in adult patients - definitions, epidemiology and economic aspects]. *Internist (Berl)*, 50(7), p.788,790-794,796-798. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-008-2285-7>.
- Moiseyev, V.S. et al., 2002. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*, 23(18), pp.1422–1432.
- Morelli, A. et al., 2005. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*, 31(5), pp.638–644. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2619-z>.
- Morelli, A. et al., 2010. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care*, 14(6), p.R232. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/cc9387>.
- Müllner, M. et al., 2008. Vasopressors for shock (Review). , (3).
- Murry, C.E., Jennings, R.B. & Reimer, K.A., 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74(5), pp.1124–1136.
- Nielsen, J. et al., 2006. Central hemodynamics during lung recruitment maneuvers at hypovolemia, normovolemia and hypervolemia. A study by echocardiography and continuous pulmonary artery flow measurements in lung-injured pigs. *Intensive Care Medicine*, 32(4), pp.585–594.
- Niemer M, Nemes C, Lundsgaard- Hansen P, G.B., 1992. *Datenbuch der Intensivmedizin*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart- Jena- New- York 1992: 457.
- Nieminen, M. et al., 2000. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 36(6), pp.1903–1912.
- Noma, A., 1983. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*, 305(5930),

pp.147–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6310409>.

Novalija, E. et al., 1999. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiology*, 91(3), pp.701–712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10485782.

Oldner, A. et al., 2001. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med*, 29(11), pp.2185–2193.

Opal, S.M. et al., 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Crit Care*, 315(8), pp.801–810.

Pagel, P.S., Hettrick, D.A. & Warltier, D.C., 1996. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol*, 119(3), pp.609–615.

Pataricza, Â.N.O.S., 2000. Comparison of the Vasorelaxing Effect of Cromakalim and the New Inodilator , Levosimendan , in Human Isolated Portal Vein. *Pharmacology*, pp.213–217.

Prielipp, R.C. et al., 1998. Dobutamine antagonizes epinephrine's biochemical and cardiotoxic effects: results of an in vitro model using human lymphocytes and a clinical study in patients recovering from cardiac surgery. *Anesthesiology*, 89(1), pp.49–57. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9667293.

Quast, U., 1996. ATP-sensitive K⁺ channels in the kidney. *NaunynSchmiedeberg's archives of pharmacology*, 354(3), pp.213–225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8878050>.

Raasmaja, A. et al., 1992. Biochemical properties of OR-1259--a positive inotropic and vasodilatory compound with an antiarrhythmic effect. *Adv Exp Med Biol*, 311, p.423.

Ragaller, M. et al., 2009. Sepsistherapie – was ist unverzichtbar? *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, 50(Tabelle 1), pp.654–675.

Ragaller, M., Theilen, H. & Koch, T., 2007. [Therapeutic options to improve the microcirculation in sepsis and septic shock]. *Hamostaseologie*, 27(1), pp.59–63.

- Rasch, B. et al., 2010. *Quantitative Methoden Band 2*, Available at: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-05270-5>.
- Rehberg, S. et al., 2007. [Role of Levosimendan in intensive care treatment of myocardial insufficiency]. *Anaesthetist*, 56(1), pp.30–43. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-006-1108-2>.
- Rehberg, S. et al., 2010. Effects of combined arginine vasopressin and levosimendan on organ function in ovine septic shock. *Crit Care Med*, 38(10), pp.2016–2023. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ef4694>.
- Reinhart, K. et al., 2006. [Diagnosis and therapy of sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Der Internist*, 47(4), p.356, 358–60, 362–8, passim. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16532281>.
- Ritter, S., Rudiger, A. & Maggiorini, M., 2009. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Critical care (London, England)*, 13(4), p.R133.
- Della Rocca, G. et al., 2002. Continuous and intermittent cardiac output measurement: Pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *British Journal of Anaesthesia*, 88(3), pp.350–356.
- Rosevear, P.R. & Finley, N., 2003. Molecular mechanism of levosimendan action: an update. *J Mol Cell Cardiol*, 35(9), pp.1011–1015.
- Rudiger, A. & Singer, M., 2007. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Critical care medicine*, 35(6), pp.1599–1608.
- Sakka, S.G., Reinhart, K. & Meier-Hellmann, a, 1999. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 25(8), pp.843–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10447543>.
- Sandell, E.P. et al., 1995. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 26 Suppl 1, pp.S57-62. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8907132.
- Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, and C.R., 1995. The abdominal

compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intraabdominal pressure. *J Am Coll Surg*, 180, pp.745–753.

Schmidhammer, R. et al., 2006. Infusion of increasing doses of endotoxin induces progressive acute lung injury but prevents early pulmonary hypertension in pigs. *Shock*, 25(4), pp.389–394. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/01.shk.0000209529.43367.00>.

Schortgen, F. et al., 2001. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet*, 357(9260), pp.911–916.

Schwarte, L.A. et al., 2005. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med*, 33(1), pp.135–137.

Silverman, H.J. et al., 1993. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med*, 21(1), pp.31–39.

Snapper, J.R. et al., 1998. Role of endothelin in endotoxin-induced sustained pulmonary hypertension in sheep. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1), pp.81–88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445282>.

Sorsa, T. et al., 2001. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem*, 276(12), pp.9337–9343. Available at: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M007484200>.

Sprung, C.L. et al., 2006. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Medicine*, 32(3), pp.421–427.

Standen, N.B. et al., 1989. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle. *Science (New York, N. Y.)*, 245(4914), pp.177–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2501869>.

Story, D. a., Morimatsu, H. & Bellomo, R., 2006. Hyperchloremic acidosis in the critically ill: One of the strong-ion acidoses? *Anesthesia and Analgesia*, 103, pp.144–148.

du Toit, E.F. et al., 2008. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol*, 154(1), pp.41–50. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bjp.2008.52>.

- Torio, C.M. & Andrews, R.M., 2013. STATISTICAL BRIEF # 160 National Inpatient Hospital Costs : The Most. *Healthcare Cost and Utilization Project: Statistical Brief #160: National Inpatient Hospital Costs: the Most Expensive Conditions by Payer, 2011*, 31(1), pp.1–12.
- Traber, D.L., Herndon, D.N. & Traber, L.D., 1989. Cardiopulmonary response to endotoxin and the eicosanoids. *Prog Clin Biol Res*, 308, pp.201–206.
- Vieillard-Baron, A. et al., 2008. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical care medicine*, 36(6), pp.1701–1706.
- Vincent, J.L. et al., 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7), pp.707–710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>.
- Walley, K.R., 2014. Deeper understanding of mechanisms contributing to sepsis-induced myocardial dysfunction. *Critical care (London, England)*, 18(3), p.137. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4056324&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Wartier, D.C. et al., 2006. Levosimendan , a New Inotropic and Vasodilator Agent. , (3), pp.556–569.
- Warner, A.E., Barry, B.E. & Brain, J.D., 1986. Pulmonary intravascular macrophages in sheep. Morphology and function of a novel constituent of the mononuclear phagocyte system. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 55(3), pp.276–288.
- Wendel, M., Heller, A.R. & Koch, T., 2009. [Pathomechanisms of organ failure. Mitochondrial dysfunction in sepsis]. *Anaesthesist*, 58(4), pp.343–352. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-009-1537-9>.
- Winkler, G.C. & Cheville, N.F., 1985. Monocytic origin and postnatal mitosis of intravascular macrophages in the porcine lung. *Journal of leukocyte biology*, 38(4), pp.471–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3861756>.
- Witt, B.J. De et al., 2002. Vascular Bed of the Cat. *Analysis*.
- Wu, L.-L. et al., 2003. G protein and adenylate cyclase complex-mediated signal transduction in the rat heart during sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 19(6), pp.533–537.

Yeh, R.W. et al., 2010. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, 362(23), pp.2155–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558366>.

Yokoshiki, H. et al., 1997. The Novel Calcium Sensitizer Levosimendan Activates the ATP-Sensitive K₂ Channel in Rat Ventricular Cells 1. , 283(1), pp.375–383.

Zangrillo, A. et al., 2015. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock : A meta-analysis of randomized trials ☆ , ☆☆. *Journal of Critical Care*, 30(5), pp.908–913. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.017>.

Zimmer, H.G. & Millar, H.D., 1998. Technology and application of ultraminiature catheter pressure transducers. *Can J Cardiol*, 14(10), pp.1259–1266.

Striebel HW. Die Anästhesie. 3.Aufl. Stuttgart: Schattauer 2014.

Klinke Silbernagl Lehrbuch der Physiologie, 4. korrigierte Auflage

12 Danksagung

Zunächst möchte ich die Gelegenheit nutzen mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Alwin E. Goetz, Univ.-Prof. Dr. Daniel Reuter und Herrn Univ.-Prof. Dr. Jens Kubitz für die Überlassung des interessanten Themas und die Aufnahme als Doktorand in ihrer Klinik und der Arbeitsgruppe „Hämodynamisches Monitoring“ zu bedanken. Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Univ.-Prof. Dr. Jens Kubitz und Herrn Dr. Hans Peter Richter, die mir als verlässliche Betreuer jederzeit mit Rat bei der Fertigstellung dieser Arbeit zur Verfügung standen. Das freundschaftliche Verhältnis schätze ich bis heute sehr. Ebenfalls vermittelten sie mir wichtige Grundlagen im Fach Anästhesiologie.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Guido Sauter am Institut für Pathologie am UKE und Herrn Prof. Dr. Christoph Wagener am Institut für klinische Chemie am UKE für die Kooperation mit unserer Forschungsgruppe und Unterstützung bei unserer experimentellen Arbeit. Herrn Kersten vom Institut für Medizinische Biometrie und Informatik am UKE danke ich für die statistische Beratung. Dem Team des Forschungslabors der Anästhesiologie am UKE und Frau Weber danke ich für die immer freundliche und engagierte Unterstützung unserer Versuchsreihe.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Mitdoktoranden Herrn Michael Ehrenfort für die Unterstützung über die gesamte Zeit dieser Studie. Das freundschaftliche Verhältnis schätze ich bis heute sehr.

Der größte Dank gilt allerdings meiner Familie und meiner Ehefrau Bahareh, ohne deren Unterstützung meine Dissertation nie zur Vollendung gekommen wäre.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name, Vorname: Holst, Stephan

Daten des Lebenslaufes aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14 Eigene Publikationen

Ehrenfort M, Holst S, Kubitz JC, Richter HP (2010): *Levosimendan kann zur Therapie des septischen Schocks eingesetzt werden*. Postervortrag DIVI Kongress, Hamburg.

Richter HP, Ehrenfort M, Holst S, Kubitz JC (2010): *Levosimendan provides better hemodynamics than dobutamine in experimental septic shock*. Electronic poster
ESCIM-Congress, Barcelona

15 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: