

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Van Aken –

Hämodynamische Effekte der thorakalen Epiduralanästhesie bei endotoxämischen Schafen mit hyperdynamer Zirkulation

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Pulina, Rafael

aus Allenstein/ Polen

2010

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

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

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Heiner Wolters

Tag der mündlichen Prüfung: 05.08.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Van Aken –
Referent: Prof. Dr. med. Martin Westphal
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Heiner Wolters

ZUSAMMENFASSUNG

Hämodynamische Effekte der thorakalen Epiduralanästhesie bei endotoxämischen Schafen mit hyperdynamer Zirkulation

Rafael Pulina

Die thorakale Epiduralanästhesie (TEA) wird zunehmend zur perioperativen Analgesie eingesetzt. Wenn TEA-behandelte Patienten nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen eine Sepsis oder ein schwerwiegendes Inflammationssyndrom (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) entwickeln, stellt sich die Frage nach der Sicherheit einer weiteren TEA-Behandlung, trotz der Vorteile einer verbesserten gastrointestinalen Durchblutung und Sauerstoffversorgung. Besonders zu beachten ist in diesem Zusammenhang die hämodynamische Instabilität, die durch die TEA-induzierte Vasodilatation theoretisch verursacht werden kann. Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Effekte einer TEA auf die systemische und pulmonale Hämodynamik bei endotoxämischen Schafen mit einer hyperdynamen Zirkulation zu evaluieren. Nach Messung der Ausgangswerte bei gesunden Schafen ($n = 14$), erhielten die Tiere 16 h lang eine kontinuierliche Infusion von Salmonella thyphosa-Endotoxin ($10 \cdot \text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Die überlebenden Tiere ($n = 12$) wurden nach dem Zufallsprinzip einer der zwei Versuchsgruppen zugeordnet. In der Therapiegruppe ($n = 6$) wurde eine kontinuierliche TEA mit $0,1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ Bupivacain 0,125 % initiiert und mit $0,1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ aufrechterhalten. Den Tieren der Kontrollgruppe ($n = 6$) wurde die entsprechende Menge isotonischer Natriumchlorid-Lösung mit der gleichen Rate epidural appliziert. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten, dass in beiden Gruppen der Herzindex in der Endotoxinämie anstieg und gleichzeitig der systemische Gefäßwiderstand übereinstimmend abfiel (beide $p < 0,05$). Die Funktion der epiduralen Blockade in der TEA-Gruppe wurde durch die andauernde Unterdrückung des Haut- (bzw. Pannikulus-) Reflexes bestätigt. Während der Beobachtungsphase von sechs Stunden wurden weder die systemische noch die pulmonale Zirkulation durch die TEA beeinflusst. Es sind nun weitere Untersuchungen notwendig, um das Sicherheitsprofil einer TEA bei SIRS und Sepsis detaillierter zu analysieren.

(Versuchstiergenehmigung - Aktenzeichen 50.0835.1.0 - G 58/2002)

Tag der mündlichen Prüfung: 05.08.2010

für meine Eltern

Hanna Theresa und Georg Pulina

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Geschichte der Sepsis.....	1
1.1.1	Von der Antike bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts.....	1
1.1.2	Der „Retter der Mütter“ oder „Wer heilt hat Recht“	3
1.1.3	Das „Contagium animatum“ nimmt Gestalt an	5
1.1.4	Die Entdeckung der Antibiotika – Erfolge und Rückschläge.....	7
1.2	Definition der Sepsis.....	8
1.2.1	Physiologie und Pathophysiologie der Inflammationsreaktion.....	15
1.2.2	Inflammationsreaktion und Zytokinnetzwerk	17
1.2.3	SIRS, CARS und MARS	19
1.3	Therapie der Sepsis.....	21
2	Die thorakale Epiduralanästhesie (TEA)	24
3	Material und Methodik	26
3.1	Versuchsgenehmigung	26
3.2	Versuchstiere.....	26
3.3	Instrumentierung.....	27
3.3.1	Einführen des Pulmonalarterien-Katheters	27
3.3.2	Kanülierung der Arteria femoralis.....	28
3.3.3	Anlage der Temperatursonde	29
3.3.4	Anlage des Epiduralkatheters	29
3.4	Perioperatives Management	30
3.5	Versuchsprotokoll	31
4	Statistik	32
5	Ergebnisse	33
5.1	Überlebensrate	33
5.2	Flüssigkeitsausgleich	33
5.3	Positionierung und Funktion der TEA.....	33
5.4	Hämodynamische Effekte und Gasaustausch.....	34
5.5	Abbildungen und Tabellen	35
6	Diskussion	43
6.1	Hauptergebnisse der Studie	43
6.2	Limitierung der Studie	45
6.3	Schlussfolgerung	45
6.4	Das Schaf als Großtiermodell für die hyperdynamie Endotoxinämie.....	46
7	Zusammenfassung	47
8	Literaturverzeichnis	49
9	Abkürzungsverzeichnis	57
10	Publikation	59
11	Danksagung	60
12	Lebenslauf	61

1 Einleitung

1.1 Die Geschichte der Sepsis

1.1.1 Von der Antike bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts

Die Geschichte der Sepsis beginnt vor dem Beginn unserer Geschichtsschreibung, genau genommen noch vor der Evolution des Menschen. Die ersten historischen Belege über die Sepsis stammen aus dem „Corpus Hippocraticum“, einer Sammlung medizinischer Texte, die ab dem 5. Jahrhundert v. Chr. entstanden sind und in Teilen von Hippokrates von Kós (ca. 460 - 370 v. Chr.) geschrieben wurden. In ihnen wird der Begriff Seps (gr. σηπω für Fäulnis, Gärung) zum ersten Mal genannt, so dass Hippokrates als Urheber des Begriffes Sepsis gilt. Als Ursache für den Eiter sah Hippokrates ein Faulen des Blutes (50). Sowohl Hippokrates als auch dem römischen Arzt Aulus Cornelius Celsus (etwa 25 v. Chr. - 50 n. Chr.) war bereits bekannt, dass die unzureichende Reinigung von Wunden zur Eiterbildung führt und Entzündungen verursachen kann (19). Im Mittelalter verhinderte der Klerus Fortschritte in der Medizin. Sektionen waren verboten, und Krankheiten wurden als gottgegeben hingenommen (24). Der feste Glaube an die Gültigkeit der von Galen (Galenos von Pergamo, lat. Claudius Galenus; ca. 129 - 216 n. Chr.) verfassten und zum Teil auf antiken Vorstellungen beruhenden medizinischen Erkenntnisse kam hinzu. Dies führte dazu, dass es bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts keine wesentlichen Fortschritte in der Medizin und mithin auch nicht in der Kenntnis der septischen Prozesse gab. Bezüglich der Sepsis sind aus dieser Zeit lediglich Ibn Sina (Abu Ali al-Husain ibn Sina-e Balkhi, latinisiert Avicenna; 980 - 1037), der einen Zusammenhang zwischen Fieber und Sepsis herstellte, sowie Herrmann Boerhaave (1668 - 1738), der vermutete, dass die Sepsis durch eine schädliche Substanz aus der Luft verursacht würde, zu erwähnen (32). Justus von Liebig (1803 - 1873) ging zu Beginn des 19. Jahrhunderts davon aus, dass der Sauerstoff die von Boerhaave geforderte Sepsis-erregende Substanz sei. Parallel dazu verliefen jedoch Entwicklungen, deren Zusammenhang zur Sepsis

zum damaligen Zeitpunkt noch nicht erkennbar waren, die jedoch die Grundlage für spätere Erkenntnisse legten.

So kam Girolamo (Hieronymus) Fracastoro (1478 - 1553) bereits 1546 zu der Hypothese, dass Krankheiten durch belebte Erreger (Kontagien) verursacht werden, die immer wieder nur die gleiche Krankheit erzeugen (31). Seine Theorie fand jedoch keine Beachtung, nicht zuletzt, weil die von ihm geforderten Kontagien nicht nachzuweisen waren. Erst im 17. Jahrhundert gelang es Antoni van Leeuwenhoek (1632 - 1723) Bakterien mit seinen selbst gebauten Mikroskopen zu beobachten. Während ihm – im Gegensatz zu Fracastoro – die technischen Möglichkeiten zur Verfügung standen, Bakterien zu beobachten, fehlten ihm jedoch die medizinischen Kenntnisse, um einen Zusammenhang zwischen seinen Beobachtungen und den Infektionskrankheiten herzustellen. Obwohl am Ende des 17. und zu Beginn des 18. Jahrhunderts die Vorstellung eines „Contagium animatum“, also eines lebenden Krankheitsüberträgers durchaus geläufig war, gelang es zu dieser Zeit nicht, die Beobachtungen Leeuwenhoeks mit den Theorien Fracastoros in Zusammenhang zu bringen. Marcus Antonius von Plenciz (1705 - 1786) forderte in seinen „Opera medico-physica“ ein „principum quoddam seminale verminosum“, ein krankheits-erregendes Agens, das immer wieder nur die gleiche Krankheit hervorruft. Obwohl von Plenciz als Mikroskopiker gilt und ihm die Arbeiten Leeuwenhoeks bekannt sind, führen auch seine Erkenntnisse nicht zu einem Durchbruch in der Medizin (31).

1.1.2 Der „Retter der Mütter“ oder „Wer heilt hat Recht“

Im 19. Jahrhundert löste man sich von dem bis dahin geltenden dogmatischen Glauben an die Allgemeingültigkeit der Erkenntnisse der antiken Wissenschaftler (beziehungsweise Galens) und begann wieder empirisch zu arbeiten. Dem ungarisch-österreichischen Arzt Ignaz Philipp Semmelweis (1818 - 1865) gelang so ein Durchbruch bei der Bekämpfung der Sepsis. Während seiner Arbeit als Assistenzarzt in der Wiener Klinik für Geburtshilfe fiel ihm die Diskrepanz zwischen den Sterberaten der zwei dort vorhandenen Abteilungen für Geburtshilfe auf. Sie war in seiner Abteilung, in der im Gegensatz zu der anderen Sektionen von an Puerpuralsepsis verstorbenen Patientinnen vorgenommen wurden, mit 11,4 % (1846) deutlich höher als in der benachbarten Abteilung (2,7 %), in der keine Sektionen durchgeführt wurden (53, 54). Nachdem sein Kollege Jakob Kolletschka (1803 - 1847) nach einer Verletzung, die er sich während einer Sektion zugezogen hatte, verstarb und die gleichen Symptome aufwies wie die an Puerpuralsepsis erkrankten Patientinnen, erkannte Semmelweis den Zusammenhang zwischen den Sektionen und dem Auftreten der Sepsis (25). Zu diesem Zeitpunkt wurde ihm klar, dass die Sepsis durch ein Agens übertragen wird, das er selbst und seine Kollegen mit ihren eigenen Händen von einer Patientin auf die andere übertragen. Durch die von ihm eingeführte (vorher als nicht notwendig erachtete und daher unübliche) Händedesinfektion konnte er die Kindbettsterblichkeit auf seiner Station massiv senken (25, 32). So betrug die Letalität vor der Einführung der Händedesinfektion (1846) 11,4 %, im Jahr der Einführung dieser Praxis (1847) 5 % und im darauffolgenden Jahr, in dem sie das ganze Jahr hindurch praktiziert wurde, nur noch 1,3 % (53). Trotz seiner offensichtlichen Erfolge blieben die meisten seiner Kollegen skeptisch und unterließen auch weiterhin eine effektive Händedesinfektion vor der Untersuchung von Patienten. Erst die Erfolge des englischen Arztes Joseph Lister (1827 - 1896) führten zur allgemeinen Anerkennung aseptischer Verfahren. Ihm gelang es 1865 durch Behandlung offener Wunden mit Karbolsäure-getränkten Verbänden, die Letalität seiner Patienten von fast 46% auf 15% zu senken. Im Gegensatz zu Semmelweis waren ihm die Arbeiten Pasteurs (s.u.) bekannt und bildeten die theoretische Grundlage für seine

Versuche mit Karbolsäure (25). Weitere Verbesserungen bei der Bekämpfung von Wundinfektionen wurden unter anderem durch die Sterilisation der Instrumente (Curt Schimmelbusch, 1860 - 1895 und Ernst von Bergmann, 1836 - 1907), die Einführung von Gummihandschuhen durch William Stewart Halsted (1852 - 1922) und Gesichtsmasken durch Johannes von Mikulicz-Radecki (1865 - 1905) erzielt (25). Die Einführung der Gummihandschuhe diente ursprünglich dem Schutz der Hände vor der Karbolsäure, führte aber auch zu einem Rückgang der Eiterbildung geschlossener Wunden von $> 9\%$ auf unter $0,5\%$ (4). Die Bedeutung der Semmelweis'schen Schlussfolgerung mag heute trivial erscheinen; bedenkt man jedoch, dass es zu jener Zeit weder eine etablierte Epidemiologie, noch eine allgemein verbreitete Ahnung von der Existenz von Bakterien gab, und zudem Standesdünkel die Vorstellung einer Krankheitsübertragung durch den Arzt als unmöglich erscheinen ließen, wird die Bedeutung seiner Schlussfolgerungen deutlich.

1.1.3 Das „Contagium animatum“ nimmt Gestalt an

Zu Zeiten von Semmelweis ging man noch davon aus, dass die Sepsis durch ein putrides Gift übertragen wird (34). Einen lebenden Organismus, also ein „Contagium animatum“ schloss man als Ursache jedoch aus, obwohl Alfred Donné (1801 - 1878) bereits 1837 beobachtet hatte, dass sich in Eiter immer Vibrionen befinden (31) und Ernst Ziegler (1849 - 1905) bereits 1885 auf einen bakteriellen Ursprung der Sepsis hingewiesen hatte (32). Die Entwicklung der Mikrobiologie, ausgehend von der Entwicklung der Mikroskopie, beantwortete schließlich die Frage nach der Ursache der Infektionskrankheiten. Nach der Widerlegung der Urzeugung (auch Spontanzeugung) durch Louis Pasteur (1822 - 1895) waren es vor allem die Arbeiten Robert Kochs (1843 - 1910), durch die der entscheidende Schritt zur Aufklärung der Ursachen vieler Krankheiten gelang. Sie beruhen zum Teil auf den Erkenntnissen seines Lehrers Jacob Henle (1809 - 1885), der bereits vermutete, dass jede Infektionskrankheit durch eine „infizierende Materie“ hervorgerufen wird, die „für jede spezifische Krankheit immer dieselbe ist“ (31). Ein Nachweis dafür gelang jedoch erst seinem Schüler.

Die Kochschen beziehungsweise Koch-Henleschen Postulate wurden von Koch entwickelt, jedoch erst von seinem Schüler Friedrich Loeffler (1852 - 1915) als solche zusammengefasst. Sie gaben und geben den Medizinern die Voraussetzung, bakteriell hervorgerufene Infektionskrankheiten als solche zu erkennen. Erinnert sei in diesem Zusammenhang auch an Edwin Klebs (1834 - 1913), der noch vor Koch auf einer Tagung 1877 in München Forderungen zum Nachweis einer Infektionskrankheit aufgestellt hat, die den Kochschen Postulaten inhaltlich entsprechen (31). Die zunehmenden Erkenntnisse der Bakteriologie ermöglichten es von nun an, den Kampf gegen die Sepsis zielgerichteter zu führen, als es Schottmüller und seine Zeitgenossen vermochten. Hugo Schottmüller (1867 - 1936), von dem eine der ersten Sepsis-Definitionen stammt (s.u.), erkannte die Notwendigkeit einer Bekämpfung der Bakterientoxine bei der Behandlung der Sepsis, sah gleichzeitig aber auch die Unmöglichkeit dieses Vorhabens zu seiner Zeit: „Also, die Keime im Blut brauchen wir nicht zu bekämpfen, die Bakteriengifte im Blut können wir nicht

‚neutralisieren‘ aus Mangel an geeigneten Mitteln, daher muss vor allen Dingen die Quelle der Krankheitskeime verstopft, der Herd der Sepsis angegriffen und beseitigt werden.“ Er bewertete umfassend die damaligen Behandlungsmöglichkeiten und kam bezüglich der Anwendung medikamentöser Therapien zu einem deprimierenden Ergebnis: „So ist das Resultat meiner bisherigen Ausführungen Resignation“ (51).

1.1.4 Die Entdeckung der Antibiotika – Erfolge und Rückschläge

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming (1881 - 1955) im Jahre 1928 konnten die Sepsiserreger endlich bekämpft werden. Der Erfolg war so durchschlagend, dass das Penicillin bedenkenlos und großflächig verabreicht wurde. Das damals zur Behandlung bakterieller Erkrankungen eingesetzte, von Gerhard Domagk (1895 - 1964) entwickelte Protonsil, ein Sulfonamid, wurde schnell vom Penicillin verdrängt (43). Da die Bekämpfung bakterieller Erkrankungen nur noch durch die Menge des verfügbaren Penicillins begrenzt zu sein schien, überstieg die Nachfrage schnell das Angebot. Dies führte am Ende des 2. Weltkrieges zu einem schwunghaften Schwarzhandel mit diesem Medikament, der seinen literarischen Niederschlag in Graham Greens Roman „Der dritte Mann“ fand (27). In den 1960er Jahren wurden weitere Antibiotika wie Aminopenicilline und Cephalosporine entwickelt und ebenso großzügig eingesetzt. Der so verstärkte Selektionsdruck auf die Erreger führte zur Evolution antibiotikaresistenter Stämme, die sich durch mangelhafte Hygiene in den damals vielerorts neugegründeten Intensivstationen rasch ausbreiten konnten. So kam es in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zu einer erhöhten Inzidenz von Sepsisfällen durch nosokomiale Erreger (32). Dieser Wettlauf zwischen der Entwicklung neuer, wirksamer Antibiotika und der Resistenzbildung durch die Bakterien dauert bis heute an.

Durch Verbesserungen der intensivmedizinischen Überwachung und der mikrobiologischen Diagnostik wurden in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts die Zusammenhänge zwischen der Sepsis und der Hämodynamik aufgeklärt und ermöglichen im Zusammenspiel mit einer genaueren Definition eine frühzeitige Diagnose (17, 66).

1.2 Definition der Sepsis

Für die Kommunikation zwischen klinisch tätigen Ärzten und forschenden Wissenschaftlern, aber auch für die genaue Diagnostik, sowie die rasche und zielführende Therapie ist eine genaue Definition der zugrunde liegenden Krankheit unerlässlich. „Die Diskussion um die Definition der Sepsis ist keine akademische ‚Wortklauberei‘; eine Einigung ist sowohl für die Zuordnung von Studienpatienten als auch für den klinischen Alltag von großer Wichtigkeit“ (32). Im Falle der Sepsis spiegelt die Entwicklung ihrer Definition neben den steigenden Ansprüchen bezüglich der soeben genannten Anforderungen auch die Fortschritte im Wissen über ihre Ursachen und Mechanismen wider. 1885 definierte Ziegler die Sepsis als „eine Vergiftung des Organismus durch Toxine, Toxalbumine, Fermente und andere Produkte bakterieller Zersetzung, also eine septische Intoxikation“ (67). Während bei Ziegler zwar bereits ein Hinweis auf bakterielle Ursachen vorlag, verband Lenhartz den Begriff der Sepsis 1906 explizit mit bakteriellen Infektionen (32). Die Eingrenzung Lenhartz' auf bakterielle Erreger im Gegensatz zu Ziegler, der auch Toxine als Ursache für die Sepsis zuließ, nahm die heute gültige Unterscheidung zwischen SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und Sepsis vorweg. Die Grundlage der folgenden, auch heute noch gültigen Definitionen für die Sepsis legte Hugo Schottmüller. Er stellte 1914 fest: „Wir pflegen dann von einer Sepsis zu sprechen, wenn die Krankheitserreger eine Allgemeininfektion des Organismus herbeigeführt haben“ und diskutierte die speziellen Charakteristika der Sepsis. Er resümierte: „Wir definieren schließlich: Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (51). Diese Definition wurde im Verlauf durch andere Autoren zwar modifiziert, aber nicht grundlegend geändert. Durch die Arbeiten von Roger C. Bone wurde die Sepsis-Definition präzisiert. Er führte den Begriff des Sepsis-Syndroms ein, das er als systemische Antwort auf eine Infektion, verbunden mit Tachykardie, Hyper- oder Hypothermie, Tachypnoe sowie einer Organmangel-

durchblutung oder einer Organdysfunktion definierte (8, 10). Die von seiner Arbeitsgruppe 1989 ermittelte Letalitätsrate betrug 25,6 %. In einer vergleichbaren Studie betrug die Letalität hingegen 75 % (60). Insgesamt schwankten die Angaben zur Letalität der Sepsis (unter Einbeziehung des zu dieser Zeit nur unzureichend abgegrenzten septischen Schocks) in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zwischen 10 % (20) und 90 % (41). Bone sah die Ursache für die signifikanten Unterschiede in der unzureichenden Definition der Sepsis und veröffentlichte 1991 einen umfassenden Vorschlag zur Definition der Sepsis und zur Differenzierung der Sepsis-assoziierten Krankheitsbilder (7). Bone definierte die Bakteriämie als das Vorhandensein von keimfähigen Bakterien im Blut des Patienten, so dass eine positive Blutkultur ein diagnostisches Kriterium darstellte. Als Sepsis wurde eine systemische Reaktion auf eine Infektion definiert, die sich durch Tachypnoe, Tachykardie und Hypo- oder Hyperthermie manifestierte. Das Sepsis-Syndrom wurde als eine Sepsis mit Störungen der Organperfusion beschrieben. Der septische Schock beinhaltete alle Kennzeichen des Sepsis-Syndroms, wurde aber ergänzend durch das Auftreten einer arteriellen Hypotonie, die medikamentös oder durch Volumensubstitution beeinflussbar war, charakterisiert. Ein refraktärer septischer Schock lag dann vor, wenn die arterielle Hypotonie bei einem Sepsis-Syndrom länger als 1 h andauerte und weder medikamentös, noch durch Volumensubstitution zu behandeln war. Weiterhin forderte Bone den Begriff Septikämie aufgrund seiner unscharfen Definition nicht mehr zu verwenden (7). Bone selbst verstand seine Definitionen als Vorschläge, die durch spätere Untersuchungen weiter spezifiziert werden müssten. Zu beachten war, dass Bones Definitionen Sepsis-ähnliche Syndrome ohne infektiöse Ursachen nicht berücksichtigten. Sie unterschieden vielmehr verschiedene Schweregrade beziehungsweise Stadien der Sepsis. Der vorläufige Durchbruch in der Geschichte der Sepsis – Definition gelang 1991, als im Rahmen der sogenannten Konsensus-Konferenz das American College of Chest Physicians (ACCP) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) Kriterien zur Definition der Sepsis und der ihr assoziierten Erkrankungen festlegten und diese im darauf folgenden Jahr veröffentlicht wurden (9, 38). Durch den neu eingeführten Begriff des „Systemic Inflammatory

Response Syndrome“ (SIRS) wurden hier auch Sepsis-assoziierte Erkrankungen berücksichtigt, die sich nicht auf bakterielle Infektionen zurückführen ließen (Abb. 1).

Die Begriffe wurden 1992 wie folgt definiert:

Eine **Infektion** ist ein mikrobielles Phänomen, das durch eine Entzündungsreaktion charakterisiert ist, die durch die Anwesenheit von Mikroorganismen oder deren Invasion sonst steriler Gewebe ausgelöst wird.

Eine **Bakteriämie** bezeichnet die Anwesenheit lebensfähiger Bakterien im Blut.

Der Begriff **SIRS** ist eine systemische Reaktion auf eine Vielzahl von möglichen Ursachen. Neben einem infektiösen Ursprung, kommen als nichtinfektiöse Ursachen für ein SIRS beispielsweise nekrotisierende Pankreatitiden, schwere Traumen oder ausgedehnte Verbrennungen in Betracht. Klinische Kriterien, von denen mindestens zwei zutreffen müssen, sind das Auftreten von Hypo- oder Hyperthermie (Körperkerntemperatur $< 36\text{ °C}$ oder $> 38\text{ °C}$), eine Herzfrequenz $> 90\text{ Schläge} \cdot \text{min}^{-1}$, eine Tachypnoe ($> 20\text{ Atemzüge} \cdot \text{min}^{-1}$ oder ein $\text{PaCO}_2 < 4,3\text{ kPa}$), die Leukozytenzahl $< 4000\text{ Zellen} \cdot \text{mm}^{-3}$ oder $> 12.000\text{ Zellen} \cdot \text{mm}^{-3}$ bzw. mehr als 10 % unreife Granulozyten im peripheren Blut.

Die **Sepsis** wird als systemische Reaktion auf eine Infektion, also ein durch Mikroorganismen ausgelöstes SIRS definiert. Abgesehen vom zusätzlichen Erregernachweis oder einem dringenden klinischen Verdacht, entsprechen die diagnostischen Kennzeichen den oben genannten Kriterien.

Die **schwere Sepsis** ist definiert als Sepsis, die mit Organdysfunktionen, Hypoperfusion (Laktazidose, Oligurie, Veränderung der Bewusstseinslage) oder Sepsis-induzierter arterieller Hypotension einhergeht.

Ein **septischer Schock** ist gekennzeichnet durch die Symptome der schweren Sepsis und eine nicht durch Volumensubstitution (jedoch medikamentös) beeinflussbare arterielle Hypotension. Die arterielle Hypotension liegt bei einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg oder einer Reduktion des Drucks um > 40 mmHg vom Ausgangswert vor, wenn andere Ursachen ausgeschlossen werden können.

Das **MODS** (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) wurde definiert als veränderte Organfunktionen, durch welche die innere Homöostase nicht ohne Intervention aufrechterhalten werden kann.

Die Begriffe Septikämie und Sepsis-Syndrom wurden ersatzlos gestrichen.

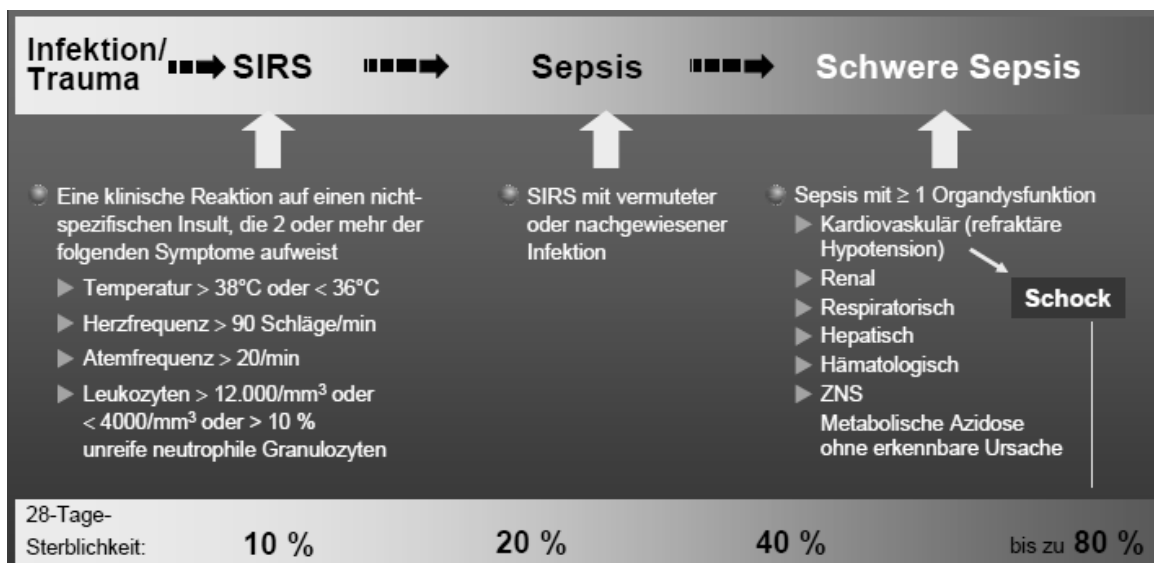


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Infektion/ Trauma, SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis bezüglich der Sterblichkeit (modifiziert nach (9))

Obwohl sich die Definitionen der Konsensus-Konferenz weitgehend durchgesetzt haben, gab und gibt es Kritik an ihnen, sowohl von Klinikern, als auch von forschenden Wissenschaftlern (16, 37, 62). Eine umfangreiche Rezension der Definitionen speziell für den deutschen Sprachraum, in dem die Sepsis-Definition der Konsensus-Konferenz „einer Inflation des Sepsisbegriffs“ gleicht (52), diskutierten Kreymann und Wolf (32). Problematisch waren auch die Abweichungen zu den in der ICD-10-benutzten Definitionen (2, 47). In der klinischen Praxis wurde in einigen europäischen Ländern von einer Sepsis gesprochen, wenn zusätzlich zu den Kriterien der Konsensus-Konferenz mindestens eine vom Infektionsort unabhängige Organdysfunktion oder Minderperfusion nachweisbar war (45). Diese Kritik war der Anlass für eine zweite Konsensus-Konferenz im Jahr 2001, an der neben Vertretern der ACCP und SCCM auch Wissenschaftler der American Thoracic Society (ATS), der Surgical Infection Society (SIS) und der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) teilnahmen. Die Ergebnisse dieser Konferenz wurden 2003 veröffentlicht (36) und lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Definitionen für **Sepsis**, **schwere Sepsis** und **septischen Schock** hatten sich bewährt und blieben unverändert, erlaubten jedoch keine präzise Stadieneinteilung und keine Prognose des Krankheitsverlaufs. Während die Definition des **SIRS** unverändert blieb, mussten die diagnostischen Kriterien durch weitere Untersuchungen präzisiert werden. Auch bei der **Sepsis** erschien eine Erweiterung der diagnostischen Kriterien sinnvoll, wobei zu beachten war, dass diese erweiterten Kriterien nicht Sepsis-spezifisch waren. Sie erschienen vielmehr als eine Hilfe für den behandelnden Arzt und sollten nur dann in die Diagnose Sepsis einbezogen werden, wenn andere, einfach zu erklärende Ursachen, auszuschließen waren (Tabelle 1).

Erweiterte diagnostische Sepsis-Kriterien :	
allgemeine Parameter	Hyperthermie (Körperkerntemperatur > 38,3 °C)
	Hypothermie (Körperkerntemperatur < 36 °C)
	Herzfrequenz > 90 Schläge · min ⁻¹
	Tachypnoe: > 30 Atemzüge · min ⁻¹
	Veränderter mentaler Status
	Signifikante Ödeme oder positiver Flüssigkeitshaushalt (> 20 ml · kg ⁻¹ über 24 h)
	Hyperglykämie (Plasma-Glucose > 110 mg · dl ⁻¹ oder 7,7 mM · l ⁻¹ bei nicht-diabetischen Patienten)
Entzündungsparameter	Leukozytose (> 12.000 Zellen · μl ⁻¹)
	Leukopenie (< 4.000 Zellen · μl ⁻¹)
	Linksverschiebung (> 10 % unreife Granulozyten)
	C-reaktives Protein im Plasma > 2 SD über dem Normalwert
	Procalcitonin im Plasma > 2 SD über dem Normalwert
Hämodynamische Parameter	Arterielle Hypotension
	zentralvenöse Sauerstoffsättigung > 70 %
	Herzindex > 3,5 l · min ⁻¹ · m ⁻²
Organdysfunktions-Parameter	Arterielle Hypoxemie (PaO ₂ /FiO ₂ <300)
	Akute Oligurie (Urinausscheidung < 500 ml in 24 h)
	Kreatinin-Erhöhung ≥ 0,5 mg · dl ⁻¹
	Koagulationsstörungen
	Ileus (fehlende Darmgeräusche)
	Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000 Zellen · μl ⁻¹)
	Hyperbilirubinämie (> 4 mg · dl ⁻¹ oder > 70 mmol · l ⁻¹)
Gewebsperfusions-Parameter	Laktatämie (> 3 mM · l ⁻¹)
	Verminderte Kapillarfüllung oder marmorierte Haut

Tabelle 1: Erweiterte diagnostische Sepsis-Kriterien nach (36)

Ein weiteres Ergebnis dieser zweiten Konsensus-Konferenz ist die Entwicklung eines Staging-Modells namens **PIRO**, ähnlich dem TNM-System zur Klassifizierung maligner Tumoren, mit dessen Hilfe in Zukunft eine sinnvolle Stadieneinteilung der Sepsis ermöglicht werden soll. Der Name leitet sich von den maßgeblichen Kriterien ab: **P**rädisposition, Art und Ausdehnung des primären **I**nsults sowie der Wirtsreaktion (Host **R**esponse) und schließlich der Ausprägung der **O**rgandysfunktionen. Das PIRO-Modell ist ein hypothetisches Konstrukt, das als Vorlage für zukünftige Forschungen dienen soll, um letztlich ein belastbares Staging-System für die Sepsis darzustellen (36). Der Vorteil eines solchen Systems läge darin, dass mit seiner Hilfe die durch die Infektion verursachte Morbidität von der durch die Wirtsreaktion verursachte differenziert werden könnte (26).

1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie der Inflammationsreaktion

Eine Entzündungsreaktion ist ein wesentlicher Schutzmechanismus des Organismus und gleichzeitig die Grundlage eines anschließenden Heilungsprozesses. Ausgangspunkt der Inflammationsreaktion ist nach derzeitigem Kenntnisstand eine Aktivierung des unspezifischen Immunsystems durch Toxine pathologischer Keime, die nach Überwindung lokaler Gewebebarrieren in die Blutbahn gelangen. Durch die Lyse z.B. gramnegativer Bakterien durch immunkompetente Zellen oder durch bakterizide Antibiotika wird Lipopolysaccharid (LPS) als Endotoxin aus der Zellwand freigesetzt. LPS wird an LPS-bindendes Protein (LBP), das in der Leber synthetisiert wird, gekoppelt und kann dann als LPS-LBP-Komplex mit dem CD14-Oberflächenrezeptor zirkulierender Monozyten oder gewebeständiger Makrophagen interagieren. Über einen ähnlichen Mechanismus - Bindung von LPS-LBP-Komplex an lösliche CD14-Rezeptoren - können auch andere Zellen, z.B. Endothelzellen, aktiviert werden, die diesen Oberflächenrezeptor selbst nicht exprimieren können.

Nach derzeitiger Datenlage ist davon auszugehen, dass nach der Bindung von LPS/LBP an den CD14-Rezeptor ein weiteres, transmembranöses Rezeptorprotein benötigt wird, das die intrazelluläre Signaltransduktion initiiert. Dieses Protein wird - aufgrund der Homologie mit dem Drosophila-Protein Toll - als „Toll-like“-Rezeptor 4 (TLR4) bezeichnet. Insgesamt sind bei Säugetieren derzeit 10 TLR bekannt; TLR4 für gramnegatives Endotoxin, TLR2 für verschiedene grampositive Zellwandbestandteile wie Peptidoglycan oder Lipoteichonsäure und TLR9 für bakterielle DNA. Die Liganden der anderen TLR werden derzeit intensiv erforscht (65).

Somit kommt es schließlich - initiiert durch eine Kopplung von LPS-LBP an den CD14-Rezeptor und an TLR4 - zur vermehrten Expression von Zytokinen, z.B. von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) oder verschiedenen Interleukinen (IL), die dann entweder in der Zelle verbleiben oder aber von der Zelle abgegeben werden (Abb. 2).

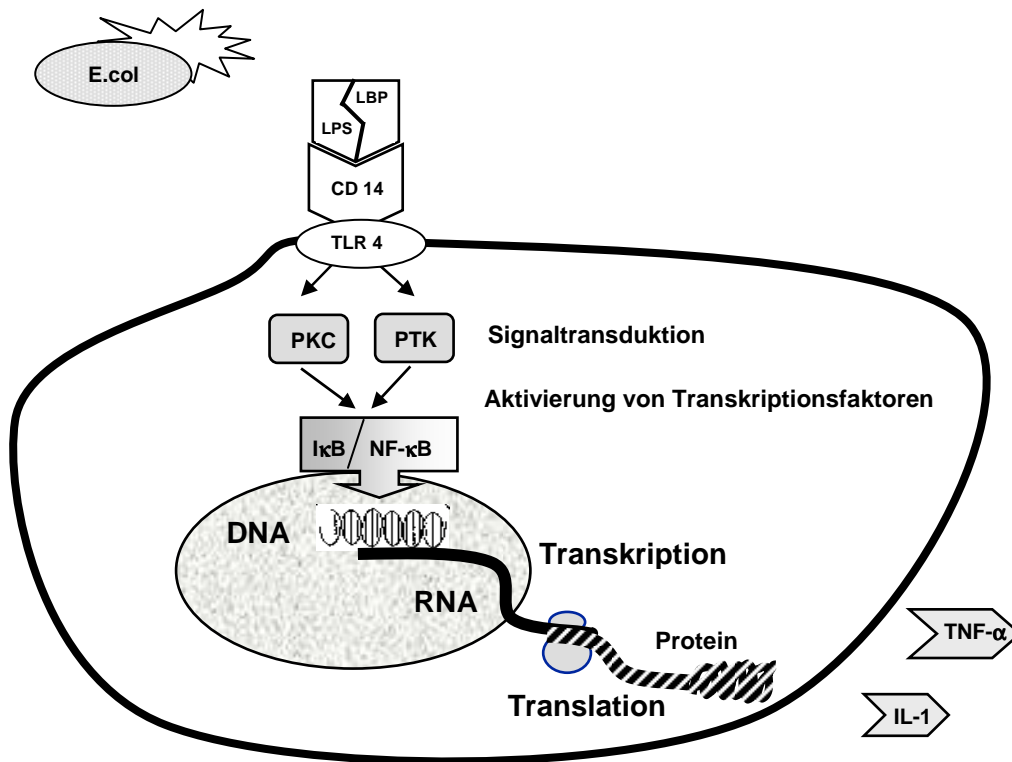


Abb. 2: Kaskade der Signaltransduktion (65)

Legende: **E. coli**: Escherichia coli, **LPS**: Lipopolysaccharid, **LBP**: Lipopolysaccharid bindendes Protein, **CD 14**: CD14-Rezeptor (Cluster of differentiation), **TLR 4**: toll-like Rezeptor 4, **PKC**: Proteinkinase C, **PTK**: Protein Tyrosin Kinase, **IκB**: Inhibitorprotein von nuclear factor `kappa-light-chain-enhancer` of activated B-cells, **NF-κB**: nuclear factor `kappa-light-chain-enhancer` of activated B-cells, **TNF- α** : Tumornekrosefaktor-alpha, **IL-1**: Interleukin-1

1.2.2 Inflammationsreaktion und Zytokinnetzwerk

Im Rahmen der Inflammationsreaktion, z.B. nach Infektion oder Trauma, übernehmen Zytokine eine Schlüsselrolle bei der Regulation zellulärer und humoraler Immunreaktionen. Zytokine sind Polypeptide kleiner Molekülgröße, im Allgemeinen mit einem Molekulargewicht unter 50 kDa, die von unterschiedlichen Körperzellen freigesetzt werden können, u.a. von Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen und verschiedenen Organparenchymzellen. Die Wirkung der Zytokine auf die jeweilige Zielzelle erfolgt über spezifische Zytokinrezeptoren, wobei autokrine und parakrine Effekte, im Sinne einer Zell-Zell-Kommunikation, im Vordergrund stehen, jedoch auch endokrine Wirkungen auftreten können. Im Verlauf der Entzündungsantwort ist die frühe Phase der Hyperinflammation (= SIRS) v.a. durch die Freisetzung sog. proinflammatorischer Zytokine, wie z.B. TNF- α und IL-1 gekennzeichnet. Nach Aktivierung von Monozyten/Makrophagen werden TNF- α und IL-1 als sog. „proximale“ oder „Alarmzytokine“ ausgeschüttet und initiieren ihrerseits die Synthese weiterer „distaler“ Zytokine wie IL-6 und IL-8. Dabei haben TNF- α , IL-1 und IL-6 sowohl lokale als auch systemische Wirkungen, die darauf abzielen, den Inflammationsprozess zu begrenzen, ihn abzuwehren und die Wundheilung einzuleiten. Als Ergebnis lokaler Effekte kommt es zur Migration von Neutrophilen, Lymphozyten und Monozyten an den Entzündungsort. Diese Migration wird durch eine gesteigerte Endothelpermeabilität ermöglicht und durch Adhäsionsmoleküle und chemotaktische Zytokine (sog. „Chemokine“) wie z.B. IL-8 unterstützt. Diese lokalen Mechanismen werden von systemischen Effekten begleitet; hierzu zählen Fieber, Neutrophilie, Aktivierung der Nebennierenrinde sowie - vor allem durch IL-6 initiiert - eine Synthesesteigerung sog. Akutphase-Proteine durch die Leber. Parallel zu der Inflammationsreaktion wird gleichzeitig auch eine antiinflammatorische Gegenregulation eingeleitet. Hierbei werden antiinflammatorische Zytokine freigesetzt, z.B. IL-1 β , IL-4 und IL-10, die ihrerseits das frühe proinflammatorische Signal der Monozyten/Makrophagen beenden und den Organismus vor den deletären Folgen einer überschießenden Inflammationsantwort schützen sollen. Letztlich wird die individuelle Immun-

antwort durch die komplexe Interaktion z.T. synergistisch, z.T. antagonistisch wirkender Abschnitte eines Zytokinnetzwerks moduliert, dessen einzelne Komponenten vielfältige und von Konzentration und Zielzelle abhängige Wirkungen entfalten können (65).

1.2.3 SIRS, CARS und MARS

Die frühe Phase der Entzündungsantwort verläuft als Hyperinflammation und ist v.a. durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine gekennzeichnet. Diese Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre gewonnenen Erkenntnisse führten dazu, dass die Hyperinflammation (= SIRS) initial als alleiniges pathophysiologisches Moment für die Entwicklung von Sepsis und Organdysfunktion betrachtet wurde: Sepsis, Schock und Multiorganversagen wurden isoliert als Folge einer überschießenden, letztlich unkontrollierten und dann letalen Entzündungsreaktion erklärt.

Mit der zunehmenden Beschreibung der antiinflammatorischen Zytokinantwort wurde Mitte der 90er Jahre offensichtlich, dass auch eine exzessive Gegenregulation mit überschießender Antiinflammation den Patienten vital bedrohen kann. Die möglichen Konsequenzen wurden als Immunparalyse bzw. Immunsuppression beschrieben und erklären auch die gesteigerte Infektanfälligkeit des schon an sich schwer erkrankten Organismus. Dieser Krankheitszustand wurde als „CARS“ (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*) bezeichnet und trägt durch Begünstigung sekundärer septischer Komplikationen ebenfalls zu der hohen Morbidität und Letalität intensivtherapiepflichtiger Patienten bei (Abb. 3). Schließlich können pro- und antiinflammatorische Prozesse parallel ablaufen oder sich abwechseln; für diesen Zustand wurde das Akronym „MARS“ (*mixed antagonistic response syndrome*) gewählt. Letztlich ist der Organismus also gleichermaßen durch überschießende Hyperinflammation (SIRS) und Antiinflammation (CARS) bedroht, was die Erfolglosigkeit vieler Therapieansätze erklärt, die versuchten, durch Blockade einzelner Zytokine die Letalität der Sepsis zu senken. Dies heißt aber auch, dass zukünftig nach weiteren Einflussfaktoren für die zugrunde liegenden Mechanismen der Zytokinantwort gesucht werden muss (65).

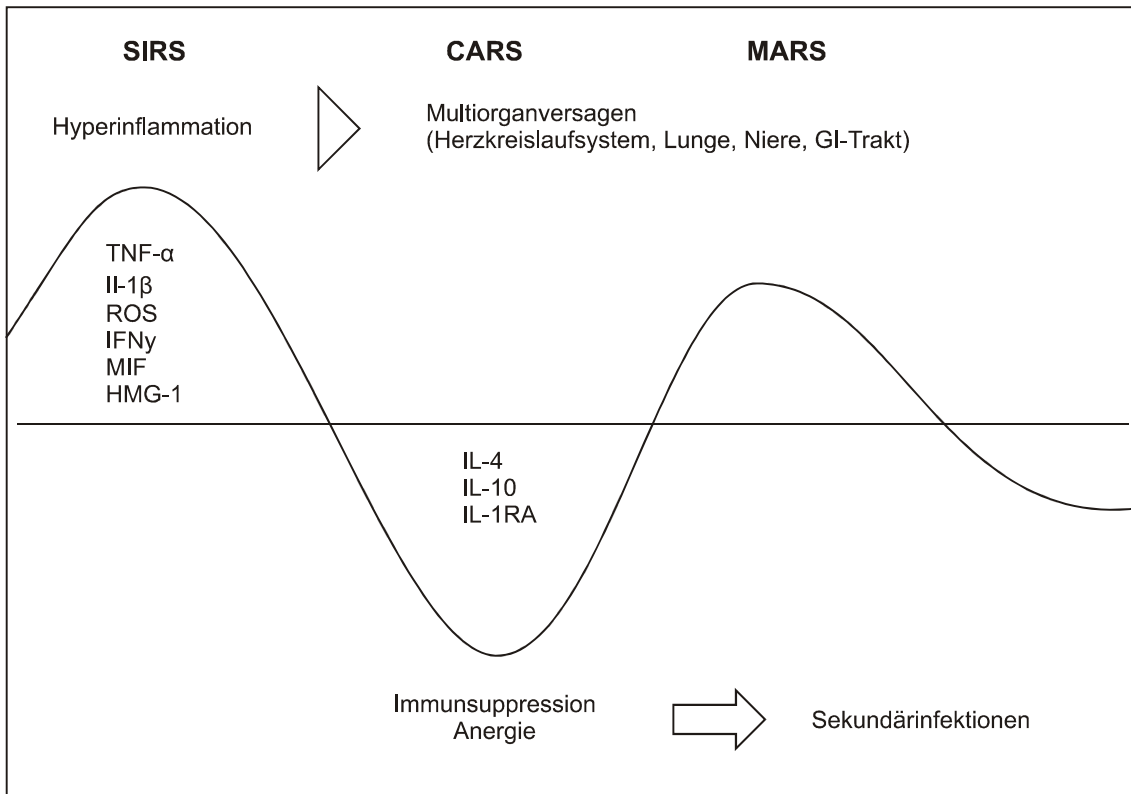


Abb. 3: Phasen der Sepsis, Abbildung modifiziert nach MA Weigand et al. (63)

Legende: **SIRS**: systemic inflammatory response syndrome, **CARS**: compensatory anti-inflammatory response syndrome, **MARS**: mixed antagonistic response syndrome, **TNF- α** : Tumornekrosefaktor-alpha, **IL-1 β** : Interleukin-1 β , **ROS**: reactive oxygen species, **IFN γ** : Interferon gamma, **MIF**: Makrophagenmigrationsinhibierender Faktor, **HMG-1**: high mobility group 1 Protein, **IL-4**: Interleukin-4, **IL-10**: Interleukin-10, **IL-1RA**: Interleukin-1 receptor antagonist

1.3 Therapie der Sepsis

Der therapeutische Ansatz bei der Sepsis und dem septischen Schock umfasst spezielle und allgemeine Therapiemaßnahmen. In Bezug auf die speziellen therapeutischen Maßnahmen unterscheidet man die kausale, supportive und adjuvante Therapie. Aus klinischer Erfahrung und vielen Studien geht hervor, dass das Zeitregime hinsichtlich einer frühzeitigen therapeutischen Intervention für einen Behandlungserfolg von entscheidender Bedeutung ist.

Die zeitnahe kausale und supportive Therapie ist essentielle Voraussetzung der Sepsisbehandlung. Die kausale Therapie beinhaltet, bei bekanntem Fokus, eine chirurgische Intervention zur Sanierung des entsprechenden Herdes. Unmittelbar nach der Abnahme von Blutkulturen sollte mit einer frühzeitigen, kalkulierten Breitspektrum-Antibiotikabehandlung begonnen werden.

Zu den wichtigsten supportiven Therapiemaßnahmen zählt die kreislaufunterstützende Therapie, der Einsatz von Volumenersatzmitteln, ein entsprechendes Monitoring zur Überwachung hämodynamischer Parameter, die Transfusions-therapie und die invasive Beatmung zur Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung (44).

Zur Volumentherapie wurde in der Studie von Rivers die Bedeutung der schnellen und an definierten Zielparametern orientierte hämodynamische Stabilisierung bewiesen. Die VISEP-Studie zeigte keine Vorteile eines Volumenersatzkonzepts mit einer kolloidalen, im Vergleich zu einem ausschließlich kristallinen Volumenkonzept bezüglich der Mortalität und Morbidität (44).

Nach aktueller Datenlage führt ein restriktives Transfusionsverhalten von Erythrozytenkonzentraten in der Sepsis bis zu einem Transfusionstrigger von 7,0 g/dl nicht zu einer Letalitätssteigerung. Dieses Ergebnis setzt eine normale Gewebepfusion ($ScvO_2 > 70\%$) voraus, ebenso einen Laktatspiegel von < 3 mmol/l, die Abwesenheit einer koronaren Herzerkrankung oder einer klinisch manifesten Blutung (44).

Auf Grund des in der Sepsis erhöhten Sauerstoffbedarfs im Gewebe und der ebenfalls erhöhten Kohlendioxidproduktion durch die generalisierte Entzündungsreaktion, sollte die Indikation zur invasiven Beatmung eher großzügig gestellt werden. Diesbezüglich sollte der Wert der pulsoximetrischen Sauerstoffsättigung über 90% sein. Manifestiert sich das sepsis-assoziierte Krankheitsbild ALI (acute lung injury) oder ein ARDS (acute respiratory distress syndrom), ist eine protektive Beatmung indiziert, um das bereits geschädigte Lungengewebe nicht durch aggressive Scherkräfte zu schädigen. Das Ziel der protektiven Beatmung ist daher die Wahl eines verminderten Zugvolumens von etwa 5 – 6 ml/kg bezogen auf das ideale Körpergewicht, um die oben erwähnten Scherkräfte zu vermeiden. Ein endexpiratorischer Anstieg des Kohlendioxids durch das niedrig gewählte Tidalvolumen und somit reduzierte Minutenvolumen kann bei Abwesenheit einer Hirnschädigung bis zu einem gewissen Grad toleriert werden, solange eine metabolische Kompensation der Azidose möglich ist (permissive Hyperkapnie) (44).

Obwohl sich hinsichtlich der adjuvanten Therapiemaßnahmen in der Sepsisbehandlung im Tierexperiment in vielen Fällen ein positiver Effekt im Sinne einer reduzierten Letalität zeigte, blieb der Erfolg in klinischen Studien aus. Lediglich für aktiviertes Protein C konnte in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Phase – III – Multicenter – Studie, dem „Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis“ – (PROWESS) – Trial ein positiver Effekt nachgewiesen werden (3).

Pathologie	Empfohlene therapeutische Intervention	Empfehlungsgrad	Monitoring
Mikrobielle (systemische) Infektion	Fokussanierung (chirurgisch)	B	Keimnachweis (Blutkulturen etc.), Infektiologisches Monitoring Blutbild, PCT, CRP, Temperatur
	Katheterentfernung	C-E	
	Frühzeitige antimikrobielle Therapie	B-E	
Herz-Kreislauf-Insuffizienz (initiale zielorientierte Therapie)	Volumentherapie	B	ZVD \geq 8 mm Hg
	Vasopressor Noradrenalin		MAP \geq 65 mm Hg
	Inotropika Dobutamin		ScvO ₂ > 70 %
	Transfusion (EK)		Lactat < 3 mmol/l
Herz-Kreislauf-Insuffizienz (Verlauf)	Volumentherapie	E	ZVD \geq 8 mm Hg
	Vasopressor Noradrenalin		MAP \geq 65 mm Hg
	Inotropika Dobutamin		ScvO ₂ > 70 %
	Transfusion (EK)		Lactat < 3 mmol/l erweitertes Monitoring ¹
Respiratorische Insuffizienz	Sauerstoff, protektive Beatmung (6 ml/kg KG; P ₀₂ < 30 mbar)	B	SaO ₂ , Blutgasanalyse Atemfrequenz, Tidalvolumen, Beatmungsdrucke
	PEEP	B	
	Täglicher Spontanatmungsversuch	A	
Akutes Nierenversagen	Nierenersatztherapie	C	Diurese, Kreatinin, Harnstoff
Nebenniereninsuffizienz	Hydrocortison 200-300 mg/24 h ²	E	
Inflammatorische Reaktion und Gerinnungsaktivierung	rh-APC ³	B	
Stoffwechsel	Insulintherapie	E	< 150 mgdl / < 8,3 mmol/l
Thromboseprophylaxe	Heparin, mechanische Verfahren	E	klinisch
Stressulcusprophylaxe	H ₂ -Blocker + enterale Ernährung	E	klinisch
Analgosedierung	Sedierungsprotokolle	E	klinisch z. B. Ramsey Score
	Sedierungspausen		

Legende:
¹ transpulmonale Indikator dilution, Echokardiographie.
² Rescueoption bei therapierefraktärem septischem Schock.
³ nur bei Patienten mit APACHE-II-Score > 24 oder 2 Organversagen.

Tab. 2: Übersicht der empfohlenen therapeutischen Interventionen bei schwerer Sepsis und septischem Schock (44)

2 Die thorakale Epiduralanästhesie (TEA)

Die thorakale Epiduralanästhesie (TEA) ist eine zunehmend angewandte Technik zur perioperativen Verbesserung der Analgesie in der Thorax- und Abdominalchirurgie. Bemerkenswert sind die Beschleunigung der postoperativen Rekonvaleszenz (13) und die Verbesserung von Morbidität und Letalität (48). Diese positiven Effekte werden durch Studien belegt, nach denen die TEA eine Erhöhung der gastrointestinalen und mukosalen Durchblutung (29, 56), verzögerte intestinale Azidose bei Hypoxie (1), erhöhte Sauerstoffversorgung der Gewebe (14) sowie eine Erhöhung des pH-Wertes bei Peritonitis (58) bewirkt. Die Ursache für diese positiven Effekte liegt in der Blockade der splanchnischen sympathischen Fasern, welche gleichzeitig mit der von den sensorischen Fasern erfolgt. Intensivmediziner und Anästhesiologen, die Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen versorgen, sind regelmäßig in die Behandlung von Patienten mit epiduraler Anästhesie oder Analgesie involviert. Weil Sepsis oder SIRS häufig nach umfangreichen chirurgischen Eingriffen auftreten, muss entschieden werden, ob die TEA gestoppt oder fortgeführt wird. Auf der einen Seite wäre es wünschenswert, die oben erwähnten Vorteile der TEA zu nutzen, auf der anderen Seite sind potenzielle Komplikationen zu befürchten. Neben einer denkbaren Bildung eines epiduralen Hämatoms oder der Ausbreitung von Bakterien in den Epiduralraum, ist vor allem eine weitere Verschlechterung der Hämodynamik aufgrund der vasodilatatorischen Eigenschaften der TEA möglich. Da sich Sepsis-induzierte Kreislaufänderungen zeitlich entwickeln, ist es von großer Wichtigkeit, die hämodynamischen Effekte der Sympathikusblockade während des Krankheitsverlaufs abschätzen zu können (55). In einem Modellversuch, in dem eine akute hypodynamische Zirkulation und damit verbunden ein vermindertes Herzzeitvolumen durch die Gabe hoher Endotoxin-Dosen hervorgerufen wurde, konnte gezeigt werden, dass eine TEA die Kreislauffunktionen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe stabilisiert (18). Der hyperdynamische Zustand der Sepsis ist hingegen durch ein hohes Herzzeitvolumen als Anpassung an eine periphere Vasodilatation gekennzeichnet. Jedoch sind die Effekte der TEA unter den

Bedingungen eines hyperdynamen vasodilatatorischen Endotoxinschocks noch immer unklar.

Die Hypothese der aktuellen Untersuchung war, dass eine TEA-assoziierte, segmentale Sympathikusblockade die Hämodynamik von Schafen mit hypotensiver-hyperdynamer Endotoxämie, nicht weiter beeinflusst. Die vorliegende Studie war daher als prospektives Laborexperiment geplant, um die kardiovaskulären und pulmonalen Effekte einer kontinuierlichen TEA in einem etablierten Großtiermodell zu evaluieren.

3 Material und Methodik

3.1 Versuchsgenehmigung

Die Genehmigung des Versuchsvorhabens erfolgte durch die Tierschutzkommission der Bezirksregierung Münster gemäß § 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes (Aktenzeichen 50.0835.1.0 - G 58/2002).

3.2 Versuchstiere

Die im Rahmen des Experimentes eingesetzten Versuchstiere waren 14 weibliche Schafe der Rasse "Schwarzköpfiges Fleischschaf" aus einer Schäferei im östlichen Ruhrgebiet. Zwei Schafe starben während der Einleitung der hyperdynamen Endotoxämie und wurden vom Versuch ausgeschlossen. Das gesamte Experiment wurde mit 12 erwachsenen Schafen mit einem Durchschnittsgewicht von 35 ± 3 kg durchgeführt. Die Versuchstiere wurden einige Tage vor Versuchsbeginn in einem Stall der zentralen tierexperimentellen Einrichtung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Dr. med. vet. M. Lücke) gehalten. Mit einer Fläche von etwa 30 m² hatten 4 bis 6 Schafe ausreichende Auslauf- und Bewegungsmöglichkeiten. Die Versuchstiere hatten während des gesamten Zeitraums freien Zugang zu Wasser und Nahrung. Letzteres bestand aus Heu und zu einem geringen Anteil aus Kraftfutter. Die Betreuung und Fütterung der Versuchstiere erfolgte durch die Tierpfleger der zentralen tierexperimentellen Einrichtung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

3.3 Instrumentierung

Für die operative Instrumentierung der Versuchstiere erfolgte eine Anästhesie unter Spontanatmung. Daher wurde das jeweilige Versuchstier 12 Stunden zuvor von seiner Futterstelle getrennt, um – im Sinne einer Nüchternheit – das Aspirationsrisiko während der Instrumentierung zu vermindern. Das Tier hatte freien Zugang zu frischem Wasser. Die Instrumentierung erfolgte einen Tag vor Beginn des Experimentes. Dazu wurde dem Versuchstier zunächst Ketamin ($20\text{--}25\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) intramuskulär verabreicht. Im weiteren Verlauf wurde zur Aufrechterhaltung der Anästhesie Propofol (Disoprivan, AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland) als kontinuierliche Infusion von $50\text{--}80\text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ appliziert. Nach Bestimmung des Körpergewichtes erfolgte die Instrumentierung.

3.3.1 Einführen des Pulmonalarterien-Katheters

Unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalfunktionen wurde den in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagerten Schafen die vorgesehene Einstichstelle am Hals rasiert, gereinigt und desinfiziert. Um unter sterilen Bedingungen zu instrumentieren, wurde die vorgesehene Einstichstelle mit einem Lochtuch abgedeckt. Nach perkutaner Punktion wurde eine 8,5 Fr-Schleuse mittels Seldinger-Technik in der rechten Vena jugularis platziert und mit mehreren Einzelknopfnähten fixiert. Über diese Schleuse wurde unter Monitorkontrolle ein 7,5-Fr Pulmonalarterien-Katheter in die Lungenarterie eingeschwenkt. Dabei wurde der Katheter mit aufgeblasenem Ballon langsam bis in die „Wedge“-Position vorgeschoben, erkennbar am charakteristischen Kurvenverlauf auf dem Monitor (Abb. 4). Dort wurde der Ballon entblockt. Der Positionswechsel des Katheters in die Arteria pulmonalis konnte auf dem Bildschirm durch den Wechsel der sog. „Wedge“-Druck-Kurve in die Pulmonalarteriendruckkurve beobachtet werden. Über den angelegten Pulmonalarterien-Katheter konnte im experimentellen Verlauf der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck, der pulmonal-

kapilläre Verschlussdruck, der effektive pulmonale Kapillardruck, der zentralvenöse Blutdruck, das Herzzeitvolumen und die Körperkerntemperatur bestimmt werden. Darüber hinaus konnte über diesen Katheter das gemischtvenöse Blut zur Erfassung des gemischtvenösen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks sowie der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung entnommen werden.

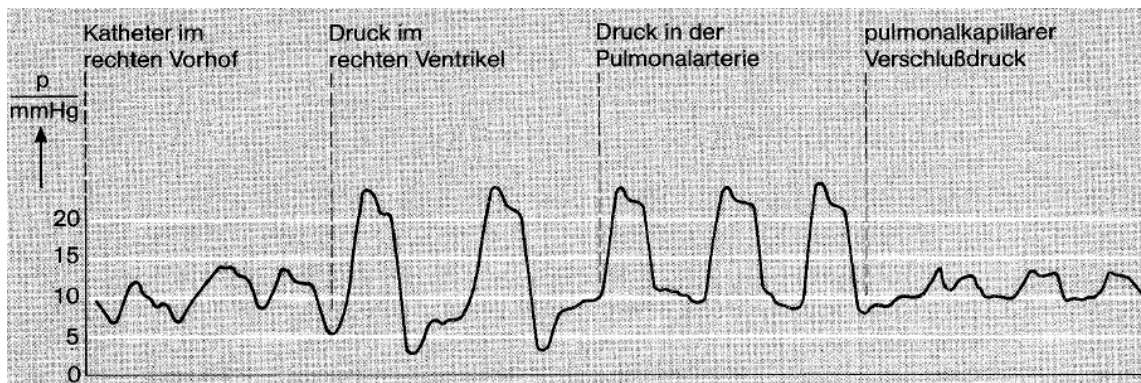


Abbildung 4: Druckkurve während des Einschwemmens des Pulmonalarterien-Katheters (68)

3.3.2 Kanülierung der Arteria femoralis

Zur kontinuierlichen hämodynamischen Überwachung der Schafe wurde das Verfahren der invasiven Blutdruckmessung gewählt. Hier wurde nach Lagerung des Versuchstieres in Rückenlage und einer ausgiebigen Desinfektion der linken Leiste die linke Arteria femoralis zunächst punktiert und dann ein 18 G Leader Cath Arterien-Katheter (Firma Vygon, Aachen, Deutschland) in Seldinger-Technik platziert. Um unter sterilen Bedingungen zu instrumentieren, wurde die Einstichstelle zuvor mit einem Lochtuch abgedeckt. Nach Anschluss an einen Druckwandler und einen Monitor konnte die intravasale Lage des arteriellen Katheters verifiziert werden. Der Katheter wurde mit mehreren Einzelknopfnähten fixiert.

3.3.3 Anlage der Temperatursonde

Als Erfolgskontrolle des sympathikolytischen Effekts der TEA wurde die periphere Hauttemperatur gemessen. Dazu wurde den Tieren an beiden Vorderläufen jeweils eine desinfizierte Standardtemperaturmesssonde zur Rektaltemperaturmessung (Firma Hellige Ltd, Freiburg, Deutschland) in die Haut genäht und mit mehreren Einzelknopfnähten fixiert.

3.3.4 Anlage des Epiduralkatheters

Nach Positionierung der Tiere in Bauchlage, einer großflächigen Rasur der Rückseite und einer ausgiebigen Desinfektion, wurde mit Hilfe der "Loss-of-Resistance"-Technik ein thorakaler Epiduralkatheter in den Epiduralraum platziert. Der Epiduralraum wurde an der lumbosakralen Verbindung mit einer 18-G Tuohy-Nadel transkutan punktiert und ein Silastic-Katheter (Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) unter Röntgenkontrolle bis Th 6 vorgeschoben. Eine spinale oder intravaskuläre Lage des Katheters wurde ausgeschlossen, wenn weder Blut noch Cerebrospinalflüssigkeit durch den Katheter aspiriert werden konnten. Die Ausbreitung des Kontrastmediums in den Epiduralraum wurde während seiner Injektion durch direkte Fluoroskopie sichergestellt.

3.4 Perioperatives Management

Die Anästhesie wurde durch kontinuierliche Infusion von 50-80 mg·h⁻¹ Propofol (Disoprivan, AstraZeneca, Schwetzingen, Deutschland) aufrechterhalten. Nach der operativen Instrumentierung erhielten die Tiere einmalig 2 g Cefotaxim als Kurzinfusion zur perioperativen Infektionsprophylaxe. Nach der Instrumentierung konnten sich die Tiere für 24 Stunden in einem Stoffwechsellager erholen. Die Katheter wurden dann an einen Druckwandler (DTX Druckwandler, Ohmeda KG, Erlangen, Deutschland) und einen Monitor (Hellige Servomed, Hellige Ltd., Freiburg, Germany) angeschlossen, um den mittleren arteriellen Blutdruck (*mean arterial pressure*, MAP), die Herzfrequenz (*heart rate*, HR), den mittleren pulmonalarteriellen Druck (*mean pulmonary arterial pressure*, MPAP), den zentralen Venendruck (*central venous pressure*, CVP) und den pulmonalarteriellen Okklusionsdruck (*pulmonary artery occlusion pressure*, PAOP) zu überwachen. Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mittels der Thermo-dilutionstechnik unter Anwendung des Fick-Prinzips (9520 A Cardiac-Output-Computer, Edward Lifescience, Irvine, CA, USA) gemessen. Um das Herzzeitvolumen zu ermitteln, wurden die Durchschnittswerte von drei Injektionen 2–5 °C kalter, isotonischer Natriumchlorid-Lösung verwendet. Herzindex (*cardiac index*, CI), systemvaskulärer Widerstandsindex (*systemic vascular resistance index*, SVRI) und pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (*pulmonary vascular resistance index*, PVRI) wurden mit Standard-Gleichungen bestimmt. Hämoglobin, Hämoglobin-Sauerstoffsättigung, Laktat-Konzentration und Blutgase wurden bei der gemessenen Körpertemperatur mit einem Blutgasanalysegerät (ABL 625, Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt.

3.5 Versuchsprotokoll

Nach Messung der Ausgangswerte (*baseline*, BL) wurde eine Endotoxinämie durch *Salmonella typhosa*-Endotoxin (Sigma Chemicals, Steinheim, Deutschland) induziert und aufrechterhalten. Das Endotoxin wurde in einer Dosis von $10 \cdot \text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ über 16 h infundiert, um eine hyperdynamische Kreislaufsituation zu etablieren. In der Versuchsgruppe (TEA-Gruppe, $n = 6$) wurde dann durch epidurale Injektion von $0,1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ Bupivacain 0,125 % ohne Adrenalin, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von $0,1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ der gleichen Lösung, die Sympathikusblockade eingeleitet. Die Kontrollgruppe ($n = 6$) erhielt eine epidurale Infusion isotonischer Natriumchlorid-Lösung in entsprechender Menge. Um das Ausmaß der Sympathikusblockade nach Initiierung der TEA zu bewerten, wurde der Pannikulusreflex, ein spinalvermittelter Reflex, beurteilt. Dieser kutane Reflex besteht in der Kontraktion des Rumpfhautmuskels als Antwort auf eine lokale Haut-Stimulation mit einer Allis-Klemme und wurde in vorherigen Studien (21, 33) zur Beurteilung der Stärke von epiduralen Blockaden durch Lokalanästhetika validiert. Die sensorische Innervation der vertebrealen Dermatome von Schafen entspricht in ihrem segmentalen Aufbau der des Menschen (30). Zusätzlich wurden die Temperaturänderungen an den Vordergliedmaßen gemessen, da die funktionelle Blockade, neben einer dermalen Vasodilatation, zu einer Temperaturerhöhung beiträgt. Es bleibt anzumerken, dass alle Messungen an wachen und spontanatmenden Schafen durchgeführt wurden. Während der Studie wurde eine Ringer-Laktat-Lösung zur Aufrechterhaltung der BL-Werte von CVP und PAOP $\pm 3 \text{ mmHg}$ infundiert. Während der 6-stündigen Beobachtungsphase wurden stündlich die systemische Hämodynamik, die pulmonale Hämodynamik und die arteriellen Blutgase gemessen. Nach Versuchsende wurde den überlebenden Tieren zur tiefen Sedierung $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Propofol injiziert und im Anschluss eine Überdosis von 100 ml Kaliumchlorid 7,45 % intravenös appliziert, um den Tod einzuleiten.

4 Statistik

Alle Daten sind als Mittelwert (MW) \pm Standardfehler (S.E.M.) dargestellt. Die statistische Analyse wurde mit der Software Sigma Stat 2.03 durchgeführt. Nach Sicherstellung einer Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) wurde ein paarweiser t-Test durchgeführt, um die Daten der gesunden und endotoxämischen Tiere vor der Einleitung der TEA zu vergleichen. Um den Einfluss der Behandlung zwischen den beiden experimentellen Gruppen und Behandlungseffekte im Versuchverlauf innerhalb der beiden Gruppen zu vergleichen, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse für Messwertwiederholungen durchgeführt. Bei Vorhandensein signifikanter Gruppenunterschiede schloss sich ein *post hoc*-Vergleich nach Student-Newman-Keuls an. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests mit $p < 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Überlebensrate

Zwei Schafe starben während der Induktion der hyperdynamen Endotoxämie an Herz-Kreislauf-Versagen und wurden von der Studie ausgeschlossen. Die überlebenden Tiere (n = 6 pro Gruppe) reagierten fiebrig (+ 2 °C) auf die Endotoxin-Infusion und wiesen eine hypotensiv-hyperdynamische Zirkulation auf (Abb. 5-8).

5.2 Flüssigkeitsausgleich

Der Flüssigkeitsausgleich wurde durch Infusion einer Ringer-Laktat-Lösung gewährleistet. Es gab keine signifikanten Unterschiede der infundierten Flüssigkeit. Während der 16-stündigen Induktion der Endotoxämie erhielten die Tiere der TEA-Gruppe 2009 ± 169 ml Flüssigkeit, die der Kontrollgruppe 2208 ± 270 ml. Im Verlauf der 6-stündigen Beobachtungszeit wurden 994 ± 66 ml (TEA-Gruppe) beziehungsweise 931 ± 43 ml (Kontrollgruppe) Ringer-Laktat-Lösung infundiert.

5.3 Positionierung und Funktion der TEA

Die akkurate anatomische Lage der Epiduralkatheter wurde bei allen Tieren durch direkte Fluoroskopie bestätigt. Die epidurale Analgesie bewirkte bei allen Tieren der Therapiegruppe eine adäquate Sympathikusblockade, was durch die Unterdrückung des Pannikulusreflexes in den Dorsalsegmenten von Th 2 ± 1 bis Th 10 ± 1 verifiziert wurde. Eine Erhöhung der Hauttemperatur der Vordergliedmaße der Versuchstiere ($1,0 \pm 0,8$ °C) bestätigte ebenfalls die korrekte Funktion der epiduralen Blockade.

5.4 Hämodynamische Effekte und Gasaustausch

Die Änderungen der systemischen und kardiovaskulären Hämodynamik waren in beiden Tiergruppen vergleichbar (Tabelle 3, Abb. 5-10). Die kardiovaskuläre Funktion wurde durch die TEA nicht über das durch das Endotoxin selbst verursachte Maß hinaus beeinträchtigt. Im Hinblick auf Basenabweichung und arterielle Laktat-Konzentration unterschieden sich beide Gruppen ebenfalls nicht von einander (Tabelle 4).

5.5 Abbildungen und Tabellen

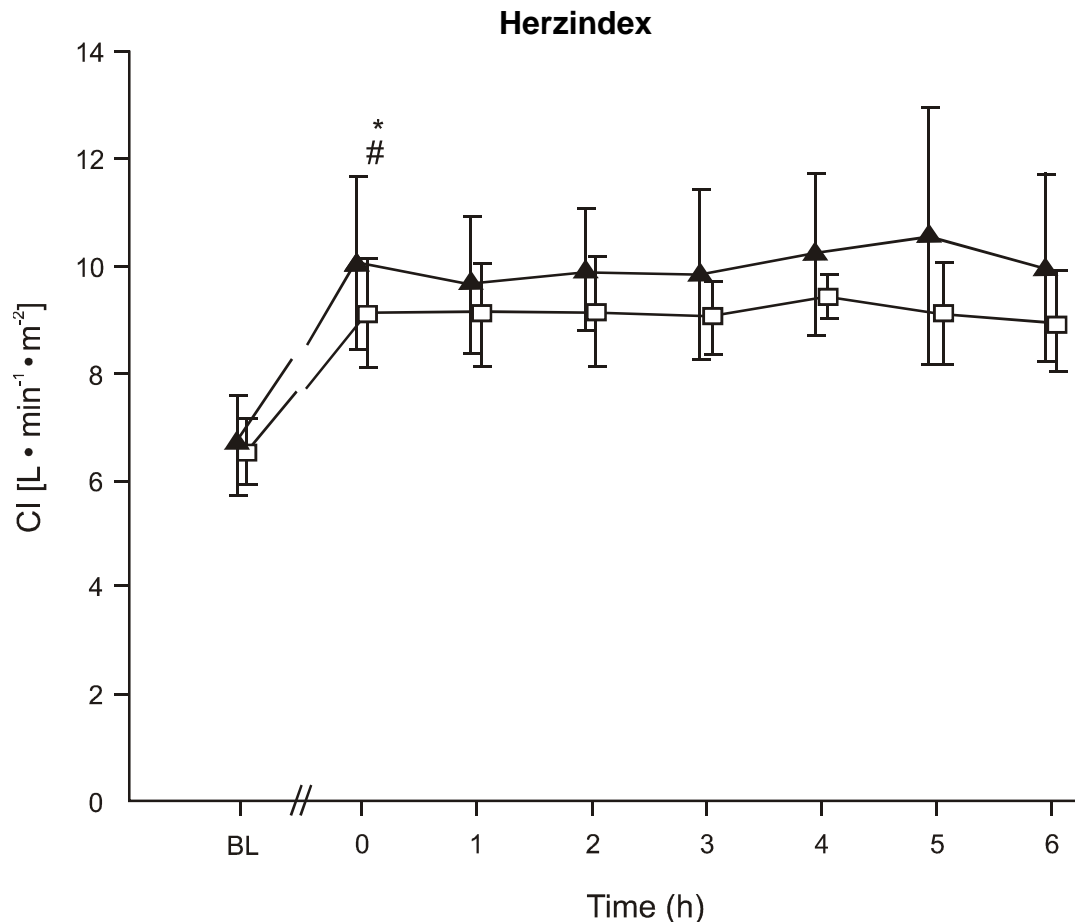


Abb. 5. Herzindex
(hämodynamische Änderungen während der TEA (0 h-6 h) bei Endotoxämie)

CI = *cardiac index*
(Herzindex)

BL = *baseline* (Ausgangswert)
BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie

Dreiecke (▲) TEA-Gruppe
Quadrate (□) Kontrollgruppe

* $p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe**
$p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als $\text{MW} \pm \text{S.E.M.}$ dargestellt

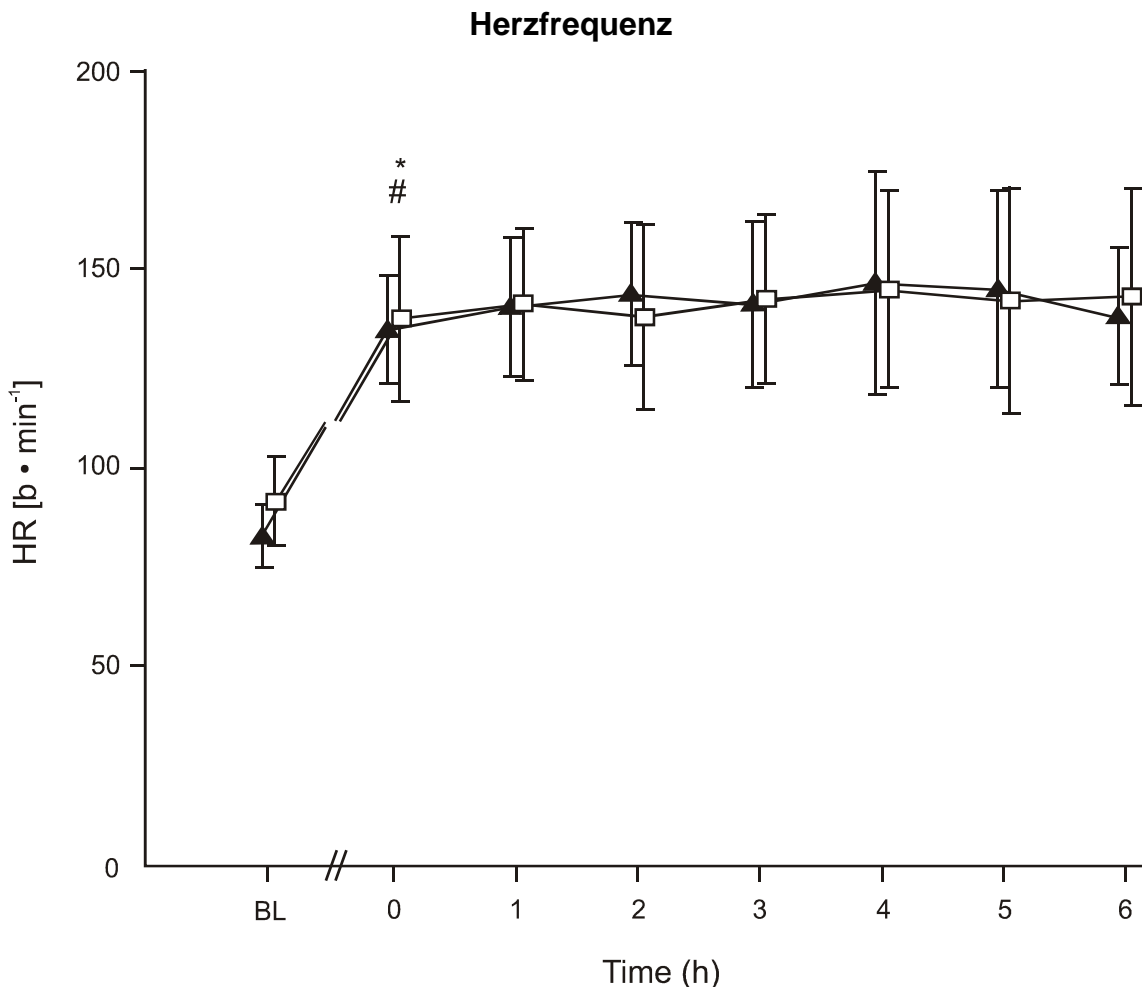


Abb. 6. Herzfrequenz

hämodynamische Änderungen während der TEA (0 h-6 h) bei Endotoxämie

HR = *heart rate*
(Herzfrequenz)

BL = *baseline* (Ausgangswert)
BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie

Dreiecke (▲) TEA-Gruppe
Quadrate (□) Kontrollgruppe

* $p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe**
$p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als MW \pm S.E.M. dargestellt

Mittlerer arterieller Druck

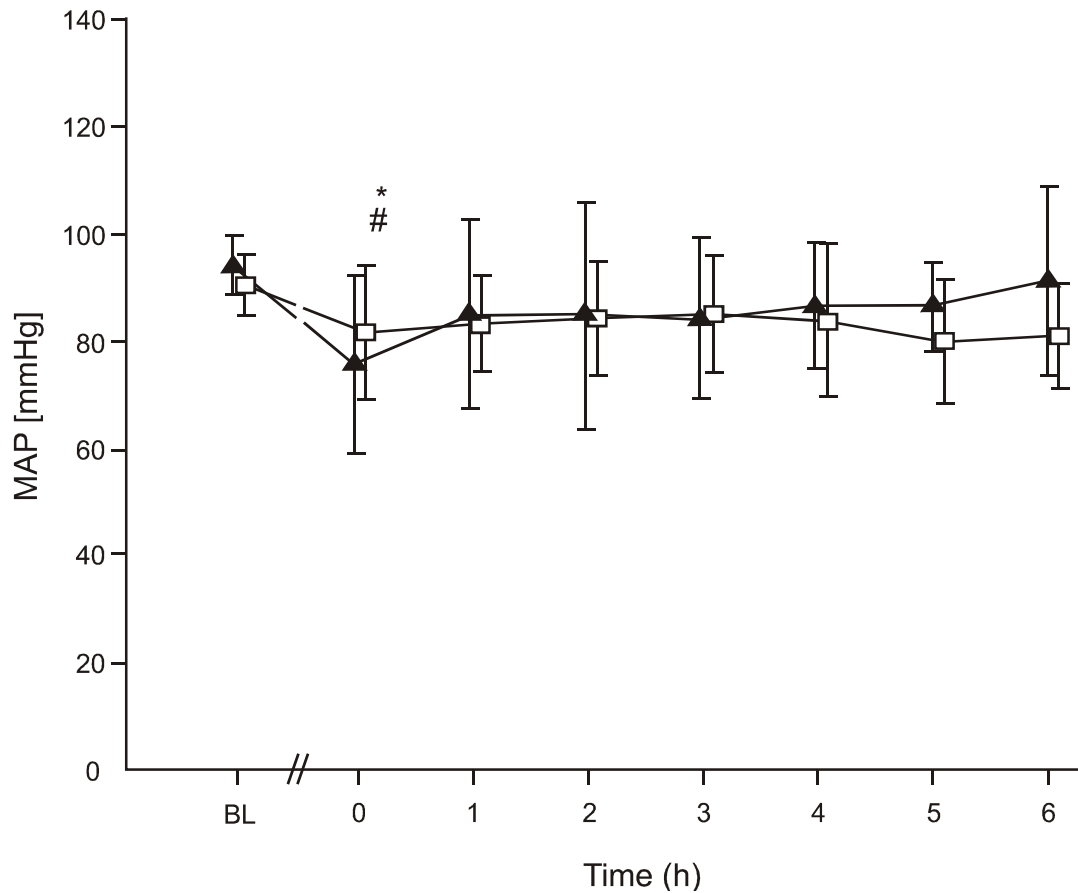


Abb. 7. MAP = mittlerer arterieller Druck

hämodynamische Änderungen während der TEA (0 h-6 h) bei Endotoxämie

MAP = *mean arterial pressure*
 (mittlerer arterieller Druck)

BL = *baseline* (Ausgangswert)
BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie

Dreiecke (▲) TEA-Gruppe
Quadrate (□) Kontrollgruppe

*** $p < 0,05$ 0 h vs. BL** (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe**
$p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als MW \pm S.E.M. dargestellt

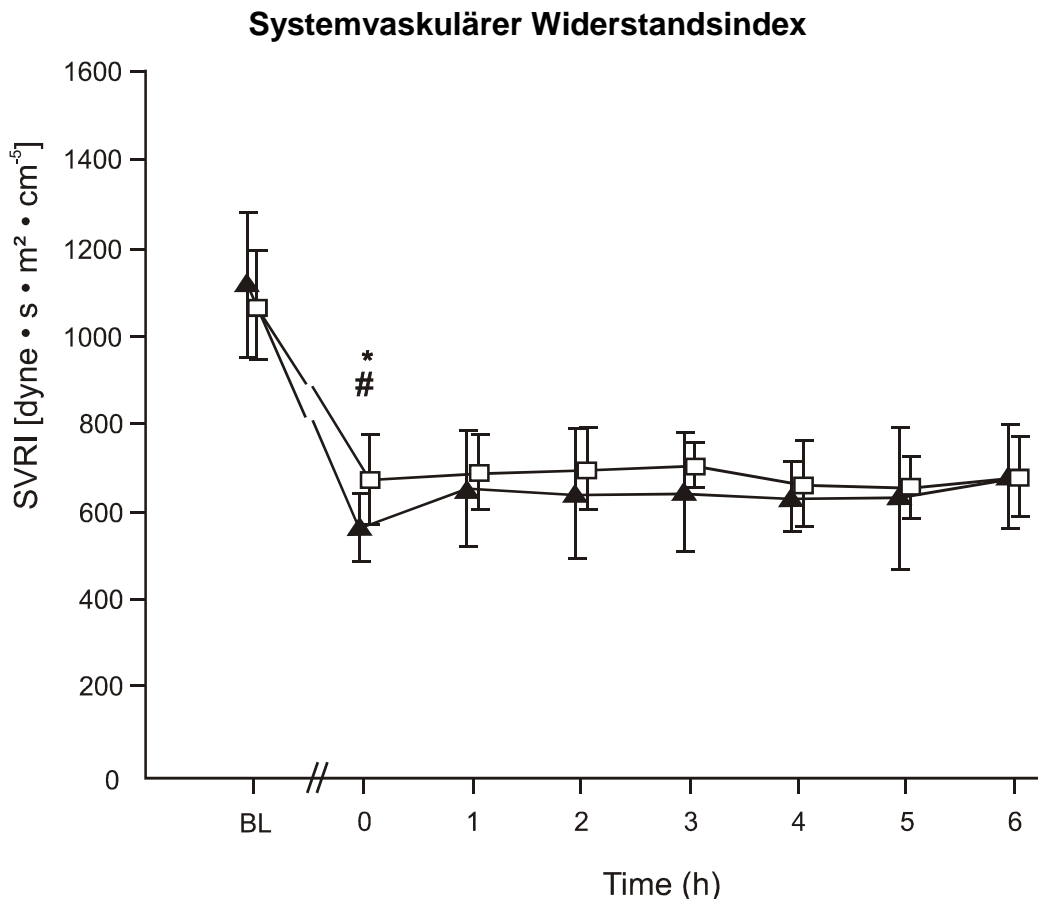


Abb. 8. SVRI = systemvaskulärer Widerstandsindex
 hämodynamische Änderungen während der TEA (0 h-6 h) bei Endotoxämie

SVRI = *systemic vascular resistance index*
 (systemvaskulärer Widerstandsindex)

BL = *baseline* (Ausgangswert)
BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie

Dreiecke (▲) TEA-Gruppe
Quadrate (□) Kontrollgruppe

*** $p < 0,05$ 0 h vs. BL** (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe**
$p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als MW \pm S.E.M. dargestellt

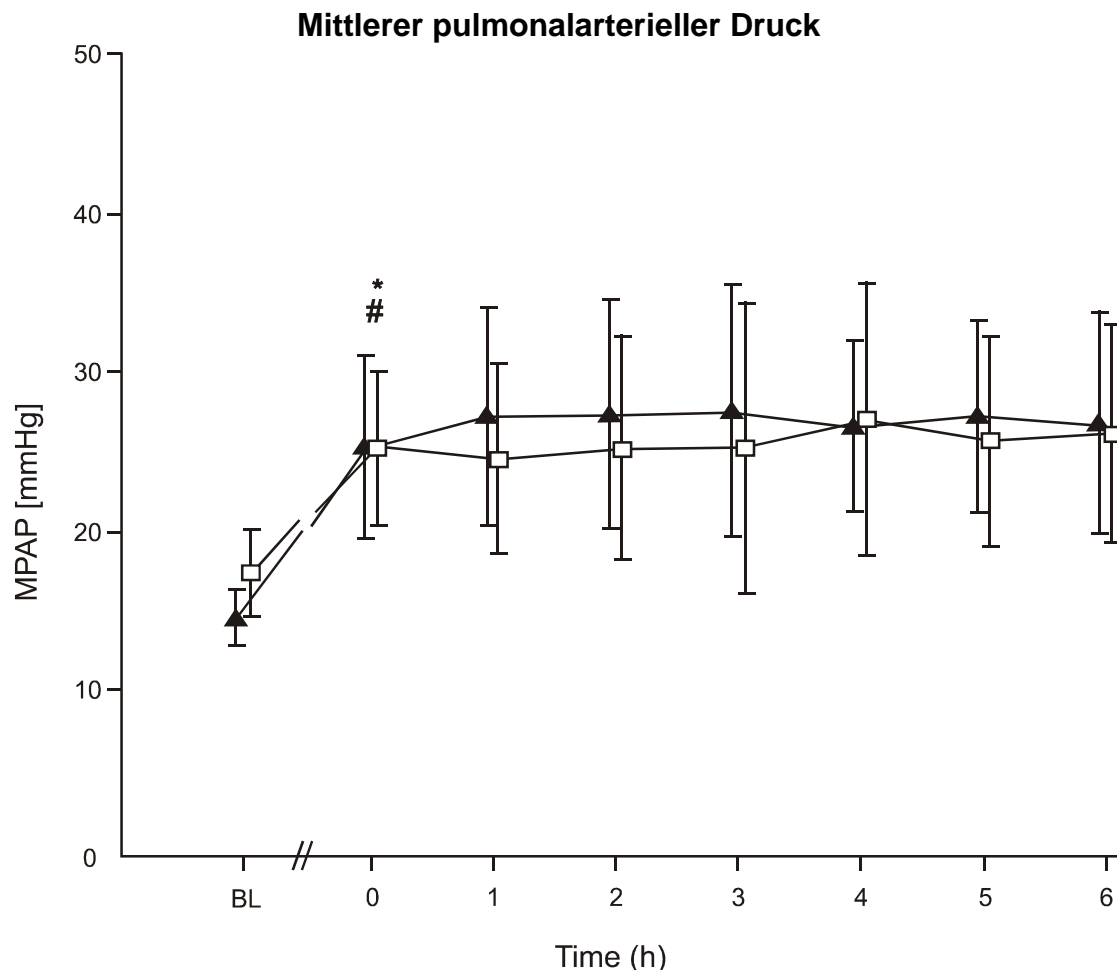


Abb. 9. MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck
 hämodynamische Änderungen während der TEA (0 h-6 h) bei Endotoxämie

MPAP = *mean pulmonary arterial pressure*
 (mittlerer pulmonalarterieller Druck)

BL = *baseline* (Ausgangswert)
BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie

Dreiecke (▲) TEA-Gruppe
Quadrate (□) Kontrollgruppe

*** $p < 0,05$ 0 h vs. BL** (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe**
$p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als MW \pm S.E.M. dargestellt

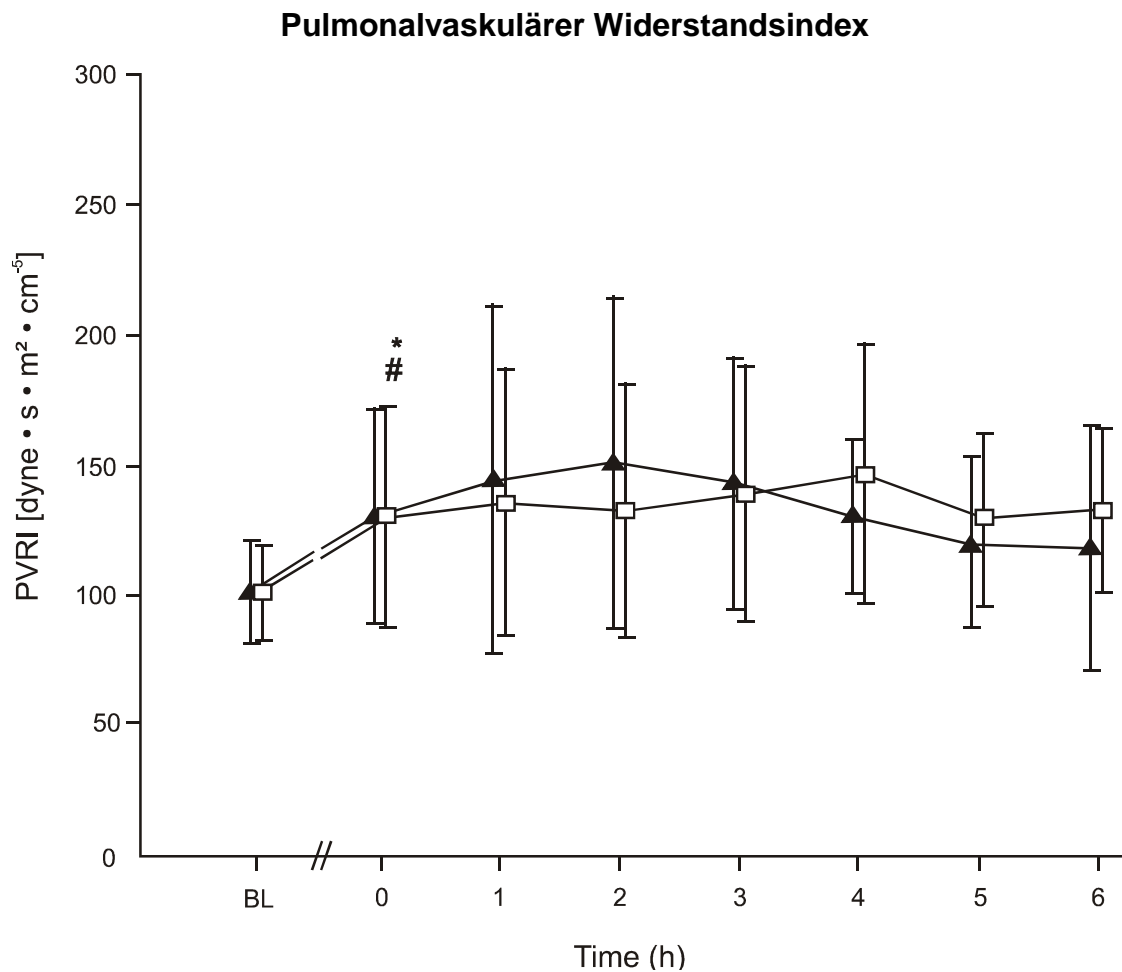


Abb. 10. PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
hämodynamische Änderungen während der TEA (0 h-6 h) bei Endotoxämie

PVRI = *pulmonary vascular resistance index*
(pulmonalvaskulärer Widerstandsindex)

BL = *baseline* (Ausgangswert)
BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie

Dreiecke (▲) TEA-Gruppe
Quadrate (□) Kontrollgruppe

*** $p < 0,05$ 0 h vs. BL** (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe**
$p < 0,05$ 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als MW \pm S.E.M. dargestellt

Hämodynamische Variablen und Körperkerntemperatur

Variable	BL	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
CVP (mmHg)								
TEA	2 ± 1	4 ± 2 [*]	6 ± 2	4 ± 3	5 ± 4	3 ± 1	5 ± 3	6 ± 5
Control	3 ± 2	4 ± 4 [#]	4 ± 3	4 ± 3	4 ± 3	5 ± 4	5 ± 4	5 ± 4
PAOP (mmHg)								
TEA	6 ± 2	9 ± 2	11 ± 3	10 ± 3	11 ± 2	10 ± 2	11 ± 2	12 ± 1
Control	9 ± 3	10 ± 3	9 ± 2	11 ± 3	10 ± 4	10 ± 4	11 ± 4	11 ± 5
SVI (ml)								
TEA	81 ± 14	75 ± 10	69 ± 5	70 ± 10	70 ± 7	71 ± 9	73 ± 8	72 ± 9
Control	73 ± 8	67 ± 7	65 ± 6	67 ± 9	64 ± 6	67 ± 12	65 ± 7	64 ± 10
Temp (C°)								
TEA	39,3 ± 0,2	41,0 ± 0,3	41,1 ± 0,3	41,1 ± 0,3	41,3 ± 0,5	41,3 ± 0,4	41,1 ± 0,3	41,4 ± 0,4
Control	39,7 ± 0,2	41,4 ± 0,3	41,4 ± 0,5	41,3 ± 0,2	41,3 ± 0,4	41,2 ± 0,2	41,2 ± 0,3	41,1 ± 0,3

Tabelle 3. hämodynamische Variablen und Körperkerntemperatur
während der TEA (0 h bis 6 h) bei Endotoxämie

BL = *baseline* (Ausgangswert)
BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie
***p < 0,05 0 h vs. BL** (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe**
#p < 0,05 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als MW ± S.E.M. dargestellt

CVP = zentraler Venendruck
PAOP = pulmonalarterieller Okklusionsdruck
SVI = Schlagvolumenindex
Temp = Temperatur

Blutgasanalyse

Variable	BL	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
art. pH								
TEA	7,46 ± 0,04	7,47 ± 0,07*	7,49 ± 0,02	7,45 ± 0,08	7,46 ± 0,05	7,44 ± 0,11	7,47 ± 0,06	7,43 ± 0,11
Control	7,48 ± 0,04	7,49 ± 0,03 [#]	7,46 ± 0,04	7,50 ± 0,04	7,49 ± 0,03	7,48 ± 0,03	7,47 ± 0,04	7,48 ± 0,04
Pa O₂ (mmHg)								
TEA	90 ± 6	90 ± 11	76 ± 9	76 ± 10	74 ± 17	75 ± 18	72 ± 18	72 ± 16
Control	95 ± 12	91 ± 21	88 ± 25	93 ± 20	97 ± 25	90 ± 19	91 ± 18	84 ± 21
Pa CO₂ (mmHg)								
TEA	35 ± 2	35 ± 7	33 ± 4	36 ± 8	36 ± 7	38 ± 12	35 ± 8	39 ± 11
Control	34 ± 2	31 ± 4	32 ± 5	30 ± 4	31 ± 2	32 ± 3	32 ± 5	33 ± 5
art. BE								
TEA	1,2 ± 1,9	1,8 ± 1,6	2,0 ± 1,8	0,9 ± 1,6	1,8 ± 2,5	0,9 ± 2,2	2,1 ± 2,8	0,5 ± 3,6
Control	1,9 ± 2,1	0,3 ± 1,1	-0,6 ± 1,1	0,1 ± 2,1	0,3 ± 1,3	0,5 ± 1,8	0,2 ± 1,3	1,2 ± 1,0
Hämoglobin (g · dl⁻¹)								
TEA	10,4 ± 0,9	10,2 ± 1,1	10,1 ± 0,9	10,1 ± 1,0	9,9 ± 0,8	10,0 ± 1,0	9,5 ± 1,0	9,4 ± 0,9
Control	10,6 ± 1,3	10,7 ± 1,2	10,6 ± 1,5	10,4 ± 1,5	10,4 ± 1,5	10,5 ± 1,5	10,2 ± 1,3	10,1 ± 1,6
Laktat (mmol · l⁻¹)								
TEA	0,7 ± 0,1	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,7 ± 1,5	1,5 ± 1,2	1,7 ± 1,0	1,3 ± 0,6	2,1 ± 2,1
Control	0,7 ± 0,2	1,6 ± 0,8	1,9 ± 1,4	2,3 ± 2,5	2,1 ± 2,2	2,4 ± 2,7	2,3 ± 2,1	1,9 ± 1,8

Tabelle 4. Blutgasanalyse

Hämoglobin und arterielle Laktat-Konzentrationen während der TEA (0 h-6 h), bei Endotoxämie

BL = *baseline* (Ausgangswert)

BL bis 0 h - 16 h Induktion der Endotoxämie

p* < 0,05 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **TEA-Gruppe

[#]*p* < 0,05 0 h vs. BL (endotoxämische vs. gesunde Tiere), **Kontrollgruppe**

Die Daten sind als MW ± S.E.M. dargestellt

6 Diskussion

6.1 Hauptergebnisse der Studie

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine kontinuierliche TEA die Hämodynamik endotoxischer Schafe mit hypotensiver-hyperdynamischer Zirkulation nicht über das Maß hinaus beeinträchtigt, das durch das Endotoxin selbst verursacht wird.

Die TEA wird üblicherweise intra- und postoperativ bei Patienten in der Thorax- und Visceralchirurgie eingesetzt, da sie die Rekonvaleszenz beschleunigt und die Krankenhausverweildauer verkürzt (13, 48). Allerdings wird der Einsatz der TEA bei septischen Patienten kontrovers diskutiert (57). Obwohl die intestinale Durchblutung durch eine TEA verbessert werden kann, wird vor allem eine Verschlechterung der hämodynamischen Kreislaufverhältnisse befürchtet. Daher war es primäres Ziel dieser Arbeit, die Effekte der TEA auf die kardiopulmonale Hämodynamik bei Schafen mit hypotensiver-hyperdynamischer Endotoxinämie zu beurteilen.

Die Endotoxinämie des Schafes ist ein klinisch relevantes Großtiermodell für die Sepsis, das in Bezug auf die Antwort und Sensitivität für Endotoxine und Bakterien den Verhältnissen beim Menschen gleicht (61).

Die Schafe beider Versuchsgruppen wiesen Erhöhungen von HR und CI sowie einen Abfall des SVRI auf. Die Erhöhung der Körperkerntemperatur sowie der arteriellen Laktat-Konzentration wiesen auf eine systemische Entzündung und anaeroben Stoffwechsel hin.

Eine auf die Thorax-Segmente beschränkte Sympathikusblockade hält bei gesunden Patienten den arteriellen Blutdruck aufrecht und erhöht deren Herzleistung (11). Hierbei ist zu bemerken, dass der arterielle Blutdruck durch kompensatorische Vasokonstriktion in nicht-geblockten Segmenten aufrecht-

erhalten werden kann (23, 40). Hingegen wurde gezeigt, dass eine epidurale Anästhesie mit einer weiten Ausdehnung über thorakale und lumbale Segmente den MAP erniedrigt, da nicht genügend Gefäße für eine kompensatorische Vasokonstriktion zur Verfügung stehen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine strenge Limitierung der epiduralen Blockade auf thorakale Segmente eine ausreichende Kreislaufstabilität unter septischen Bedingungen bieten könnte. In dieser Studie hatten alle Tiere eine stabile epidurale Blockade, was durch die nachhaltige Unterdrückung des Pannikulusreflexes (im englischen Sprachgebrauch auch als *flyflicker* bekannt) verifiziert wurde. Der Pannikulusreflex (Panniculus = Unterhaut) ist ein Fremdre reflex bei Tieren, der mit einer Hautzuckung im Bereich des Rumpfes auf eine Berührung einhergeht. Er dient dem Tier vor allem zur Abwehr von Insekten (*flyflicker*). Zur Prüfung dieses Reflexes wird die Haut am Rücken oder der Flanke mit einem spitzen Gegenstand berührt.

Ein weiterer Indikator für die Effektivität der TEA war ein Anstieg des $p_a\text{CO}_2$, der mit größter Wahrscheinlichkeit durch ein gewisses Maß an Hypoventilation, bedingt durch partielle Paralyse intercostaler Muskeln, verursacht wurde (12), (Tabelle 4). Wesentlich ist, dass die kontinuierliche epidurale Blockade über die gesamte Beobachtungszeit von 6 Stunden den CI und MAP im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht beeinträchtigte (Abb. 5-8). Daher muss eine reaktive Vasokonstriktion in den nicht geblockten Körperregionen intakt geblieben sein, um den Blutdruck auf dem gleichen Niveau zu halten. Eine eher unwahrscheinliche Hypothese, um den fehlenden Einfluss auf den MAP zu erklären, wäre, dass alle Gefäße bereits durch die systemische Entzündungsreaktion maximal dilatiert waren.

Der MPAP erhöhte sich signifikant nach 16 Stunden der systemischen Endotoxinämie. Jedoch hatte die TEA in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die pulmonale Hämodynamik (Abb. 9-10). Im Gegensatz dazu wurde gezeigt, dass die TEA in einem Tiermodell für Lungenembolie die pulmonale Hypertonie verringert (28). Verschiedene kausale Ursachen für den Lungenhochdruck oder eine stärkere Blockade in der zitierten Studie könnten

die unterschiedlichen Effekte der TEA erklären. Bemerkenswerterweise wurden auch keine negativen metabolischen Konsequenzen der TEA festgestellt, was durch einen stabilen Säure-Base-Haushalt und unveränderte Laktat-Konzentrationen bewiesen wurde (Tabelle 4).

6.2 Limitierung der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf, die im Folgenden eingeräumt werden. Da es in der vorliegenden Arbeit Absicht war, wache Tiere zu untersuchen, um sich gegenseitig beeinflussende Auswirkungen einer generellen und regionalen Analgesie auszuschließen, war es nicht möglich, die regionale Durchblutung zu berücksichtigen.

Es sind daher weitere Studien nötig, um den Einfluss der TEA auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet (= in Bezug auf die Eingeweide) bei einer Sepsis zu beurteilen.

Eine weitere Einschränkung liegt darin, dass nicht garantiert werden kann, dass – auch wenn die TEA in der tierexperimentellen Endotoxinämie keinen Einfluss auf den kardiopulmonalen Kreislauf hat – ihre Anwendung bei septischen Patienten zu den gleichen hämodynamischen Ergebnissen führt. Um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Risiken der Bildung epiduraler Hämatome und der hämatogenen Ausbreitung von Bakterien in den epiduralen Bereich zu bewerten, sind weitere Studien notwendig.

6.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine TEA mit Bupivacain ohne Adrenalin (bei Restriktion auf die thorakalen Segmente) die systemische und pulmonale Hämodynamik über das Maß der Endotoxin-induzierten zirkulatorischen Veränderungen nicht beeinflusst.

6.4 Das Schaf als Großtiermodell für die hyperdynamische Endotoxinämie

Die Sepsis, der septische Schock und das Multiorganversagen gehören zu den Haupttodesursachen bei Patienten, die auf Grund schwerer Infektionen, großer operativer Eingriffe oder einer ausgedehnten Unfall- oder Brandverletzung auf einer Intensivstation therapiert werden müssen. Um Fortschritte in der Erforschung der Pathophysiologie der Sepsis zu erzielen und mögliche neue Therapieansätze zu erarbeiten, ist die Entwicklung von klinisch relevanten Tiermodellen unerlässlich. Ziel der Entwicklung eines Tiermodells ist neben der Möglichkeit, die Physiologie und Pathophysiologie der Sepsis zu erforschen, Hypothesen für spätere klinische Studien generieren zu können. Im Verlauf der letzten Jahre zeigte sich, dass die Endotoxinämie im Tierexperiment ein valides Medium darstellt, um die klinischen Charakteristika der Sepsis zu simulieren zu. Durch eine kontinuierliche systemische Endotoxinapplikation ist es möglich, den zunächst gesunden Versuchstieren, die für die Sepsis charakteristischen Symptome experimentell zu provozieren (61). Aufgrund der Möglichkeit, durch Gabe von Endotoxin die pathophysiologischen Veränderungen der Sepsis experimentell zu erzeugen, sind Tiermodelle der experimentellen Sepsis anerkannt (6). Da Bolusapplikationen von Endotoxin häufig zu einem kardiovaskulärem Kollaps und einem frühem Tod des Versuchstiers führen (64) und bei Bolusapplikation die hämodynamischen Reaktionen nur von kurzer Dauer sind, konnte mit einer kontinuierlichen, niedrig dosierten Gabe von Endotoxin im Schaf eine hyperdynamische Kreislauftsituation hergestellt werden, die mit der des Menschen mit einer Endotoxinämie vergleichbar ist (42). Morel und Mitarbeiter beschrieben in ihrem Schafmodell kontinuierliche Endotoxin-Gaben von 10-20 ng/kg/min mit einer dauerhaften hyperdynamischen Zirkulation (39). Aufgrund der klinischen Relevanz der Endotoxinämie und der Möglichkeit, im Schaf die kardiovaskulären Veränderungen des Menschen in der Sepsis reproduzieren zu können, wurde in dieser Arbeit das Modell der experimentellen Endotoxinämie im Schaf gewählt. Hinzu kommt, dass durch eine Vielzahl experimenteller Studien dieses Modell zu einem Standardmodell für die Untersuchung von hämodynamischen Veränderungen in der Sepsis geworden ist (6).

7 Zusammenfassung

Die Sepsis, der septische Schock und das Multiorganversagen gehören zu den Haupttodesursachen bei Patienten, die auf Grund schwerer Infektionen, großer operativer Eingriffe oder einer ausgedehnten Unfall- oder Brandverletzung auf einer Intensivstation therapiert werden müssen. Um Fortschritte in der Erforschung der Pathophysiologie der Sepsis zu erzielen und mögliche neue Therapieansätze zu erarbeiten, ist die Entwicklung von klinisch relevanten Tiermodellen unerlässlich.

Die TEA wird zunehmend zur perioperativen Analgesie eingesetzt, aufgrund der beschleunigten Rekonvaleszenz und einer Verkürzung der Krankenhausverweildauer. Wenn TEA-behandelte Patienten nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen eine Sepsis oder ein SIRS entwickeln, stellt sich die Frage nach der Sicherheit einer weiteren TEA-Behandlung, trotz der Vorteile einer verbesserten gastrointestinalen Durchblutung und Sauerstoffversorgung. Besonders zu beachten ist in diesem Zusammenhang die hämodynamische Instabilität, die durch die TEA-induzierte Vasodilatation theoretisch verursacht werden kann.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Effekte einer TEA auf die systemische und pulmonale Hämodynamik bei endotoxämischen Schafen mit einer hyperdynamen Zirkulation zu evaluieren.

Nach Messung der Ausgangswerte bei gesunden Schafen ($n = 14$), erhielten die Tiere 16 h lang eine kontinuierliche Infusion von *Salmonella typhosa*-Endotoxin ($10 \cdot \text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Die überlebenden Tiere ($n = 12$) wurden nach dem Zufallsprinzip einer der zwei Versuchsgruppen zugeordnet. In der Therapiegruppe ($n = 6$) wurde eine kontinuierliche TEA mit $0,1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ Bupivacain $0,125 \%$ initiiert und mit $0,1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ aufrechterhalten. Den Tieren der Kontrollgruppe ($n = 6$) wurde die entsprechende Menge isotonischer Natriumchlorid-Lösung mit der gleichen Rate epidural appliziert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten, dass in beiden Gruppen der Herzindex in der Endotoxinämie anstieg und gleichzeitig der systemische Gefäßwiderstand übereinstimmend abfiel (beide $p < 0,05$). Die Funktion der epiduralen Blockade in der TEA-Gruppe wurde durch die andauernde Unterdrückung des Haut- (bzw. Pannikulus-) Reflexes bestätigt. Während der Beobachtungsphase von sechs Stunden wurden weder die systemische noch die pulmonale Zirkulation durch die TEA beeinflusst.

Die Endotoxinämie des Schafes ist ein klinisch relevantes Großtiermodell für die Sepsis, das in Bezug auf die Antwort und Sensitivität für Endotoxine und Bakterien den Verhältnissen beim Menschen gleicht (61).

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine kontinuierliche TEA die systemische und pulmonale Hämodynamik endotoxämischer Schafe mit hypotensiver-hyperdynamer Zirkulation über das Maß der Endotoxin-induzierten zirkulatorischen Veränderungen nicht beeinflusst.

Um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Risiken der Bildung epiduraler Hämatome und der hämatogenen Ausbreitung von Bakterien in den epiduralen Bereich zu bewerten, sind weitere Untersuchungen notwendig.

8 Literaturverzeichnis

1. Ai K, Kotake Y, Satoh T et al. Epidural anesthesia retards intestinal acidosis and reduces portal vein endotoxin concentrations during progressive hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 2001;94: 263-269
2. Anonymus: Leitlinie Diagnose und Therapie der Sepsis. Methodenreport im Auftrag der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin (DIVI). AWMF-Leitlinien-Register 2005;79
3. Bernard GR, Vincent JL et al. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 2001;344: 699-709
4. Bloodgood JC. Halsted thirty-six years ago: William Stewart Halsted, Professor of Surgery, Johns Hopkins University and Chief Surgeon, Johns Hopkins Hospital, 1889–1922. *American Journal of Surgery* 1931;14: 89-148
5. Bone HG, Waurick R, Van Aken H et al. Comparison of the haemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition and nitric oxide scavenging in endotoxaemic sheep. *Intensive Care Medicine* 1998;24: 48-54
6. Bone HG, Schenarts PJ, Fischer SR, McGuire R, Traber LD, Traber DL. Pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene conjugate reverses hyperdynamic circulation in septic sheep. *Journal of Applied Physiology* 1998;84: 1991-1999
7. Bone RC. Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. *Critical Care Medicine* 1991;19: 973-976
8. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Annals of Internal Medicine* 1991;114: 332-333

9. Bone RC et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101: 1644-1655
10. Bone RC et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Critical Care Medicine* 1989;17: 389-393
11. Bonica JJ, Berges PU, Morikawa K. Circulatory effects of peridural block. I. Effects of level of analgesia and dose of lidocaine. *Anesthesiology* 1970;33: 619-626
12. Brichant JF, Gorini M, De Troyer A. Respiratory response to abdominal and rib cage muscle paralysis in dogs. *Journal of Applied Physiology* 1993;74: 2309-2317
13. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H. Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2001;92: 1594-1600
14. Buggy DJ, Doherty WL, Hart EM, Pallett EJ. Postoperative wound oxygen tension with epidural or intravenous analgesia: a prospective, randomized, single-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2002;97: 952-958
15. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Medicine* 2000;26: 64-74
16. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Critical Care Medicine* 2002;30: 1365-1378

17. Clowes GH. Energy metabolism in sepsis: treatment based on different patterns in shock and high output stage. *Annals of Surgery* 1974;179: 684-696
18. Daudel F, Bone HG, Traber DL, Stubbe HD, Lettau M, Lange M, Scharfe M, Van Aken H, Westphal M. Effects Of Thoracic Epidural Anesthesia On Hemodynamics And Global Oxygen Transport In Ovine Endotoxemia. *Shock* 2006;26: 615-619
19. DeBakey ME. A surgical perspective. *Annals of Surgery* 1991;213: 499-531
20. Dunn DL. Immunotherapeutic advances in the treatment of gram-negative bacterial sepsis. *World Journal of Surgery* 1987;11: 233-240
21. Feldman HS et al. Comparative local anesthetic efficacy and pharmacokinetics of epidurally administered ropivacaine and bupivacaine in the sheep. *Regional Anesthesia* 1997;22: 451-460
22. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Critical Care Medicine* 1998;26: 2078-2086
23. Freise H, Anthonsen S, Fischer LG, Van Aken HK, Sielenkamper AW. Continuous thoracic epidural anesthesia induces segmental sympathetic block in the awake rat. *Anesthesia & Analgesia* 2005;100: 255-262
24. Fu LKT. The Origins of Surgery: 1. From Prehistory to Renaissance. *Annals of The College of Surgeons Hong Kong* 1999;3: 127-136
25. Fu LKT. The Origins of Surgery: 2. From Barbers to Surgeons. *Annals of The College of Surgeons Hong Kong* 2000;4: 35-49

26. Gerlach H. Von Roger Bone zu PIRO. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 2006;41: 32-34
27. Greene G. *The third man*. Kopenhagen: Grafisk Forlag 1968
28. Jahn UR, Waurick R, Van Aken H, Hinder F, Booke M, Bone HG, Schmidt C, Meyer J. Thoracic, but not lumbar, epidural anesthesia improves cardiopulmonary function in ovine pulmonary embolism. *Anesthesia & Analgesia* 2001;93: 1460-1465
29. Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesthesia & Analgesia* 1999;88: 402-406
30. Kirk EJ. The dermatomes of the sheep. *The Journal of Comparative Neurology* 1968;134: 353-370
31. Köhler W. Entwicklung der Mikrobiologie mit besonderer Berücksichtigung der medizinischen Aspekte. In: Jahn, Ilse (Hrsg.): *Geschichte der Biologie. Theorien, Methoden, Institutionen, Kurzbiographien* 2000
32. Kreymann G, Wolf M. Geschichte und Definition der Sepsis - Brauchen wir eine neue Terminologie? *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 1996;31: 9-14
33. Lebeaux M. Sheep: a model for testing spinal and epidural anesthetic agents. *Laboratory Animal Science* 1975;25: 629-633
34. Lenhartz H, Nothnagel H, Aufrecht E. *Die septischen Erkrankungen*. Wien: Hölder 1903;8: 141-148
35. Levy MM et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine* 2001;29: 317-322

36. Levy MM et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine* 2003;31: 1250-1256
37. Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 2000;14: 586-589
38. Members of the American College of Chest Physicians u. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992;20: 864-874
39. Morel DR, Lacroix JS, Hemsén A. Increased plasma and pulmonary lymph levels of endothelin during endotoxin shock. *European Journal of Pharmacology* 1989;167: 427-428
40. Mori A, Sakuragi T, Horie T, Dan K. [Inhibition by sedatives of compensatory vasoconstriction during lumbar epidural anesthesia]. *Masui* 1994;43: 195-200
41. Parker MM et al. Septic shock. Hemodynamics and pathogenesis. *The Journal of the American Medical Association* 1983;250: 3324-3327
42. Pittet JF, Pastor CM, Morel DR. Spontaneous high systemic oxygen delivery increases survival rate in awake sheep during sustained endotoxemia. *Critical Care Medicine* 2000;28: 496-503
43. Radetsky M. The discovery of penicillin. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1996;15: 811-818
44. Ragaller M, Fritzsche K, Sengebusch K, Gottschlich B. Sepsistherapie – was ist unverzichtbar. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2009;50: 654-675

45. Reinhart K, Hüttemann E, Meier-Hellmann A. Sepsis. In: Burchardi, Hilmar et al. (Hrsg.): Intensivmedizin. 8., völlig überarb. u. erw. Aufl., Springer 2002;127: 161-163
46. Reinhart K, Engel C, Brunkhorst FM, Burchardi H, Bone HG, Eckhardt KU, Forst H, Gerlach H, Gründing M, Huhle G, Oppert M, Olthoff D, Radke J, Ragaller M, Roissant R, Scholz J, Seeger W, Stüber F, Welte T, Quintel M; Loeffler M. Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany – preliminary data from the German “Prevalence“ Study. [Abstract] Intensivmedizin und Notfallmedizin 2004;41: 11
47. Reinhart K et al. Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Clinical Research in Cardiology 2006;55: 43-56
48. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. British Medical Journal 2000;321: 1493
49. Ronco C, Bellomo R, Homel P. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000;356: 26-30
50. Schipperges H. Blut im Altertum und Mittelalter. In: Boroviczény, Karl Georg von; Schipperges, Heinrich; u. Seidler, Eduard (Hrsg.): Einführung in die Geschichte der Hämatologie. Stuttgart: Thieme 1974;1: 17-30
51. Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. Zusammenfassender Vortrag. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1914;31: 257

52. Schuster, Hans-Peter u. U. Müller-Werdan. Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: Schuster, Hans-Peter u. Werdan, Karl (Hrsg.): Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen., Springer 2000;1: 1054-1064
53. Semmelweis I. Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. Pest, Wien und Leipzig: C. A. Hartleben's Verlags-Expedition 1861;1: 168-180
54. Semmelweis I. Semmelweis' Gesammelte Werke. Hrsg.: Györy, Tiberius von. Jena: Gustav Fischer 1905;8: 604
55. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop MH, Abraham E. Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. Septic shock. Chest 1993;104: 1529-1536
56. Sielenkamper AW, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. Anesthesiology 2000;93: 844-851
57. Sielenkamper AW, Van Aken H. Epidural analgesia in sepsis. too early to judge a new concept. Intensive Care Medicine 2004;30: 1987-1989
58. Spackman DR, McLeod AD, Prineas SN, Leach RM, Reynolds F. Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomised comparison of epidural bupivacaine with systemic morphine. Intensive Care Medicine 2000;26: 1638-1645
59. Spath JA Jr, Sloane PJ, Gee MH et al. Loss of endotheliumdependent vasodilation in the pulmonary vessels of sheep after prolonged endotoxin. Journal of Applied Physiology 1994;76: 361-369
60. Sprung CL et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. New England Journal of Medicine 1984;311: 1137-1143

61. Traber DL. Animal models: the sheep. *Critical Care Medicine* 2000;28: 591-592
62. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical Care Medicine* 1997;25: 372-374
63. Weigand MA, Bardenheuer HJ, Bottiger BW. Clinical management of patients with sepsis. *Anaesthesist* 2003;52: 3-22
64. Wyler F, Neutze JM, Rudolph AM. Effects of endotoxin on distribution of cardiac output in unanesthetized rabbits. *American Journal Physiology* 1970;219: 246-251
65. Wilhelm W. Mechanismen der monozytären Dysfunktion bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis. Habilitationsschrift, Universitätskliniken des Saarlandes 2002
66. Wright CJ et al. Regional capillary blood flow and oxygen uptake in severe sepsis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1971;132: 637-644
67. Ziegler E. *Allgemeine Pathologie*. 11., neu bearb. Aufl. Jena: (= Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie für Aerzte und Studierende 1) Verlag von Gustav Fischer 1905;1: 23-41
68. Zink W, Graf BM. Der Pulmonalarterienkatheter. *Anaesthesist* 2001;50: 623-645

9 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BL	<i>baseline</i> (vor Behandlungsbeginn, Ausgangswerte)
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CI	<i>cardiac index</i> (Herzindex)
Fr	French (ein Maß für den Außendurchmesser von Kathetern und Kanülen; 1 Fr = $\frac{1}{3}$ mm)
G	Gauge (ein Maß für den Kanülenaußendurchmesser)
h	<i>hour</i> (Stunde)
HR	<i>heart rate</i> (Herzfrequenz)
HZV	Herzzeitvolumen
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LPS	Lipopolysaccharid
m ²	Quadratmeter
mmHg	Druckeinheit (Maßeinheit Millimeter Quecksilbersäule)
MAP	<i>mean arterial pressure</i> (mittlerer arterieller Druck)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
ml/kg/h	Milliliter pro Kilogramm pro Stunde (z.B. eine Stundenurinproduktion bezogen auf ein bestimmtes Körpergewicht)
mmol/l	Millimol pro Liter (Maß für die Stoffmengenkonzentration)

MPAP	<i>mean pulmonary arterial pressure</i> (mittlerer pulmonalarterieller Druck)
n	Anzahl
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit (Kennzahl zur Auswertung von statistischen Tests)
PAOP	<i>pulmonary arterial occlusion pressure</i> (pulmonalarterieller Okklusionsdruck)
PVRI	<i>pulmonary vascular resistance index</i> (pulmonalvaskulärer Widerstandsindex)
ScvO ₂	<i>central venous oxygen saturation</i> (zentralvenöse Sauerstoffsättigung)
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i> (schwerwiegendes Inflammationssyndrom)
SVI	<i>stroke volume index</i> (Schlagvolumenindex)
SVRI	<i>systemic vascular resistance index</i> (systemvaskulärer Widerstandsindex)
Tab.	Tabelle
TEA	thorakale Epiduralanästhesie
Th 6	6. Brustwirbel (Th = thorakal)
vs.	versus

10 Publikation

Daudel F, Ertmer C, Stubbe H, Lange M, **Pulina R**, Bone HG, Sielenkämper A, Van Aken H, Westphal M. Hemodynamic effects of thoracic epidural analgesia in ovine hyperdynamic endotoxemia. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32: 311-316

11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken für die Überlassung dieser Arbeit und seine großzügige Unterstützung. Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Martin Westphal, bin ich nicht nur auf Grund seines außergewöhnlichen Engagements, sondern insbesondere auch wegen des freundschaftlichen Umgangs zu großem Dank verpflichtet. Viele Ratschläge und wertvolle Hilfen zur experimentellen Durchführung und Betreuung dieser Arbeit verdanke ich Herrn Dr. med. Fritz Daudel. Für die Zuverlässigkeit und gutes Teamwork in der Arbeitsgruppe danke ich Martin Lettau und Dr. med. Christian Ertmer. Meinen Eltern Hanna Theresa und Georg Pulina schulde ich Dank für Ihre kontinuierliche Unterstützung während dieser Promotion und natürlich die jahrelange Unterstützung meines Studiums der Humanmedizin. Ich danke Frau Ingrid Hoedemaker für die hervorragende Korrekturarbeit. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Martin Langer für das zur Verfügung gestellte Antiquariat und die historischen Belege für die in der Einleitung bearbeitete Thematik. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jan Rotermund und Marc Wahlhäuser für die technischen Ratschläge bedanken. Abschließend möchte ich meinem Lehrer und Chef, Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Wilhelm, für die Motivation und persönlichen Gespräche danken, die mir letztlich als Ansporn dienten, diese Arbeit zu beenden.

12 Lebenslauf

Rafael Pulina

Geburtsdatum: 30.08.1976

Geburtsort: Allenstein, Polen

Eltern: Georg Pulina, technischer Zeichner
Hanna Theresa Pulina, geb. Galinski, Buchhalterin

Nationalität: deutsch

Konfession: römisch katholisch

Schulbildung:	1983 – 1987	St.-Gottfried-Grundschule Lünen
	1987 – 1996	Städt. Gymnasium Altlünen
	1996	Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:	1996 – 1997	Rettungssanitäter im Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz Lünen
--------------	-------------	---

Studium:	1998-2006	Studium der Humanmedizin an der Westf. Wilhelms-Universität Münster
	09/2001	Ärztliche Vorprüfung
	04/2003	1. Staatsexamen
	09/2005	2. Staatsexamen
	2005-2006	Praktisches Jahr im Universitätsklinikum Münster (Wahlfach Anästhesiologie und operative Intensivmedizin)
	11/2006	3. Staatsexamen (Note: 2)
	11/2006	Approbation als Arzt

Assistenzarzt: Seit dem 01.02.2007 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Klinikum Lünen - St.-Marien-Hospital bei Herrn Prof. Dr. med. W. Wilhelm, DEAA

Fortbildungen
und Zusatzbezeichnungen:

08/2008	Fachkundenachweis Rettungsdienst
10/2008	DIVI-Intensivtransportkurs
02/2009	PHTLS Providerkurs
10/2009	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

Lünen, 06.08.2010

Rafael Pulina



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn

Dr. med. Fritz Daudel
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:
Domplatz 1-5
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: 2104
Telefax: 2115
Raum: 423
Auskunft erteilt
Frau Stuchling
E-Mail:
Kerstin.stuchling@bezreg-muenster.nrw.de
Abkürzungen:
50.0835.1.0 (G. 58.2002.)

12. September 2002

Tierschutz: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 09.07.2002, hier eingegangen am 30.07.2002,
Meine Schreiben vom 22.08.2002 und 06.09.2002 sowie
Ihre Schreiben vom 27.08.2002 und 11.09.2002

Genehmigungsbescheid

Sehr geehrter Herr Dr. Daudel,

gem. § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der zur Zeit gültigen Fassung (BGBl. I S. 1105) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung des nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt.

"Untersuchung der protektiven Funktionen der thorakalen Epiduralanästhesie bei experimenteller Endotoxämie beim wachen, chronisch instrumentierten Schaf"

Diese Genehmigung gilt bis zum **30.09.2003**.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

42 Schafe.

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

1/2

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de • 2002 als Telefonnummern: (0251) 411-2525
Konten der Landeskasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 46001 520

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

ÖPNV ab Hbf Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis Haltestelle Windhorststraße (Haus K), Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz (Häuser A, B, C, H),
Linie 7 bis Haltestelle Wieser Str. (Haus W), Linien 15 • 16 bis Haltestelle Inselbogen (Haus F), Linie 1 • 9 bis Haltestelle Königsweg (Haus D).
Die Häuser S und T sind zu Fuß in ca. 5 Min. vom Hbf in Richtung Innenstadt erreichbar.

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr
PD Dr. med. Hans-Georg Bone
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

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

48149 Münster

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

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

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

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

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

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

Rechtsbehelfsbelehrung

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

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

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Piontkowski