Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

(Direktor Prof. Dr. med. habil. Wendt)

der Medizinischen Fakultät

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Einfluß der Applikation von unterschiedlich lange gelagerten Erythrozytenkonzentraten auf die Mikrozirkulation und den Sauerstoffverbrauch bei Patienten im septischen Schock

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

vorgelegt von

Anke Preißler

geb. am 06.09.1972

in Potsdam/Babelsberg

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Ch. Lehmann
2. Gutachter:	Prof. Dr. med.T. Scheeren
Tag der Disputation:	30. März 2007

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 6

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN 7

2.1 SEPSIS 7
2.1.1 EPIDEMIOLOGIE UND BEDEUTUNG DER SEPSIS 7
2.1.2 DEFINITION 8
- Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) 8
- Sepsis 8
- Severe Sepsis / Schwere Sepsis 8
- Septischer Schock 8

2.1.3 ÄTIOLOGIE 9
2.1.4 PATHOGENESE 10
2.1.4.1 Die inflammatorische Reaktion 10
2.1.4.2 Auswirkungen der inflammatorischen Reaktion 11
2.2 SAUERSTOFFTRANSPORT 14
2.3 METHODEN DES MONITORINGS DER GEWEBEOXYGENIERUNG 18
2.3.1 KLINISCHE BEURTEILUNG DER ORGANFUNKTION 18
2.3.2 SYSTEMISCHE PARAMETER 18
2.3.2.1 Systemischer Sauerstoffverbrauch 18
2.3.2.2 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung 20
2.3.2.3 Laktatkonzentration 21
2.3.3 REGIONALE PARAMETER 23
2.4 THERAPIEMÖGLICHKEITEN 23
2.4.1 OPTIMIERUNG DES DO_2 24
2.4.1.1 Beatmungsstrategie 25
2.4.1.2 Hämodynamische Stabilisierung 25
2.4.1.3 Bluttransfusion 26
2.5 ZIELSTELLUNG 27

3. MATERIAL UND METHODEN 28

3.1 STUDIENKONZEPT, STUDIENDESIGN 28

3.2 PATIENTEN 28
3.3 UNTERSUCHUNGSABLAUF 29
3.4 DATENERHEBUNG 30
3.4.1 HÄMODYNAMIK 30
3.4.2 SAUERSTOFFTRANSPORT 31
3.4.3 MIKROZIRKULATION 32
3.4.4 HÄMOGLOBIN UND HÄMATOKRIT 33
3.5 AUSWERTUNG 34

4. ERGEBNISSE 35

4.1 PATIENTEN 35
4.2 MESSDATEN 36
4.2.1 HÄMOGLOBIN UND HÄMATOKRIT 36
4.2.2 HÄMODYNAMIK 38
4.2.3 SAUERSTOFFTRANSPORT 42
4.2.4 MIKROZIRKULATION 45

5. DISKUSSION 50

5.1 EFFEKT DER ERYTHROZYTENTRANSFUSION AUF DO_2 UND VO_2 52
5.2 EFFEKT DER ERYTHROZYTENTRANSFUSION AUF DIE MIKROZIRKULATIONSPARAMETER 61
5.3 EFFEKTE DURCH DIE LAGERUNGSDAUER DER ERYTHROZYTENKONZENTRATE 66
5.4 AUSBLICK 68

6. ZUSAMMENFASSUNG 71

7. LITERATURVERZEICHNIS 72

1. EINLEITUNG

Die Sepsis ist gekennzeichnet durch Hypermetabolismus, hämodynamische und mikrozirkulatorische Veränderungen, Flüssigkeitsverschiebungen und Gerinnungsstörungen, die in ihrer Summe zu Einschränkungen der Sauerstoff-verfügbarkeit im Gewebe führen. Okkulte Blutungen und die unterdrückte Erythropoese können zudem moderate Anämien verursachen.

Um bei einer Anämie eine adäquate Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten, besitzt der gesunde Organismus physiologische Regulationsmechanismen. Zu diesen gehören die Erhöhung des Schlagvolumens, die Umverteilung des Blutflusses, die Steigerung der Sauerstoffextraktionsrate sowie die Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve infolge einer gesteigerten 2,3-Diphosphoglyzerat-Synthese.

In der Sepsis sind diese Regulationsmechanismen eingeschränkt bzw. nicht vorhanden, daneben besteht ein verstärkter Bedarf an Sauerstoff.

Die Bluttransfusion steigert über die Erhöhung der kardialen Vorlast und des arteriellen Sauerstoffgehalts das Sauerstoffangebot. Sie ist neben der Flüssigkeitsgabe, Beatmungsstrategien und der Katecholamingabe eine Therapiemöglichkeit, das Sauerstoffangebot zu beeinflussen. Die Effektivität der Bluttransfusion hängt von der Funktionstüchtigkeit der Erythrozyten ab. Mit zunehmendem Alter kommt es unter anderem zu einer Abnahme der 2,3-Diphosphoglyzeratkonzentration sowie zum Absinken des ATP-Gehaltes und des pH-Wertes der Blutkonserve. Parallel zu diesen Veränderungen verlieren die Erythrozyten ihre Elastizität und die Deformierbarkeit sinkt. Diese kann nach der Transfusion zunächst zu einer Sequestration in der Mikrozirkulation führen und die Sauerstoffverfügbarkeit der Gewebe verschlechtern.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirksamkeit von Bluttransfusionen bezüglich der Sauerstoffverfügbarkeit im Gewebe unter Berücksichtigung des Lagerungs-zeitraumes der Erythrozytenkonzentrate.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Sepsis

2.1.1 Epidemiologie und Bedeutung der Sepsis

Seit mehr als 50 Jahren zählt die Sepsis zu einer der häufigsten Todesursachen bei Intensivpatienten. Das systemische Inflammationssyndrom tritt bei 50-80% der Intensivpatienten auf. Ein Drittel dieser Patienten entwickelt eine Sepsis und bei zirka 10-15% der Patienten einer Intensivstation kommt es zur Ausbildung einer schweren Sepsis. Die 28-Tage-Mortalität liegt für die Sepsis bei 20%, für die schwere Sepsis bei 20-40% und für den septischen Schock bei 40-60% (1). In Deutschland treten pro Jahr ca. 150.000 Sepsisfälle auf, bei 60.000 ist der Ausgang letal (154). In den USA wurden 1995 ca. 751.000 Fälle von schwerer Sepsis bekannt. Dies entspricht 3 Sepsisfällen pro 1.000 Einwohner und 2,26 Sepsisfällen pro Krankenhausentlassung (2). Die Mortalität lag im Mittel bei 28,6% und stieg auf 38,4% in der Gruppe der Patienten über 85 Jahre. Die Kosten pro Fall beliefen sich auf $ 22,100. Insgesamt wurden in den USA Kosten in Höhe von $ 16,7 Mrd. durch Sepsisbehandlung verursacht. Die Inzidenz der Sepsis steigt jedes Jahr um ca. 1,5% (2). Der Ausblick zeigt: trotz aller Fortschritte der modernen Medizin stellt die Behandlung der Sepsis noch immer eine große medizinische Herausforderung und einen erheblichen Kostenfaktor dar (3, 4).

Die Gründe für die zunehmend hohe Zahl der Sepsiserkrankungen sind vielfältig. Die Patienten sind älter, besitzen mehr relevante Begleiterkrankungen und die Zahl derer, die an einer onkologischen Erkrankung leiden, ist gestiegen. Zum anderen ermöglicht der medizinische Fortschritt zunehmend invasivere chirurgische Maßnahmen (komplexe Tumor-, Transplantationschirurgie) auch bei Risiko-Patienten.

Daneben bestimmen genetische Faktoren das individuelle Risiko, an einer Sepsis zu erkranken (5, 6). So spielen wahrscheinlich Genpolymorphismen, wie zum Beispiel der TNF-Polymorphismus, eine Rolle bei der Entwicklung und Ausprägung der Sepsis (7, 8, 9).

2.1.2 Definition

Schottmüller beschrieb 1914 die Sepsis als ein Krankheitsbild, bei dem es aus einem manifesten Infektionsherd nach Durchbrechen der lokalen Abwehrbarrieren zu einer überwiegend diskontinuierlichen Einschwemmung von Bakterien in die Blutbahn kommt.

1992 wurden durch das American College of Chest Physicans und die Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) nachfolgende Kriterien zur Definition der Sepsis (10, 11) festgelegt.

Man unterscheidet das Systemic inflammatory response syndrome, die Sepsis, die schwere Sepsis und den septischen Schock wie folgt:

- ***Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)***

  Ein SIRS ist mindestens durch zwei der nachfolgenden Symptome definiert:

  - Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C
  - Herzfrequenz > 90 / min
  - Atemfrequenz > 20 / min, Hyperventilation mit $PaCO_2$ < 32 mmHg
  - Leukozytenzahl > 12.000 / mm^3 oder < 4000 / mm^3 oder unreife neutrophile Granulozyten > 10 %

- ***Sepsis***

  Mit dem Nachweis einer Infektion beschreiben die Symptome eines SIRS eine Sepsis.

- ***Severe Sepsis / Schwere Sepsis***

  Die schwere Sepsis ist eine Sepsis mit Zeichen der Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension.

- ***Septischer Schock***

  Der septische Schock ist eine schwere Sepsis mit einer Hypotension trotz ausreichender Volumensubstitution. Die Hypotension wird definiert als:

  Systolischer Blutdruck < 90 mmHg bzw.

  Blutdruckabfall von > 40 mmHg vom Ausgangswert ohne andere Ursachen

  Einsatz von Vasopressoren

Die Übergänge, wie in der Abbildung 1 dargestellt, sind fließend.

Trauma Infektion	→	**SIRS + Infektion**	→	**SEPSIS + Organdys- Funktion**	→	**schwere SEPSIS + volumenrefraktäre Hypotension**	→ **septischer SCHOCK**

Abbildung 1: Einteilung der Sepsisstadien

2.1.3 Ätiologie

Die Sepsis wird durch eine Infektion mit Mikroorganismen ausgelöst. Prädisponierend können zudem traumatische Gewebeverletzungen oder Schock sein.

Während früher die gramnegative Sepsis überwiegte, stellen heute die gramnegative und die grampositive Sepsis einen vergleichbar hohen Anteil dar. In ca. 14% der Sepsisfälle liegt eine Mischinfektion vor (13). Pilze, vor allem Candida, sind für etwa 5% der Sepsiserkrankungen verantwortlich (13).

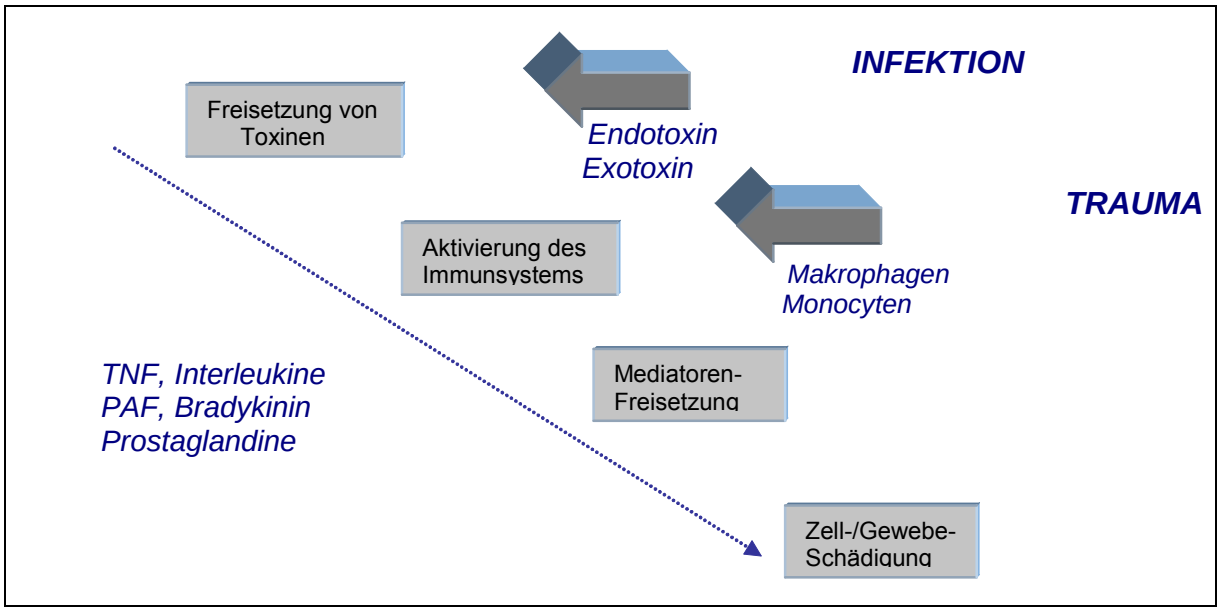

Abbildung 2: Vereinfachtes Schema der physiologischen Abläufe bei Sepsis oder Trauma (14)

Die meisten Fälle gramnegativer Sepsis werden verursacht durch Infektionen mit Enterobakterien, wie Escherichia coli und Klebsiella, gefolgt von Pseudomonas aeeruginosa (15). Hauptinfektionsquellen mit gramnegativen Erregern sind die Lungen gefolgt vom Urogenital- und Gastrointestinaltrakt (15).

Von den grampositiven Erregern sind insbesondere Infektionen mit multiresistentem Staphylococcus aureus (MRSA) gefürchtet. Grampositive Erreger (Staphylokokken,

Streptokokken) sind verantwortlich für Infektionen der Haut, der Weichteilgewebe und des Respirationstrakts.

2.1.4 Pathogenese

2.1.4.1 Die inflammatorische Reaktion

Der menschliche Organismus besitzt verschiedene Abwehrmechanismen, um auf pathogene Mikroorganismen zu reagieren. Pathophysiologisch wird die Immunantwort in zwei Systeme unterteilt: das angeborene („innate immune system“) und das erworbene („adaptive immune system“) Immunsystem (16). Man nimmt an, dass 99% aller Infektionen allein durch das angeborene Immunsystem beherrscht werden. Es ist zudem für die erste Abwehrreaktion auf bakterielle Infektionen verantwortlich, welche über Makrophagen, Monozyten und Granulozyten vermittelt wird. Die Zellen des angeborenen Immunsystems erkennen pathogene Mikroorganismen mit Hilfe spezifischer Rezeptoren. Nach Rezeptorinteraktion führen intrazelluläre Signalkaskaden zur Zellaktivierung, durch die zahlreiche Zytokine und antimikrobielle Substanzen freigesetzt werden. Darüber hinaus aktiviert und interagiert das angeborene Immunsystem mit dem erworbenen Immunsystem. Dieses kennzeichnet sich durch das hochspezifische Erkennen bestimmter Antigene, die Fähigkeit zu optimierter Anpassung an antigene Strukturen, die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses und die Einleitung der Zerstörung von Pathogenen mit Hilfe von angeborenen Immunzellen aus. Die Pathogenerkennung basiert dabei auf spezifischen Antigen-Rezeptoren der Immunglobulin-(Ig-) Superfamilien, die durch zufälliges Mischen von Gensegmenten generiert werden (17,18).

Abhängig von der Art der bakteriellen Infektion, der Oberflächenstruktur und der Pathogenität der eindringenden Mikroorganismen, werden so entsprechende Mechanismen des Immunsystems aktiviert. Gramnegative Erreger zeichnen sich durch Lipopolysaccharide (LPS) als wichtigen Bestandteil ihrer äußeren Membran aus. Dieses Endotoxin wird über „LPS-binding-protein“ (LBP) an lösliche CD14-Rezeptoren auf der Membran von neutrophilen Granulozyten gebunden und in eine membrangebundene Form umgewandelt. Die membrangebundene Form befindet sich auf Neutrophilen und Makrophagen. Zusammen mit anderen membrangebundenen Faktoren wie zum Beispiel dem Toll-like-Rezeptor 2 lösen sie eine Signaltransduktion aus, die zu einer Zunahme der Expression von

Adhäsionsmolekülen sowie zur Freisetzung von Tumor-Nekrose-Faktor α (TNFα) und Interleukin-1 (IL-1) führt. Diese Zytokine bewirken eine systemische Aktivierung von Phagozyten und die Ausschüttung der Chemokine MCP-1 und MIP-1α, durch die sich die Motilität spezifischer Leukozytenpopulationen erhöht. Außerdem wird Interferon-γ (IFN-γ) ausgeschüttet, durch welches die Makrophagen aktiviert werden. Gramnegative Bakterien können darüber hinaus auch direkt durch Komplement, natürliche Killer (NK) Zellen sowie zytotoxische T-Zellen vernichtet werden (19, 20**)**.

Grampositive Mikroorganismen können das Immunsystem ebenfalls über die Präsentation von Zellwandstrukturen aktivieren. Daneben besitzen sie die Fähigkeit zur Produktion von Superantigenen. Superantigene binden an MHC-Klasse-2-Moleküle antigenpräsentierender Zellen sowie auch direkt an Antigenrezeptoren bestimmter T-Zellen. Darüber aktiveren sie eine große Zahl von T-Zellen zur massiven Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (15).

In ihrer Summe führt die Stimulation des Immunsystems zu einer exzessiven Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8) und „macrophage migration inhibitory factor“ (MIF), zur Expression von Adhäsionsmolekülen sowie zur Bildung von Sauerstoffradikalen. Diese überschießende Immunantwort ist verantwortlich für Hyperinflammation (21) mit charakteristischen hämodynamischen Veränderungen, Gewebeschädigung und Multiorganversagen (14, 13). Parallel dazu kommt es zur Produktion antiinflammatorischer Zytokine (22). Zu diesen zählen u.a. IL-10, „transforming-growth-factor-(TGF-) β“, IL-13 und IL-4. Sie rufen eine kompensatorische Gegenregulation (CARS, „compensatory anti-inflammatory response syndrom“) hervor. Bei Überschießen dieser Gegenregulation kommt es zu einer Immunsuppression, Immunparalyse. Pathogene Keime können dann nicht mehr adäquat eleminiert werden und verursachen Sekundärinfektionen, in deren Folge die Patienten versterben (13).

2.1.4.2 Auswirkungen der inflammatorischen Reaktion

Das Gerinnungssystem steht in enger Beziehung zur inflammatorischen Reaktion. Die Aktivierung der Monozyten führt zu einer Freisetzung von Gewebsthromboplastin („tissue factor“) mit nachfolgender Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems und zur Bildung von Thrombin, das die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Weiterhin produzieren aktivierte

Monozyten den Inhibitor des Plasminogenaktivators („plasminogen activator inhibitor-1“, PAI-1). Hierdurch kommt es zu einer Hemmung der endogenen Fibrinolyse. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt als kompensatorische Gegenregulation zur Gerinnungsaktivierung nach Bindung von Thrombin an Thrombomodulin am Endothel die Umwandlung von Protein C zu aktiviertem Protein C mit antithrombotischen, profibrinolytschen und antiinflammatorischen Eigenschaften (23, 24). Diese Reaktion wird durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex katalysiert. Die Freisetzung verschiedener Zytokine im Rahmen der inflammatorischen Reaktion, wie zum Beispiel IL-1α, IL-1β und TNF-α, bewirken eine Veränderung der Endothelzellen und ihrer Funktionen. Über die Downregulation und Internalisierung von Thrombomodulin verlieren die Endothelzellen ihre antithrombotischen Eigenschaften. Die Imbalance zwischen pro- und antithrombotischen Faktoren verursacht eine generalisierte Fibrinbildung mit der Folge von Mikrothromben und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC). Die inflammatorische Aktivierung bewirkt bei den Endothelzellen darüber hinaus die Expression von Adhäsionsmolekülen, die Produktion von inflammatorischen Mediatoren, einschließlich chemotaktischer Substanzen, und die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen (23, 24). Unter physiologischen Bedingungen helfen diese Veränderungen an einzelnen Endothelzellen, inflammatorische Prozesse lokal einzudämmen und das Eindringen pathologischer Mikroorganismen aufzuhalten. Im Rahmen der Sepsis jedoch führt die generalisierte Aktivierung zu exzessiver Mediatorenfreisetzung und ausgedehnten Endothelveränderungen. So kommt es infolge der gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen zu einer starken Adhärenz von Leukozyten und deren Transmigration ins Gewebe. Die Adhärenz von aktivierten Neutrophilen kann dabei die Endothelzellen durch Sauerstoffradikale und Proteinasen (Elastase) schädigen. Wahrscheinlich trifft dies auch für zytotoxischen T-Lymphozyten zu. Die Schädigung der Endothelzellen führt zu einer Zunahme der Permeabilität. Möglicherweise ist diese verantwortlich für die Entwicklung des capillary leak syndrom (24).

Das Endothel ist darüber hinaus durch Produktion vasoaktiver Substanzen wesentlich an der Regulation des Gefäßtonus beteiligt. Zu diesen Substanzen gehören Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin mit vasodilatatorischen Eigenschaften sowie Endothelin-1 (ET-1), welches vasokonstriktorisch wirkt. Der NO-Synthese kommt in der Pathophysiologie der Sepsis eine besondere Rolle zu.

Sie wird von der NO-Synthase (NOS) katalysiert. Von ihr sind drei Isoformen bekannt, eine neuronale Typ I NOS, die endotheliale Typ III NOS und eine induzierbare Typ II NOS (iNOS) (25, 26). Normalerweise exprimiert die Endothelzelle die konstitutive Typ III NOS. Inflammatorische Zytokine, wie TNF-α oder IL-1, stimulieren jedoch die Endothelzelle zur Produktion von iNOS. Diese ist in der Lage eine 1000fach größere Menge an NO zu bilden, in deren Folge es zu einer pathologischen Vasodilatation mit herabgesetzter Reaktion auf Vasokonstriktoren sowie durch das Öffnen arteriovenöser Kurzschlussverbindungen zu einer Umverteilung des Blutflusses und eine Störung der metabolischen Autoregulation kommt (27, 24). Diese Veränderungen werden unterstützt durch das bei einem Großteil der septischen Patienten beobachtete verminderte intravasale Volumen. Ursachen hierfür sind: Pooling in venösen Kapazitätsgefäßen, Verlust intravaskulärer Flüssigkeit durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit nachfolgender Ödembildung, geringe Flüssigkeitsaufnahme sowie Flüssigkeitsverluste durch Urinproduktion, Durchfälle, Erbrechen und Perspiratio insensibilis bei erhöhter Körpertemperatur sowie intraperitoneale Verluste.

In ihrer Summe führen die aufgezählten pathophysiologischen Veränderungen während der Sepsis zu Mikrozirkulationsstörungen, die mit einer Verschlechterung des Sauerstoffangebots auf zellulärer Ebene und der Gewebeoxygenierung einhergehen.

In verschiedenen experimentellen und klinischen Studien konnten Veränderungen im regionalen und kapillären Blutfluss während der Sepsis aufgezeigt (28, 29, 30, 31) werden. Zu diesen gehört die Störung der Blutflussverteilung, die zum einen zwischen und zum anderen innerhalb der Organe anzutreffen ist. Daneben beobachtete man mit Hilfe in-vivo-mikroskopischer Techniken in der Sepsis eine Abnahme der Gesamtquerschnittsfläche der perfundierten Kapillaren (32). Mögliche Ursachen der reduzierten Anzahl perfundierter Kapillaren sind die erwähnten Endothelschädigungen mit nachfolgender Endothelschwellung, Permeabilitätsveränderungen der Kapillaren mit Gewebsödemen und intrakapillärer Hämokonzentration, Mikrothromben im Rahmen der DIC, verringerte Verformbarkeit der Erythrozyten und eine verstärkte Leukozytenaggregation und Leukozyten-Endotheladhäsion (27). Des weiteren wurde auf zellulärer Ebene eine Sauerstoffverwertungsstörung, die zytopathische Hypoxie, beobachtet. Ein Zustand, bei der die Zelle trotz ausreichendem mitochondrialen Sauerstoffangebot nicht in der

Lage ist, genügend Adenosintriphosphat (ATP) zu bilden. Unterschiedliche Mechanismen werden als Ursachen der zytopathischen Hypoxie diskutiert. Die drei experimentell am Besten belegten Ursachen sind (27):

- Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung und Verringerung des Sauerstoffverbrauchs durch die Enzyme der Atmungskette aufgrund der Wirkung von NO, TNF-α und IL-1α.
- Die in der Sepsis reduzierte Aktivität der Pyruvatdehydrogenase führt im Mitochondrium zu einer geringeren ATP-Bildung und zu einem vermehrten Anfall von Laktat.
- Die vermehrt gebildeten Sauerstoffradikale in der Sepsis bewirken gesteigerte DNA-Einzelstrangbrüche. Der daraufhin in Gang gesetzte Reparatur-mechanismus verbraucht ATP.

Den aus diesen mannigfaltigen Veränderungen resultierenden Mikrozirkulations-störungen mit Beeinträchtigungen der Sauerstoffversorgung der Gewebe steht ein hoher metabolischer Umsatz gegenüber. In dessen Folge zeigt sich das Verhältnis von Sauerstoffbedarf und –angebot empfindlich gestört und es entwickeln sich Organdysfunktionen bis hin zum Organversagen. Spezielle Organsysteme reagieren sehr sensibel auf eine Unterversorgung mit Sauerstoff. Zu ihnen gehört unter anderem das Splanchnikusgebiet, dessen regelrechte Funktion aufgrund der 100 Billionen darmständiger Bakterien (33) in der Intensivmedizin eine besondere Bedeutung besitzt. Der Verlust der Mukosabarriere und der intestinalen Immunfunktion wird in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung von Sepsis und Multiorganversagen gesehen (33). Bei Sauerstoffmangel kommt es hier schon frühzeitig zu einer Schädigung der mukosalen Barrierenfunktion mit Translokation von Bakterien in die Lymph- und Blutbahn (34, 35). Ab einer Ischämiedauer von mehr als 6 Stunden gilt die Mukosadestruktion als irreversibel.

2.2 Sauerstofftransport

Der Transport der Sauerstoffmoleküle erfolgt im Erythrozyten an Hämoglobin gebunden. Ein mol Hämoglobin ist in der Lage, maximal 4 mol Sauerstoff zu binden. So gelangt der Sauerstoff zu den Geweben und tritt hier über Konvektion aus den Kapillaren zu den Zellen. Die Reaktion des Sauerstoffes mit dem Hämoglobin wird graphisch durch die Sauerstoffbindungskurve dargestellt. Sie folgt dem Massenwirkungsgesetz, das heißt: die Konzentration des physikalisch gelösten

Sauerstoff ist dem Sauerstoffpartialdruck proportional und bestimmt, welcher Anteil des Hämoglobins in Oxyhämoglobin überführt wird (36).

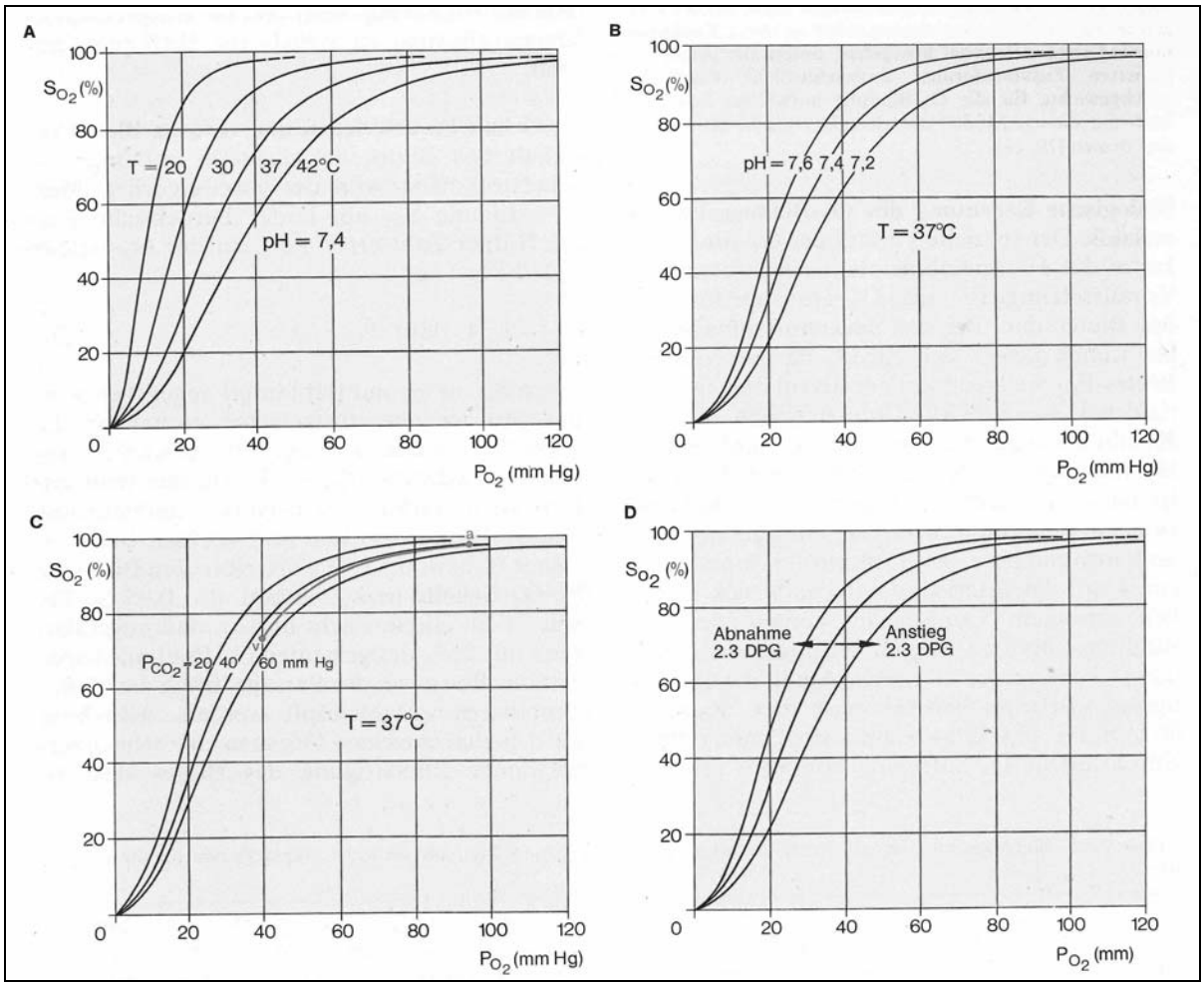

Abbildung 3: Abhängigkeit der O_2-Bindungskurve des Blutes von verschiedenen Parametern (36)

Der Verlauf der Sauerstoffbindungskurve hängt vorwiegend von der Reaktionsweise des Hämoglobins ab, jedoch können spezielle Faktoren das Sauerstoffbindungsverhalten des Blutes und damit die Freisetzung des Sauerstoffes modifizierend beeinflussen. Zu diesen Faktoren gehören die Temperatur, der pH-Wert bzw. der CO_2-Partialdruck und das 2,3-Diphosphoglyzerat (2,3-DPG). Die Temperaturabhängigkeit der Sauerstoffbindungskurve hat für den Warmblüter nur eine geringe biologische Bedeutung. Erst bei starken Veränderungen, bei Fieber oder Hypothermie, üben sie einen Einfluß auf den Verlauf der Sauerstoffbindungskurve aus (Abbildung 3). Zum Beispiel gehen hohe Temperaturen mit einem flachen Kurvenverlauf, der sogenannten Rechtsverschiebung, einher. In diesem Fall wird bei gleichem Sauerstoffpartialdruck weniger Sauerstoff vom Hämoglobin gebunden. Seine Affinität zum Sauerstoff ist

vermindert und somit kann Sauerstoff besser aus der Hämoglobinbindung freigesetzt werden (36, 37, 38).

Einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Sauerstoffbindungskurve hat dagegen die H^+ - Ionenkonzentration im Blut. Mit zunehmender Azidität des Blutes bzw. mit Zunahme des CO_2-Partialdruckes nimmt die Sauerstoffbindungskurve einen flacheren Verlauf an. Diese Abhängigkeit wird Bohr-Effekt genannt und spielt gerade für die O_2-Abgabe in das Gewebe eine Bedeutung. Die Verlagerung der Sauerstoffbindungskurve durch die gleichzeitige CO_2-Aufnahme bewirkt eine Abnahme der Affinität des Sauerstoffes, wodurch es zu einer Abdiffusion des Sauerstoffes ins Gewebe kommt. Unter bestimmten pathologischen Umständen können die Sauerstofftransportbedingungen im Blut verändert sein. So führen hohe pH-Werte über den Bohr-Effekt zu einer leichteren O_2-Aufnahme in der Lunge und zu ungünstigeren Abgabebedingungen im Gewebe, während eine Azidose den umgekehrten Effekt hat. Daneben können bestimmte organische Phosphatverbindungen unter veränderten intraerythrozytären Konzentrationen ebenfalls den Verlauf der Sauerstoffbindungskurve erheblich beeinflussen. Zu ihnen gehört in erster Linie das 2,3-DPG. Es kommt in hoher Konzentration im Erythrozyten vor und vermindert die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins durch bevorzugte Bindung an die β-Kette eines der Tetramere von Desoxyhämoglobin. Hierdurch erfolgt eine Abflachung und Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Bei Anämie nimmt der 2,3-DPG-Gehalt zu und die Sauerstoffbindungskurve wird um ca. 3,8 mmHg nach rechts verschoben (37, 39). Fehlt jedoch 2,3-DPG oder ist sein Gehalt zu gering, nimmt die Affinität zu.

Mit einem Abfall von 2,3-DPG geht zum Beispiel die Lagerung von Erythrozytenkonzentraten einher (40, 41). Untersuchungen zeigten, dass innerhalb von 14 Tagen der Gehalt an 2,3-DPG auf 50-20% des Ausgangswertes abfällt (40)

Die Konzentration an Hämoglobin im Blut stellt eine wichtige Größe für die systemische Sauerstofftransportkapazität DO_2 dar. Diese beschreibt die Größe der Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit mit dem Blutstrom zu den einzelnen Organen gelangt. Sie entspricht dem Ausmaß des Sauerstofftransports im arteriellen Blut. Das DO_2 hängt, wie in der Abbildung 4, dargestellt, vom Herzzeitvolumen (HZV), der Sauerstoffaufnahme und der Konzentration funktionsfähiger Sauerstofftransport-moleküle ab. Ein erniedrigtes HZV, eine Anämie und/oder eine Hypoxämie ist verantwortlich für einen DO_2-Abfall.

DO_2 = HZV x SaO_2 x C(Hb) x 1,34 * x 10

DO_2 = Sauerstoffangebot in ml O_2/min

HZV = Herzzeitvolumen in l/min

SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung

C(Hb) = Hämoglobinkonzentration in g/dl

* = ml O_2 / g Hb

Abbildung 4: Formel zur Berechnung des Sauerstoffangebots

Bei Verminderung des DO_2, zum Beispiel im Rahmen von Blutungen, setzen verschiedene Kompensationsmechanismen ein. Zu ihnen gehören die Erhöhung des HZV durch den Anstieg des Schlagvolumens sowie regionale Umverteilungen der Blutversorgung, Bildung und Freisetzung von Erythropoetin und die Steigerung der Sauerstoffextraktion (42). Ab einem kritischen Schwellenwert (Abbildung 5) sind die Kompensationsmechanismen jedoch ausgeschöpft und es kommt dann zu einem Abfall des systemischen Sauerstoffverbrauchs VO_2. Diese direkte Abhängigkeit des VO_2 vom DO_2 wird „oxygen-supply-dependency“ bezeichnet.

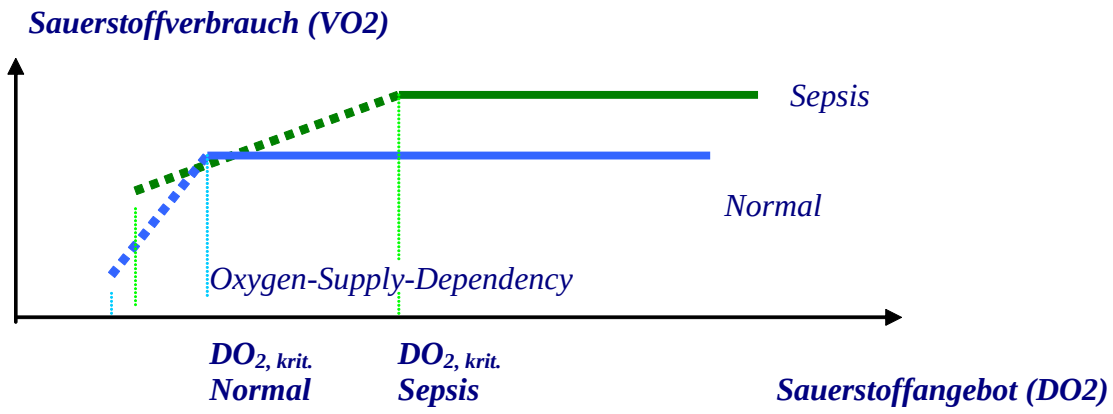

Abbildung 5: Darstellung der oxygen-supply-dependency (27)

Die kritische Grenze, unterhalb der man von einer oxygen-supply-dependency spricht, ist bei schwer kranken Patienten wesentlich höher als bei gesunden Menschen. Die Ursachen finden sich in Einschränkungen der Kompensationsmechanismen für die Aufrechterhaltung eines adäquaten Verhältnis von Sauerstoffbedarf und –angebot.

In der Sepsis resultiert dies aus der Entwicklung von Organdysfunktionen. So kann innerhalb der ersten 24 Stunden eines septischen Schocks bei fast allen Patienten eine myokardiale Dysfunktion vorgefunden werden (1). Sie stellt sich unter anderem in einer ventrikulären Dilatation, einer eingeschränkten links- und rechtsventrkulären Ejektionsfraktion bei normalem Schlagvolumenindex und einer Verschiebung der Frank-Starling-Kurve dar. Bei den Überlebenden dieser Erkrankung zeigte sie sich komplett reversibel (43, 44, 45, 46, 47, 27). Darüber hinaus finden sich pulmonale Veränderungen, die verantwortlich sind für Oxygenierungsstörungen mit eingeschränkter Aufsättigung des arteriellen Blutes. Die renalen Dysfunktionen führen über eine verminderte Erythropoetinbildung zu einem Mangel an Hämoglobin. Dieser wird darüber hinaus durch den Verlust von Erythrozyten infolge okkulter Blutungen bzw. der Gerinnungsstörungen verstärkt. Auch ist in der Sepsis der Verlauf der Sauerstoffbindungskurve verändert. In einem Tierversuch zeigte sich die Kurve im Vergleich zu gesunden Tieren deutlich nach links verschoben, weder Laktazidose noch Hyperkapnie übten einen günstigen Einfluß auf die Sauerstofffreisetzung aus (39).

Die Aufrechterhaltung eines adäquaten Sauerstofftransports zu den Geweben gehört demzufolge in der Sepsis zu den wichtigsten Therapiezielen.

Für die Überwachung des Sauerstofftransports stehen neben klinischen Zeichen globale und regionale Parameter zur Verfügung.

2.3 Methoden des Monitorings der Gewebeoxygenierung

2.3.1 Klinische Beurteilung der Organfunktion

Die Beurteilung der Organfunktion über die Bestimmung von organspezifischen Laborparametern als auch die klinische Beurteilung der Organfunktion (zum Beispiel die Diurese als Ausdruck der Nierenfunktion) kann Funktionsschäden von Organen infolge einer inadäquaten Sauerstoffversorgung beschreiben.

2.3.2 Systemische Parameter

2.3.2.1 Systemischer Sauerstoffverbrauch

Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) beschreibt jenen Anteil des Sauerstoffs, der aus der systemischen Mikrozirkulation aufgenommen und vom Organismus verbraucht wird. Er berechnet sich nach der in Abbildung 6 dargestellten Formel aus der Differenz der

arteriellen und gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, dem HZV und der Hämoglobinkonzentration (48).

VO_2 = HZV x (SaO_2 – SvO_2) x C(Hb) x 1,34 * x 10

VO_2 = Sauerstoffverbrauch in ml O_2/min

HZV = Herzzeitvolumen in l/min

SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung

SvO_2 = gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

C(Hb) = Hämoglobinkonzentration in g/dl

* = ml O_2 / g Hb

Abbildung 6: Formel zur Berechnung des Sauerstoffverbrauchs

Der VO_2 dient zur direkten Beurteilung der Sauerstoffversorgung des Organismus. Ein Abfall, wie in der Abbildung 5 dargestellt, kommt durch eine Minderversorgung mit Sauerstoff unter einer kritischen Schwelle zustande und wird mit dem Auftreten einer Gewebehypoxie in Zusammenhang gebracht (49). Der VO_2 kann zum einen rechnerisch, zum anderen messtechnisch ermittelt werden. Die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs setzt die Messung des HZVs, der Hb-Konzentration und der Differenz aus arterieller und gemischtvenöser Sauerstoffsättigung voraus. Die Multiplikation der Parameter laut Formel der Abbildung 6 ergibt den Sauerstoffverbrauch. Über die Kalorimetrie wird die Differenz der Sauerstoffkonzentrationen in der Inspirations- und Expirationsluft bestimmt und mit dem Atemminutenvolumen multipliziert.

Die Messwerte beider Methoden korrelieren miteinander, können sich aber in der Höhe ihrer Beträge unterscheiden (50, 51, 52). Als Ursache für diese Differenzen werden in der Literatur verschiedene Fehlerquellen vor allem für die VO_2-Berechnung beschrieben (52). Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Genauigkeit in der Bestimmung der einzelnen Messparameter (HZV, arterielle und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, Hämoglobinkonzentration). Schon kleine Messfehler bei der Ermittlung dieser Parameter können den Wert des Sauerstoffverbrauchs beeinflussen und in ihrer Summe zu einer bedeutenden Abweichung vom tatsächlichen Wert führen (52). Die Normwerte für die Parameter des Sauerstofftransports sind in der nachfolgenden Abbildung 7 dargestellt.

Bezeichnung	***Normbereich***
DO_2 – Sauerstoffangebot (ml/min x $m^{2)}$	520-570
VO_2 – Sauerstoffverbrauch (ml/min x m^2)	110-160
O_2ER - Sauerstoffextraktionsrate (%)	20-30
$S_{mv}O_2$ - gemischtvenöse O_2-Sättigung (%)	70-75

Abbildung 7: Normwerte für den Sauerstofftransport (53)

Die Aussagen des VO_2 können durch die Bestimmung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung ($S_{mv}O_2$) unterstützt werden.

2.3.2.2 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

Die $S_{mv}O_2$ beschreibt die Balance zwischen Sauerstofftransport und Sauerstoffverbrauch des gesamten Körpers. Sie ist umgekehrt proportional dem Anteil an Sauerstoff, der aus der peripheren Mikrozirkulation extrahiert wird. Wie die Abbildung 8 zeigt, bietet sie eine globale Überwachungsmethode von HZV, Hb, S_aO_2 und VO_2.

$$S_{mv}O_2 = \frac{HZV \times Hb \times S_aO_2}{VO_2}$$

VO_2	= Sauerstoffverbrauch in ml O_2/min
HZV	= Herzzeitvolumen in l/min
S_aO_2	= arterielle Sauerstoffsättigung
Hb	= Hämoglobinkonzentration in g/dl

Abbildung 8: Formel zur Berechnung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung

Die $S_{mv}O_2$ wird zu den physiologischen Transfusionstriggern gerechnet (49). Das Unterschreiten eines kritischen Wertes weist auf eine mangelhafte Sauerstoffversorgung hin. Zusammen mit dem systemischen Sauerstoffverbrauch sowie den anderen in Abbildung 7 beschriebenen Parametern des Sauerstofftransports können so Hinweise über den Zustand der Sauerstoffversorgung der Gewebe abgeleitet werden. Diese Ergebnisse können jedoch nicht mit der Stoffwechselsituation in den Geweben gleich gesetzt werden.

Ein erhöhter systemischer VO_2 zum Beispiel ist nicht automatisch Ausdruck für eine adäquate Gewebeoxygenierung (54, 55, 56). Neben den systemischen Sauerstofftransportparametern kann die systemische Bestimmung anaerober Stoffwechselprodukte ebenfalls Auskunft über die Sauerstoffversorgung im Organismus geben. Eine besondere Rolle spielt dabei die Bestimmung der Laktatkonzentration.

2.3.2.3 Laktatkonzentration

Bei Sauerstoffmangel wird das aus der Glykolyse gewonnene Pyruvat nicht weiter im Zitratzyklus oxidiert, sondern durch die Laktatdehydrogenase verstärkt zu Laktat umgewandelt (Abbildung 9). Als Folge steigt das Konzentrationsverhältnis Laktat/Pyruvat sowie die Plasmalaktatkonzentration an. Über die Norm erhöhte Blutlaktatwerte (>2mmol/l) besitzen eine hohe prädiktive Bedeutung bezüglich der Mortalität von septischen Patienten (57, 58).

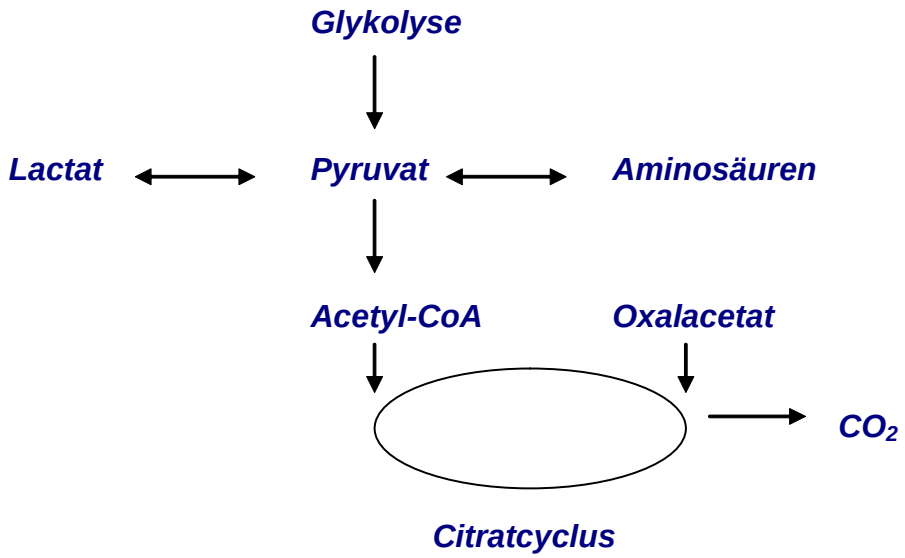

Abbildung 9: Abbau des Pyruvats im Zitratzyklus (59)

Der anerobe Stoffwechsel ist nicht die einzige Laktatquelle. Andere Ursachen einer Hyperlaktatämie sind Leberinsuffizienz (hervorgerufen durch eine verminderte Laktat-Clearance der Leber), Thiaminmangel (blockiert die Pyruvataufnahme in die Mitochondrien), Alkalose (stimuliert die Glykolyse) und die Laktatproduktion durch enterale Mikroben. In der Sepsis werden daneben auch noch andere Mechanismen als Ursachen für erhöhte Laktatwerte diskutiert:

Ein Faktor spielt der Hypermetabolismus, in dessen Folge es zu einem vermehrtem Pyruvatanfall kommt. Die gesteigerte Produktion von Pyruvat wird sogar als Hauptursache für den erhöhten Laktatspiegel in der Sepsis gesehen. Daneben kann ebenfalls ein Ungleichgewicht zwischen Laktatproduktion und –utilisation in Leber, Niere und Skelettmuskel für einen Anstieg der Laktatspiegel mit verantwortlich sein. Untersuchungen zeigten in der Sepsis aber auch eine Inaktivierung der Pyruvytdehydrogenase (PDH). Die PDH reguliert die intramitochondriale Oxidation von Pyruvat zu Acetyl-CoA. In Folge ihrer Inaktivierung wird weniger Pyruvat in den Zitratzyklus eingeschleust und stattdessen zu Laktat umgewandelt.

Die Laktatkonzentration unterliegt in der Sepsis verschiedenen Einflussfaktoren, so dass ihre Aussage nicht mit der tatsächlichen Situation der Sauerstoffversorgung übereinstimmen muß. Ihre Aussagekraft ähnelt damit der der systemischen Sauerstofftransportparametern. Aus diesem Grund ist die direkte Bestimmung regionaler Parameter notwendig.

2.3.3 Regionale Parameter

Mit Hilfe der Tonometrie lassen sich Aussagen über den Perfusionszustand der Magen- und Darmschleimhaut treffen (60, 61, 62, 63).

Das Tonometer ist ein am distalen Ende einer Sonde fixierter, für Kohlendioxid (CO_2) durchlässiger Silikonballon. Zur Messung des Kohlendioxid-Partialdrucks ($prCO_2$) der Schleimhaut wird der Ballon mit einer definierten Menge an Kochsalz oder Luft gefüllt. Um ein Verteilungsgleichgewicht zwischen Ballon und Magenmukosa zu erreichen, diffundiert CO_2 in den Ballon. Der gemessene Partialdruck entspricht dem $prCO_2$ in der Magenschleimhaut. In einer modifizierten Henderson-Hasselbalch-Gleichung unter Verwendung des arteriellen Bikarbonatwertes lässt sich der pH-Wert der Magenschleimhaut (pH_i) ermitteln. Bei gesteigerter anaerober Stoffwechsellage führt die Freisetzung von Wasserstoffionen zu einem erniedrigten pH_i-Wert. Ein pH_i-Wert von kleiner 7,32 wird als pathologisch angesehen (64, 57).

Die Differenz des tonometrischen vom systemischen pCO_2 wird als Kohlendioxidlücke (CO_2gap) bezeichnet. Dieser Parameter ist in seiner Aussagekraft spezifischer, da er unabhängig von systemischen Größen die Perfusionssituation beurteilen lässt.

Die Kombination von pH_i-Wert, Kohlendioxidlücke und Laktatkonzentration erhöht die Verlässlichkeit der Sepsis-Prognostik.

Darüber hinaus gibt es Verfahren, die Gewebeoxygenierung zu überwachen, die eines hohen technischen und finanziellen Aufwands bedürfen und so nicht routinemäßig im Stationsalltag zur Anwendung kommen. Zu diesen Methoden gehören die polarographische Gewebs-pO_2-Bestimmung, die NADH/ATP-Bestimmung auf Zellebene, die Remissionspektrophotometrie, die Ultraschalldoppler- und Laserdopplerflowmessungen sowie die Bestimmung der Indozyaningrün-Clearance.

2.4 Therapiemöglichkeiten

Ziel der Sepsistherapie ist das Aufrechterhalten eines suffizienten Sauerstofftransports und Sauerstoffangebots der Gewebe, um die Entstehung von Organdysfunktionen zu vermeiden.

Die erfolgreiche Behandlung der Sepsis hängt vor allem von einem frühzeitigen Beginn (65, 66) ab. Dabei spielen kausale sowie supportive Behandlungsstrategien

eine Rolle. Zu den Basismaßnahmen der Sepsistherapie zählen die Herdsanierung in Form von Abszessdrainage bzw. Entfernung von infiziertem Fremdmaterial und die adäquate antibiotische Abschirmung.

In den letzten Jahren eröffneten verschiedene Studien Möglichkeiten, die Sepsis nicht nur symptomatisch zu behandeln. So untersuchten van den Berghe et al. den Einfluß des Blutzuckers auf Morbidität und Mortalität unter kritisch kranken Patienten. Sie erkannten, dass ein Aufrechterhalten des Blutzuckerspiegel $\leq$ 110 mg/dl Morbidität und Mortalität reduziert (67). Bernard et al konnte 2001 eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit der Patienten mit schwerer Sepsis unter dem Einsatz von rekombinantem humanem aktivierten Protein C nachweisen (68). Protein C fördert die Fibrinolyse und hemmt die Thrombosebildung sowie die Inflammation. Seine Anwendung ist jedoch verbunden mit einem erhöhten Blutungsrisiko. Die Arbeitsgruppe um Annane et al. untersuchte den Einfluß von niedrig dosierten Hydrokortikoiden und konnte eine Besserung der Mortalität nachweisen (69, 70, 143). Dagegen scheinen die Ergebnisse immunmodulatorischer Versuche, in denen gebildete endogene Mediatoren (zum Beispiel TNFα, IL-1) bzw. bakterielle Produkte neutralisiert wurden, von untergeordneter klinischer Bedeutung zu sein (150). Ein neuer Therapieansatz könnte in einer Steigerung der HLA-DR-Expression liegen. Die reduzierte HLA-DR-Expression geht mit einer reduzierten Antigen-Präsentationsfähigkeit und Zytokinsynthesefähigkeit einher, verbunden mit einer erhöhten Mortalität (14). Die Wiederherstellung der HLA-DR-Expression zeigte eine positive Beeinflussung der Sterblichkeit (14).

2.4.1 Optimierung des DO_2

Aufgrund der Störung der Gewebeoxygenierung gehört in der Sepsis die Erhöhung des DO_2 zu einer wesentlichen Behandlungsstrategie. Wie unter 2.2 beschrieben, kann auf das DO_2 auf unterschiedliche Weise Einfluß genommen werden. Nachfolgend soll darauf näher eingegangen werden.

2.4.1.1 Beatmungsstrategie

Die Entscheidung zu einer Beatmung sollte bei Patienten mit Sepsis großzügig gestellt werden. Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe, muskuläre Erschöpfung, eingeschränkte Vigilanz und eine ausgeprägte Hypoxie trotz Sauerstoffinsufflation. Die Oxygenierung kann neben dem geführten Beatmungsregime durch wechselnde Lagerungsmaßnahmen unterstützt werden. Durch niedrige Tidalvolumina und Vermeidung von Spitzendrücken über 30 cmH_2O können Baro- und Volumentraumatas minimiert und die Entstehung eines ARDS reduziert werden (145, 146, 148). Diese Art der Beatmung zeigte nicht nur bezüglich des Outcomes positive Auswirkungen, sondern vermindert auch die pulmonale Immunantwort (147).

2.4.1.2 Hämodynamische Stabilisierung

Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist es, einen adäquaten Sauerstofftransport wiederherzustellen bzw. aufrechtzuerhalten. Dazu ist es notwendig, sowohl das Sauerstoffangebot als auch die Perfusionsverhältnisse zu verbessern. Das Sauerstoffangebot kann über seine abhängigen Parameter: HZV, Hb, arterieller SO_2 beeinflusst werden. Die Perfusion hängt von der kardialen Funktion, dem Volumenstatus sowie dem Ausmaß arteriovenöser Shunts ab.

Die Volumentherapie erhöht das HZV und das systemische Sauerstoffangebot. Sie kann ausreichend sein, die hämodynamische Situation zu stabilisieren (63, 27, 71, 72, 54, 73). Welche Rolle die einzelnen Volumenersatzmittel (Kristalloide, Kolloide) spielen, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch umstritten (13, 27, 142). Kann trotz Volumentherapie ein adäquater mittlerer Druck bzw. die Organperfusion nicht aufrechterhalten werden, ist der Einsatz von Katecholaminen notwendig (63, 74, 54). Dabei kommen in der Sepsistherapie Noradrenalin aufgrund seiner vorwiegend alphamimetischen Wirkung und Dobutamin als β_1- und β_2-adrenerge Substanz bei Einschränkungen der kardialen Pumpfunktion zum Einsatz.

Allerdings geht die inotrope und vasopressorische Wirkung der Katecholamine mit einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch einher. Zudem verursacht die Erhöhung der Herzfrequenz eine Einschränkung der Koronarperfusion und steigert den myokardialen Sauerstoffbedarf.

2.4.1.3 Bluttransfusion

Die Volumen- und Katecholamintherapie zur Stabilisierung der Hämodynamik ist in der schweren Sepsis allein nicht immer ausreichend, um eine Steigerung von DO_2 und eine Verbesserung der Gewebeoxygenierung zu erreichen. Die Ursachen liegen unter anderem in den eingeschränkten Kompensationsmechanismen begründet. Die Transfusion zählt daher zu einer potentiell wichtigen Maßnahme im Behandlungsregime schwer septisch kranker Patienten. Durch sie kann über die Substitution von Sauerstofftransportmolekülen das DO_2 angehoben und zudem das HZV günstig beeinflusst werden. Auf Grundlage der Untersuchungen von Hebert et al. sowie von Marik und Sibbald wurden Richtgrößen für den Hämoglobinwert bei septischen Patienten formuliert (75, 71). Demnach sollte der minimale Hämoglobinwert 7-8 g/dl (4,3-4,9 mmol/l) sein (76, 77). Von den meisten Experten werden jedoch Hämoglobinwerte von 8-10 g/dl (4,9-6,2 mmol/l) für diese Patientengruppe empfohlen (76, 77).

Für die Entwicklung des Studienkonzepts der vorliegenden Pilotstudie bildete die Arbeit von Sibbald eine wesentliche Grundlage (39). Da zu diesem Zeitpunkt weder Richtlinien für die Transfusion noch Untersuchungen der Wirksamkeit von Transfusionen bei schwer kranken Patienten existierten, empfiehlt Sibbald aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs der Gewebe und der nachgewiesenen Kreislaufdepression und dadurch bedingt einer eingeschränkten Reserve zur Aufrechterhaltung der Sauerstoffverfügbarkeit bei septischen Patienten die Hämoglobinkonzentration über 10 g/dl (6,2 mmol/l) aufrechtzuerhalten. Im Laufe der Jahre hat sich dieses Konzept mit der Veröffentlichung der Arbeiten von Hebert et al, Vincent et al und Corwin et al. zugunsten eines restriktiveren Transfusionsregimes auch bei schwer kranken Patienten gewandelt (75, 76, 77, 78).

Die Wirksamkeit von Bluttransfusionen auf die Gewebeoxygenierung hängt von der Qualität der Erythrozytenkonzentrate ab. Unter Verwendung der heute gebräuchlichen Stabilisatoren können Erythrozytenkonzentrate bis zu 40 Tage nach Entnahme verwendet werden (27). In dieser Zeit kommt es unter anderem zu einer Abnahme der 2,3-DPG-konzentration sowie zum Absinken des ATP-Gehalts. Der pH-Wert der Blutkonserve sinkt und im Lösungsmedium kommt es zur Anhäufung verschiedener bioreaktiver Substanzen (27), die nach der Transfusion eine Leukozytenaktivierung zur Folge haben können. Mit Verlust der Energieträger verliert der Erythrozyt die Fähigkeit, sich zu verformen. Schlecht deformierbare

Erythrozyten werden nach Transfusion selbst in einer intakten Mikrozirkulation sequestriert. Bei septischen Patienten mit einer geschädigten Mikrozirkulation ist die Transfusion älterer Erythrozytenkonzentrate daher möglicherweise mit Nachteilen behaftet. Retrospektive als auch tierexperimentelle Studien zeigen, dass die Transfusion älterer Erythrozytenkonzentrate sich ungünstig auf den Sauerstofftransport auswirkt (10, 79). So zeigte die Untersuchung an Ratten nach der Transfusion lang gelagerter Erythrozytenkonzentrate eine Verschlechterung der Fähigkeit, die Gewebeoxygenierung zu verbessern (79).

2.5 Zielstellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung des Effekts der Bluttransfusion (zur Steigerung des Sauerstoffangebots) auf den Sauerstoffverbrauch sowie auf globale und regionale Parameter der Gewebeoxygenierung bei Patienten mit schwerer Sepsis in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer der transfundierten Erythrozytenkonzentrate.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienkonzept, Studiendesign

Diese prospektive klinische Pilotstudie wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Transfusionsmedizin (ITM) der Universitätsklinik Greifswald nach Befürwortung durch die Ethikkommission randomisiert und doppelblind durchgeführt.

Die untersuchten Patienten wurden in zwei gleichstarke Gruppen randomisiert. Patienten der Gruppe 1 erhielten Erythrozytenkonzentrate, deren Lagerungszeit mindestens 28 Tage betrug. Patienten der Gruppe 2 erhielten Erythrozyten-konzentrate, die maximal 5 Tage gelagert sein durften. Nach 35 Tagen Lagerungszeit durfte eine Transfusion nicht mehr erfolgen. Die Auswahl der entsprechenden Erythrozytenkonzentrate (alt / jung) und somit die Einteilung der Patienten in eine der beiden Gruppen erfolgte durch das ITM. Dieses loste nach Anforderung die Gruppenzugehörigkeit aus und war für die Blindung der Konserven verantwortlich.

Um eine sichere DO_2-Steigerung zu erzielen, galt in Anlehnung an die Publikation von Sibbald (39) ein Intensivpatient im septischen Schock schon ab einem Hämoglobinwert (Hb) unter 7,0 mmol/l (11,3 g/dl) transfusionspflichtig. In diesem Fall erfolgte dann die Transfusion von 8 ml/kg Körpergewicht Erythrozytenkonzentrat.

3.2 Patienten

Über einem Zeitraum von 1,5 Jahren wurden 13 Patienten untersucht, davon 12 männlichen Geschlechts. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 29 und 79 Jahren.

Die in die Studie aufgenommenen Patienten erfüllten die unter Punkt 2.1.2. beschriebenen Kriterien der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks und wurden durch einen Hb-Abfall transfusionspflichtig. Der Schweregrad der Erkrankung wurde mittels des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score) ermittelt (80, 81).

Bei Vorliegen der folgenden Vorerkrankungen wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen:

- Schwere arterielle Verschlusskrankheit
- Diabetes mit Angiopathie
- Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes
- Patienten, die eine Bluttransfusion prinzipiell ablehnen

3.3 Untersuchungsablauf

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zwei Stunden vor Messbeginn ausreichend relaxiert und mit Fentanyl/Midazolam sediert.

Nach dem Erreichen von Steady-State-Bedingungen erfolgte die Untersuchung der Transfusionsparameter (Hb, Hct), der Hämodynamik (MAP, HF, HZV/CI, ZVD, PCWP), des Sauerstofftransports (DO_2, VO_2 kalorimetrisch vs. Fick, $S_{mv}O_2$) sowie der Mikrozirkulation (Laktat, pH_i, CO_2gap). Die kontinuierliche Messung des Sauerstoffverbrauchs wurde gestartet (Messpunkt 1).

Eine Stunde später (Messpunkt 2), unmittelbar vor Beginn der Transfusion, wurde der oben beschriebene Messvorgang erneut durchgeführt.

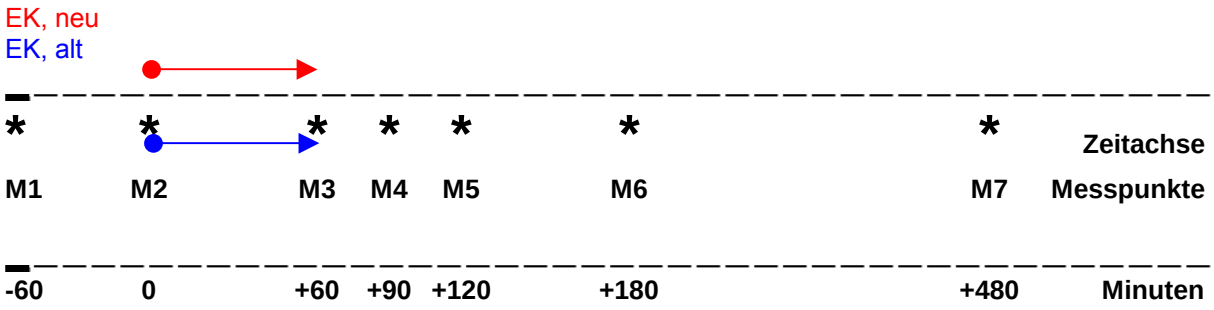

Abbildung 10: Untersuchungsablauf, M = Messpunkt (Zeit in Minuten) , EK = Erythrozytenkonzentrate

Die Transfusion erfolgte über eine Infusionspumpe über den Zeitraum von einer Stunde unter Weiterführung der kontinuierlichen Messung des Sauerstoffverbrauches. Am Ende der Transfusion sowie 30, 60, 120 und 420 Minuten später fanden die Bestimmungen der Parameter wie zum Messpunkt 1 (Messpunkte 3-7) statt.

Während des gesamten Untersuchungsablaufes (Abbildung 10) blieb der Patient druckkontrolliert beatmet und die FiO_2 wurde konstant und unter 50% gehalten. Um

die Sauerstoffverbrauchsmessung nicht zu beeinflussen, erfolgten am Patienten keinerlei Manipulation. Nachfolgend sind in der Abbildung 11 die vor Untersuchungsbeginn festgelegten Abbruchkriterien aufgeführt.

- Notsituationen, die zur Unterbrechung der für die Messung des Sauerstoffverbrauchs notwendigen stabilen äußeren Bedingungen führen (Reanimation, Absaugen, Umlagerungen, Notwendigkeit der Dosisveränderung von Katecholaminen, Notwendigkeit diagnostischer und/oder therapeutischer Interventionen wie Röntgen, CT, Operationen)
- Transfusionszwischenfall
- Notwendigkeit weiterer Transfusionen innerhalb von 48 Stunden nach Beendigung der Studientransfusion
- Starke Temperaturschwankungen

Abbildung 11: Abbruchkriterien

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Hämodynamik

Die Hämodynamik wurde über die Erfassung des mittleren arteriellen Drucks, der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens sowie des zentralvenösen und Wedge – Drucks beurteilt (Tabelle 1).

Parameter	***Geräte***
MAP (mittlerer arterieller Druck)	Druckwandler SetBD PMSET 1DT-XX Safedraw
HF (Herzfrequenz)	Elektrokardiogramm, Pulsoxymeter Durasensor DS 100A, Mallinckrodt
HZV (Herzzeitvolumen)	Pulmonaliskatheter Swan-Ganz CCOmbo, Thermodilutionskatheter 7,5F, Baxter
ZVD (zentralvenöser Druck)	Druckwandler SetBD PMSET 1DT-XX Safedraw
PCWP (Wedge – Druck)	Pulmonaliskatheter Swan-Ganz CCOmbo, Thermodilutionskatheter 7,5F, Baxter

Tabelle 1: Parameter zur Beurteilung der Hämodynamik

Die erfassten Daten wurden durch den Siemens Monitor Sirecust 1260 verstärkt und digitalisiert.

MAP und HF wurden kontinuierlich erfasst und automatisch im Computer-datensystem (EMTEK 2000, Siemens/Eclipsys) gespeichert. Der MAP wurde mittels eines in der Arteria radialis (Insyte – W 20 GA 1,1 x 48 mm, BD) bzw. femoralis

(LeaderCath 25 cm, Vygon) platzierten Katheters bestimmt. Die Wandlung des Drucksignals erfolgte über das Transducer-, Blutentnahme-, Druckwandler Set. Die Bestimmung der HF geschah zum einen über ein kontinuierlich abgeleitetes Elektrokardiogramm und zum anderen über die Pulsoxymetrie.

Zur Bestimmung von HZV, ZVD und PCWP war die Indikation zur Anlage eines pulmonalarteriellen Katheters notwendig. Dieser Katheter wurde entweder über die Vena subclavia oder die Vena jugularis interna platziert. Mit der Thermodilutionsmethode wurde entsprechend der Gleichung in Abbildung 12 das HZV bestimmt und im Verhältnis zur Körperoberfläche des Patienten sein kardialer Index ermittelt (48, 82).

HZV $= \boxed{\frac{V_I(T_B - T_I)K_1K_2}{T_B(t)dt}}$

V_1 = Injektatvolumen

T_B = Bluttemperatur

T_I = Injektattemperatur

K_1 = Dichtefaktor (Injektat/Blut)

K_2 = Berechnungskonstante

$T_B(t)dt$ = Wechsel der Bluttemperatur als Funktion der Zeit

Abbildung 12: Stewart-Hamilton- Gleichung zur Berechnung des Herzzeitvolumens (82)

Der ZVD kann kontinuierlich ähnlich der arteriellen Druckmessung dargestellt werden.

3.4.2 Sauerstofftransport

Zur Beschreibung des systemischen Sauerstofftransport wurden DO_2, VO_2 und $S_{mv}O_2$ bestimmt. DO_2 und VO_2 wurden zu den Messpunkten nach den Formeln in Abbildung 13 ermittelt und durch das Computerdatensystem gespeichert.

Sauerstoffangebot, DO_2	HZV x SaO_2 x Hb x 1,34 x 10
Sauerstoffverbrauch, VO_2	HZV x (SaO_2 – SvO_2) x Hb x 1,34 x 10

Abbildung 13: Parameter zur Beschreibung des Sauerstofftransports (48)

Der VO_2 wurde zusätzlich durch die indirekte Kalorimetrie mit Hilfe eines automatisierten Systems (Deltatrac™, Fa. Datex-Ohmeda) bestimmt. Diese Messung

erfolgte diskontinuierlich in kurzen Zeitintervallen. Grundlage bildet die Ermittlung der Differenz der Sauerstoffkonzentrationen in Inspirations- und Expiratiosluft multipliziert mit dem Atemminutenvolumen.

Die $S_{mv}O_2$ wurde, wie im anschließenden Kapitel beschrieben, durch Analyse einer Blutprobe aus dem pulmonalarteriellen Katheter im BGA-Gerät zu den Messpunkten ermittelt.

3.4.3 Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation wurde über die Bestimmung von Blutlaktatspiegel, pH_i und CO_2gap beurteilt (Tabelle 2)

Parameter	***Geräte***
Arterielle Blutgasanalyse (BGA), Gemischt-venöse BGA	BGA Monovette 2 ml LH, Sarstedt ABL 505 OSM3, Fa. Radiometer, Copenhagen
Laktat	Serumröhrchen, Laboruntersuchung
pH_i, Kohlendioxidlücke (CO_2gap)	Tonometermagensonde, Trip TGS catheter, Worcester Tonocap, Fa. Datex-Ohmeda

Tabelle 2: Parameter zur Beurteilung der Mikrozirkulation

Die Daten wurden diskontinuierlich zu den entsprechenden Messzeitpunkten erfasst und im Computerdatensystem (EMTEK 2000, Siemens/Eclipsys) gespeichert.

Die arterielle BGA erfolgte aus dem beim Patienten vorhandenen arteriellen Gefäßzugang in der Arteria radialis bzw. femoralis. Unter sterilen Bedingungen wurden nach der Entnahme von ca. 2 ml Vorprobe 1-2 ml Blut entnommen. Diese Probe wurde anschließend luftleer und zügig zur Analyse durch das auf der Station befindliche BGA-Gerät gegeben. Ähnlich wurde mit der gemischt-venösen BGA verfahren. Diese wurde unter sterilen Kautelen dem pulmonalarteriellen Katheter entnommen. Die Vorprobe entsprach ca. 4 ml Blut. Auch hier erfolgte die Analyse durch das BGA-Gerät der Station.

Die Bestimmung der Laktatkonzentration erfolgte im Labor aus einer entsprechenden Blutprobe zu den Messpunkten.

Parameter	Normbereich	fragliches Sauerstoffdefizit
Laktatkonzentration (mmol/l)	<2	>4
Intramukosaler pH-Wert	7,35 – 7,41	<7,32

Abbildung 14: Indirekte Maße zur Beurteilung der Gewebe-Sauerstoff-Balance (57)

Für die Beurteilung der gastrointestinalen Oxygenierung fand die Tonometrie Anwendung. Zu diesem Zweck erhielten die Patienten zu Beginn der Untersuchung eine Tonometer-Magensonde. Am distalen Ende dieser Sonde befindet sich ein für CO_2 durchlässiger Silikonballon. Hierüber erfolgt eine diskontinuierliche Messung des Kohlendioxid-Partialdrucks ($prCO_2$). Grundlage der Messung ist der Umstand, dass eine Minderperfusion zu einem Anstieg von H^+-Ionen in der Mucosa führt. Über die Pufferung durch Bikarbonat-Ionen steigt die CO_2-Konzentration im Gewebe mit raschem intraluminalem Konzentrationsausgleich. Nach ausreichender Äquilibrierungszeit gleicht sich auch der $prCO_2$ im luftgefüllten Tonometerballon dem der Magenschleimhaut an. In Intervallen nach 15-minütiger Äquilibrierung misst ein automatisiertes System infrarotfotometrisch den $prCO_2$ im Tonometerballon. Nach synchroner Messung der arteriellen Bikarbonatkonzentration wurde der pH_i nach der in Abbildung 15 dargestellten modifizierten Henderson-Hasselbalch-Gleichung berechnet. Der Faktor a stellt den Löslichkeitskoeffizienten für CO_2 dar.

$$pH_i = 6{,}1 + \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{[prCO_2]a}$$

Abbildung 15: Henderson-Hasselbalch- Gleichung zur pH_i – Bestimmung

Aus der Differenz zwischen arteriellem und gastralem Kohlendioxid-Partialdruck wurde die Kohlendioxidlücke erfasst.

3.4.4 Hämoglobin und Hämatokrit

Aus der arteriellen BGA (Tabelle 2) wurden beide Parameter im BGA-Gerät ermittelt. Die Messung erfolgte jeweils zu den Messpunkten.

3.5 Auswertung

Die erfassten Daten wurden mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS ausgewertet. Dabei kamen folgende Tests zur Anwendung:

- Whitney-Man-Test:

Der Whitney-Man-Test ist ein nichtparametrischer Test für unabhängige Stichproben, der für die Untersuchung der Ausgangswerte (Messpunkt 1) nach Gemeinsamkeiten zwischen den Gruppen angewendet wurde. Beobachtete Unterschiede wurden bei einem $p<0,05$ als signifikant angesehen.

- Beschreibende Statistik

Die Beschreibende Statistik erfolgte mit den im SPSS- und EXEL-Programmen erstellten graphischen Darstellungen der Messergebnisse als Boxplots und Einzelverläufe. Sie fand ihren Einsatz aufgrund des kleinen Patientenkollektivs.

4. ERGEBNISSE

4.1 Patienten

Die in die Studie aufgenommenen Patienten erfüllten die in Material und Methoden definierten Einschlusskriterien. Sie hatten einen septischen Schock bzw. eine schwere Sepsis, wurden mit Fentanyl/Midazolam sediert und waren während des gesamten Untersuchungsablaufes relaxiert.

Während der Messungen und zwischen den einzelnen Messzeitpunkten erfolgte keinerlei Manipulation am Patienten. Ereignisse, die den Sauerstoffverbrauch beeinflussen (Lagerungen, Absaugung, Veränderungen von Beatmungsparametern oder Katecholamintherapie), wurden für den Zeitraum der Studie unterlassen. Veränderungen der Körpertemperatur konnten bei den untersuchten Patienten nicht registriert werden. Bei den Patienten wurde eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie durchgeführt.

Die Untersuchungen fanden bei dreizehn Patienten, davon zwölf Männer und eine Frau, statt.

Das Alter der Patienten lag im Durchschnitt bei 55 ± 16 Jahren. Der jüngste Patient war 29 Jahre und der älteste 79 Jahre alt. Der SOFA-Score bewegte sich zwischen 6 und 20 Punkten. Diese in die Pilotstudie aufgenommenen Patienten wurden randomisiert und doppelblind in zwei Gruppen eingeteilt. Mit Ausnahme des pH_i-Wertes zeigten die Patienten in beiden Gruppen, wie in Tabelle 3 und Tabelle 4 ersichtlich, keine signifikanten Unterschiede bei Betrachtung der klinischen Ausgangswerte, des Alters sowie des SOFA-scores.

	Transfusion alter EK's	Transfusion neuer EK's
Alter	53 ± 19	58 ± 17
Geschlecht	6 m / 1 w	6 m / 0 w
KOF	1,97 ± 0,18	2,11 ± 0,24
SOFA-score	12 ± 4	12 ± 1

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen, Signifikanz bei p < 0,05

	Transfusion alter EK's	Transfusion neuer EK's	p
HF, min-1	116 ± 18,8	105 ± 25,6	0,19
MAP, mmHg	81 ± 13,1	78 ± 13,7	1.00
CI, l/min/m²	4,9 ± 1,2	5,0 ± 1,6	0,68
ZVD, mmHg	11,4 ± 2,6	12,0 ± 2,8	0,72
PCWP, mmHg	11,1 ± 3,4	12,0 ± 4,5	0,67
Hb, mmol/l	6,4 ± 0,6	6,2 ± 0,6	0,47
Hct, %	32 ± 3	31 ± 2,8	0,61
pHi	7,49 ± 0,16	7,31 ± 0,07	0,03
CO_2gap, mmHg	5 ± 12	9,4 ± 6	0,29
Laktat, mmol/l	3,4 ± 1,4	3,5 ± 1,5	0,88

Tabelle 4: Ausgangswerte, Mittelwerte und Standardabweichung einiger klinischer Ausgangswerte, Signifikanz bei p < 0,05

4.2 Messdaten

4.2.1 Hämoglobin und Hämatokrit

Die Ausgangshämoglobinkonzentration bewegte sich, wie die Tabelle 4 zeigt, in beiden Behandlungsgruppen im Mittel um 6 mmol/l und der Hämatokrit lag vor Transfusionsbeginn bei ca. 30 %. Nach der Transfusion konnte in beiden Gruppen eine Steigerung von über 10 % sowohl von der Hb-Konzentration (MP 7: Gruppe 1: 14,1 %; Gruppe 2: 16,7 %) als auch vom Hämatokrit (MP 7: Gruppe 1: 12,5 %; Gruppe 2: 16,7 %) beobachtet werden.

Wie die Abbildung 16 und die Abbildung 17 jedoch zeigen, liegen die Medianwerte der Hämoglobinkonzentration sowie des Hämatokrits in der Gruppe 1, trotz ähnlicher Ausgangswerte zwischen beiden Gruppen, zu jedem Messpunkt etwas höher als in der Gruppe 2.

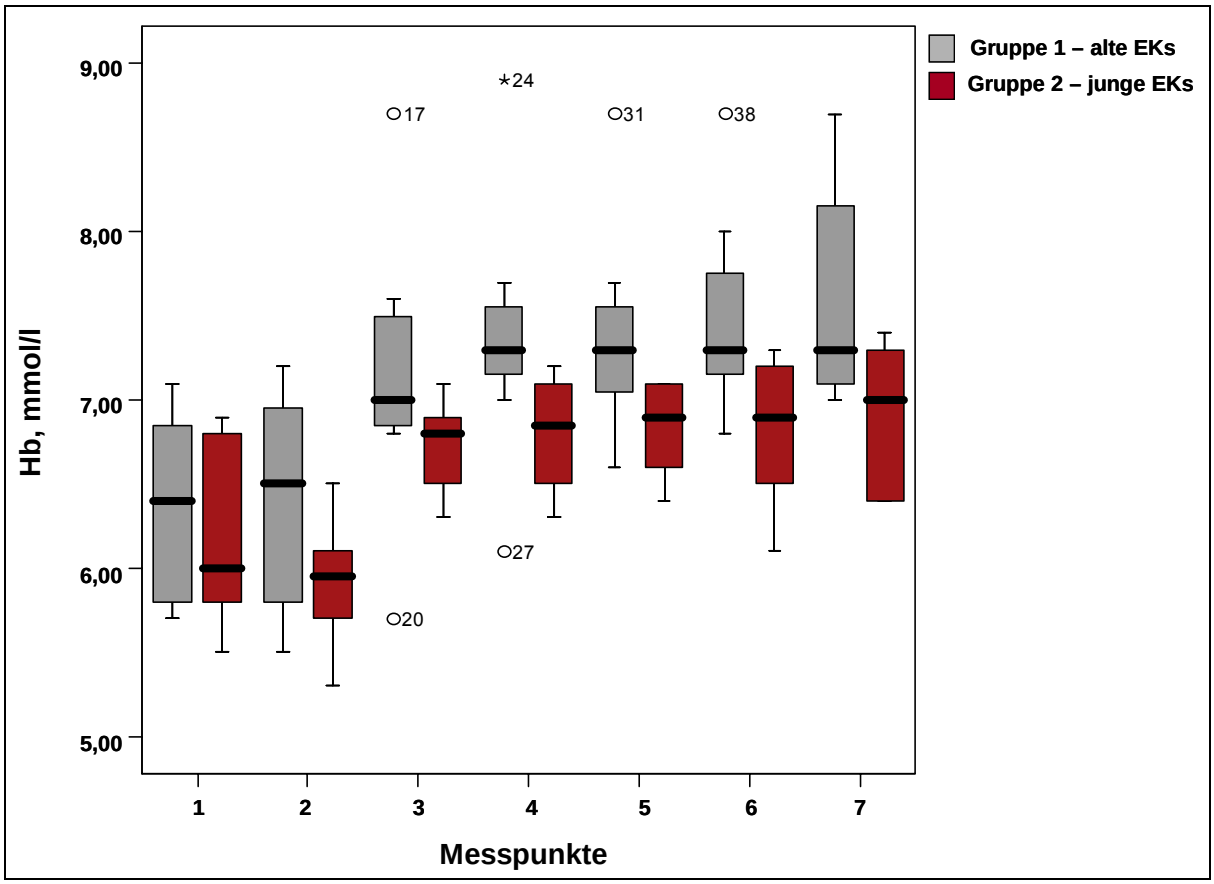

Abbildung 16: Hämoglobinkonzentration (Hb, mmol/l)

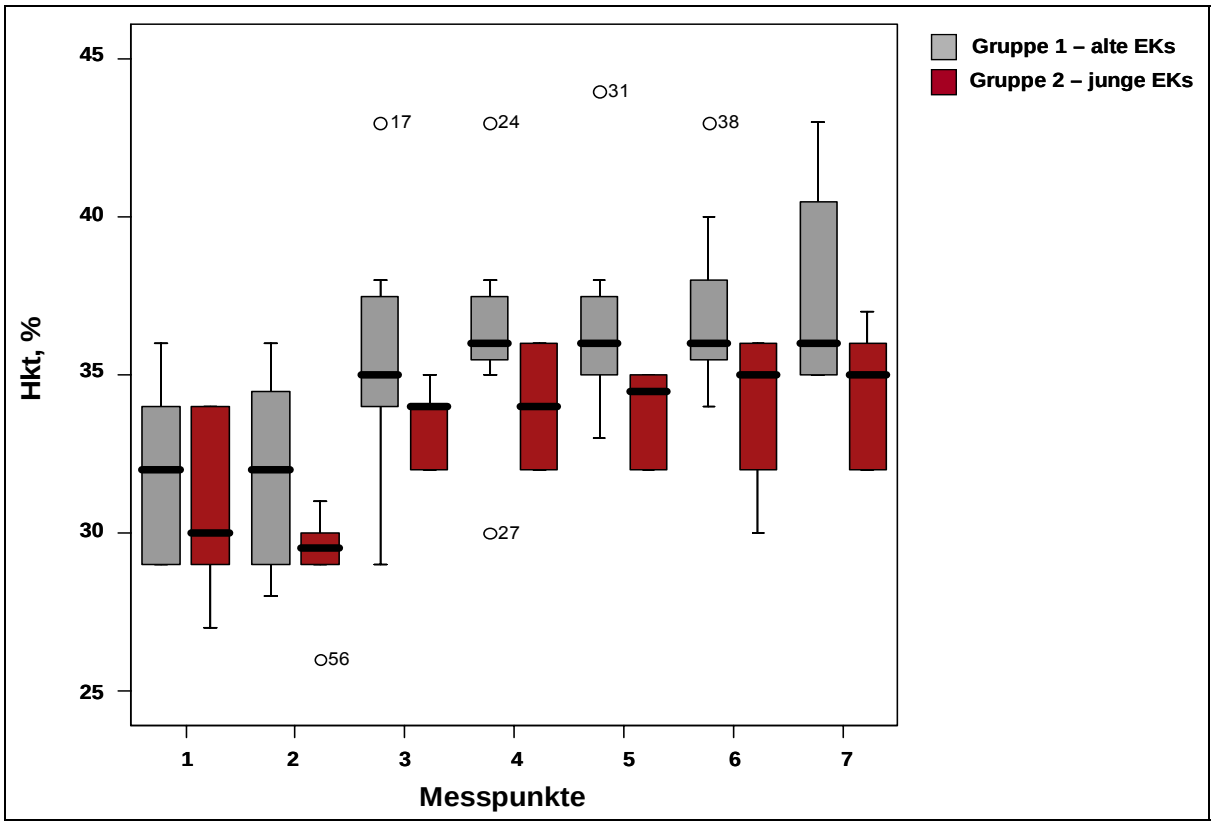

Abbildung 17: Hämatokrit (Hkt, %)

4.2.2 Hämodynamik

Die hämodynamischen Parameter weisen mit Ausnahme des CI kaum Veränderungen während des Untersuchungsverlaufs auf.

Die Herzfrequenz, dargestellt in der Abbildung 18, ist bei der Betrachtung der Medianwerte in beiden Gruppen mit über 100 min^{-1} (MP 1: Gruppe 1: 123,0 ± 18,8 min^{-1}; Gruppe 2: 119,0 ± 25,6 min^{-1}) erhöht.

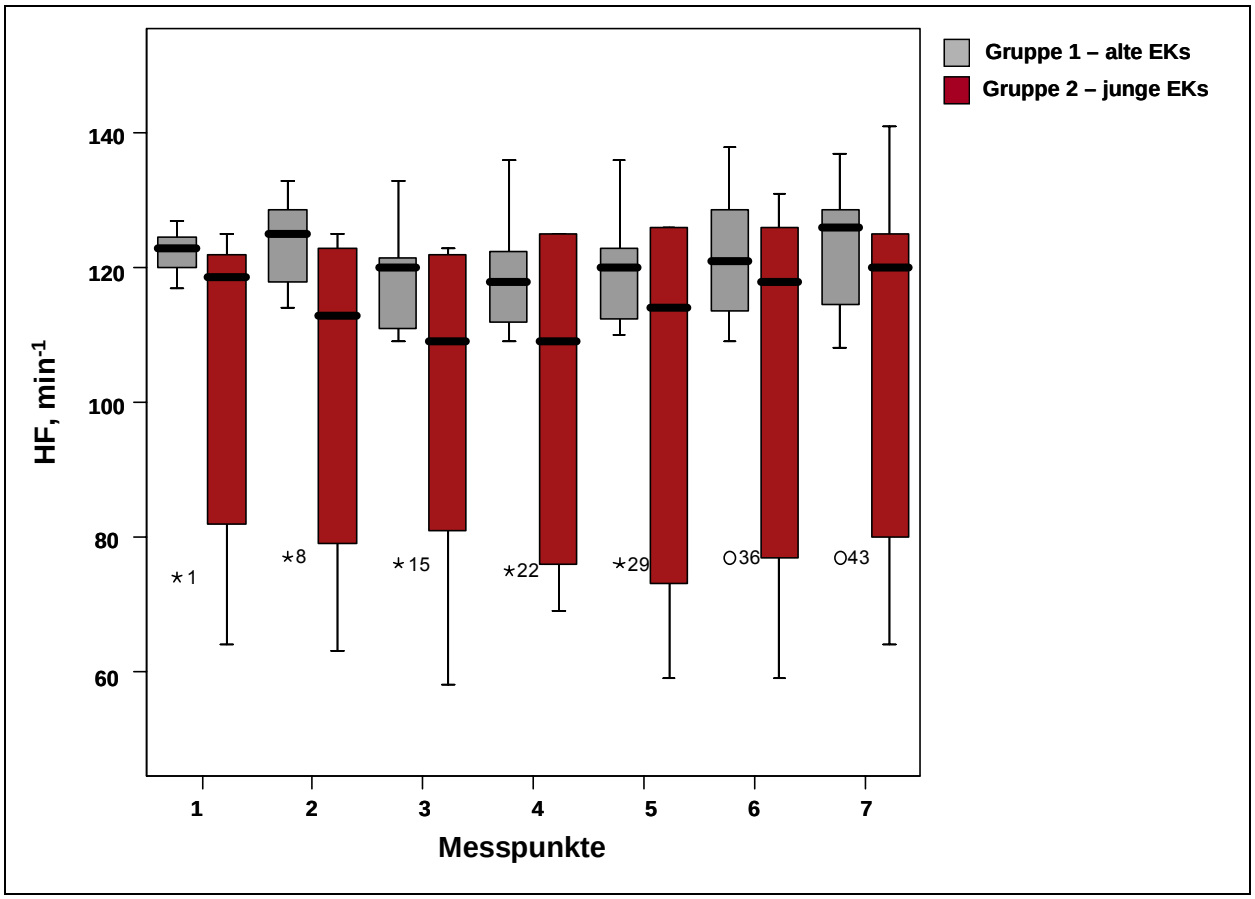

Abbildung 18: Herzfrequenz (HF, min^{-1})

Während die Messwerte der Patienten der Gruppe 1 sich dicht um einen Wert (120 min^{-1}) bewegen, streuen sie in der Gruppe 2 zwischen 80 und 120 min^{-1}. Zudem befinden sich die Medianwerte der Gruppe 1 zu jedem Messzeitpunkt etwas über denen der Gruppe 2. Im Verlauf der Untersuchung zeigt sich die HF nahezu unbeeinflusst von der Transfusion.

Der Verlauf des Blutdrucks wird nachfolgend in der Abbildung 19 dargestellt. Er erscheint mit Median-Werten unter 80 mmHg (MP 1: Gruppe 1: 76,0 ± 13,1 mmHg; Gruppe 2: 78,0 ± 13,7 mmHg) im normotonen Bereich. Zunächst (Messpunkte 1 und 2) ähneln sich die Medianwerte für den MAP beider Gruppen.

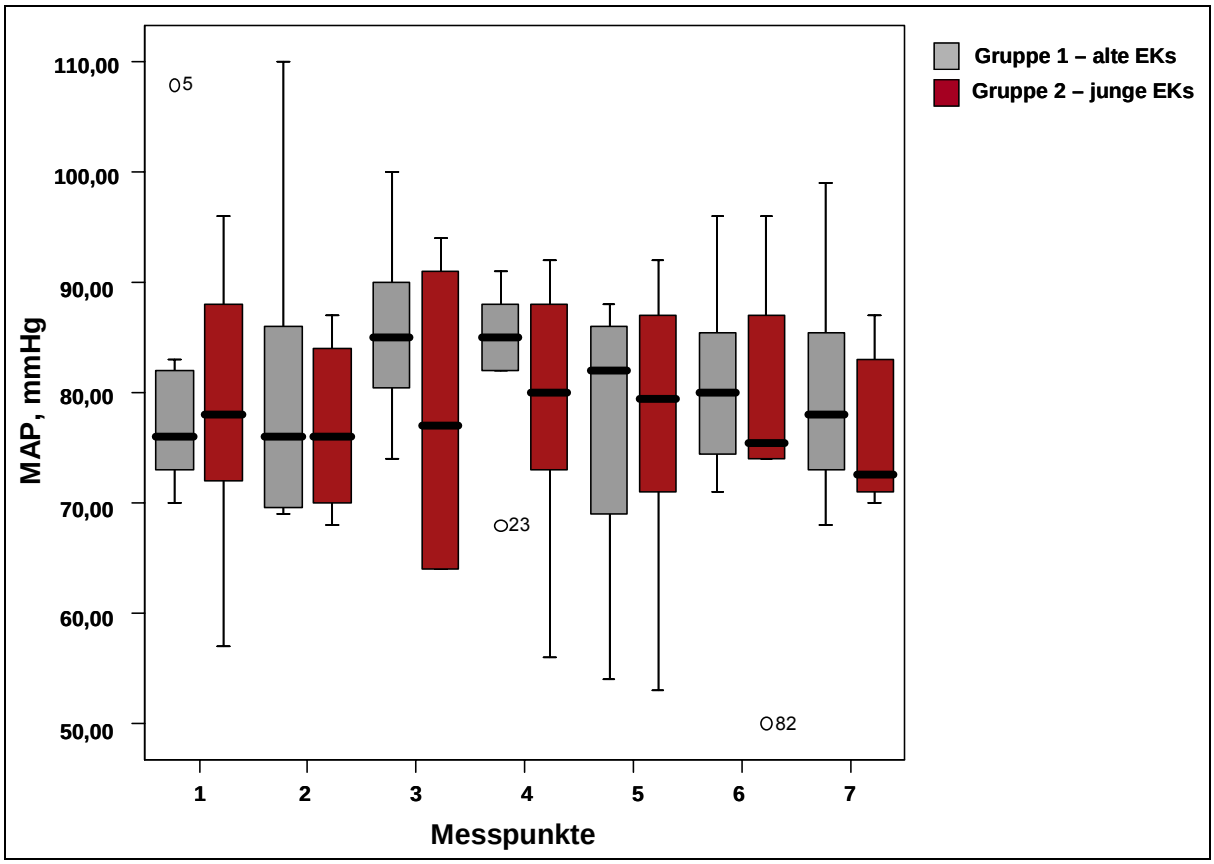

Abbildung 19: Mittlerer arterieller Druck (MAP, mmHg)

Jedoch unmittelbar nach der Transfusion, zu den Messpunkten 3 und 4, weichen die Medianwerte in der Darstellung der Abbildung 19 etwas auseinander. Gleichzeitig stellt sich in der Abbildung zu den Messpunkten 3 und 4 eine stärkere Streuung der Werte der Patienten der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 dar. Diese befinden sich zum Messpunkt 3 zwischen 64 und 94 mmHg, während die Werte in der Gruppe 1 sich zwischen 74 und 100 mmHg bewegen.

Die Medianwerte für den CI bewegen sich in beiden Behandlungsgruppen während des gesamten Untersuchungszeitraums mit Werten über 4 l/min/m² oberhalb des Normbereichs. Die Streuung dieser Werte, wie auch in der grafischen Darstellung ersichtlich, ist jedoch sehr groß. So verteilen sich die Werte in der Gruppe 1 zwischen 3,5 und 6,2 l/min/m² und in der Gruppe 2 zwischen 3,2 und 6,8 l/min/m². Der Verlauf wird nachfolgend in der Abbildung 20 dargestellt. Die hier erkennbare Differenz zwischen den Medianwerten zum Messpunkt 1 ist nach statistischer Prüfung nicht signifikant. Sie nimmt bis zum Messpunkt 3 ab und ist mit dem Messpunkt 4 kaum mehr nachweisbar.

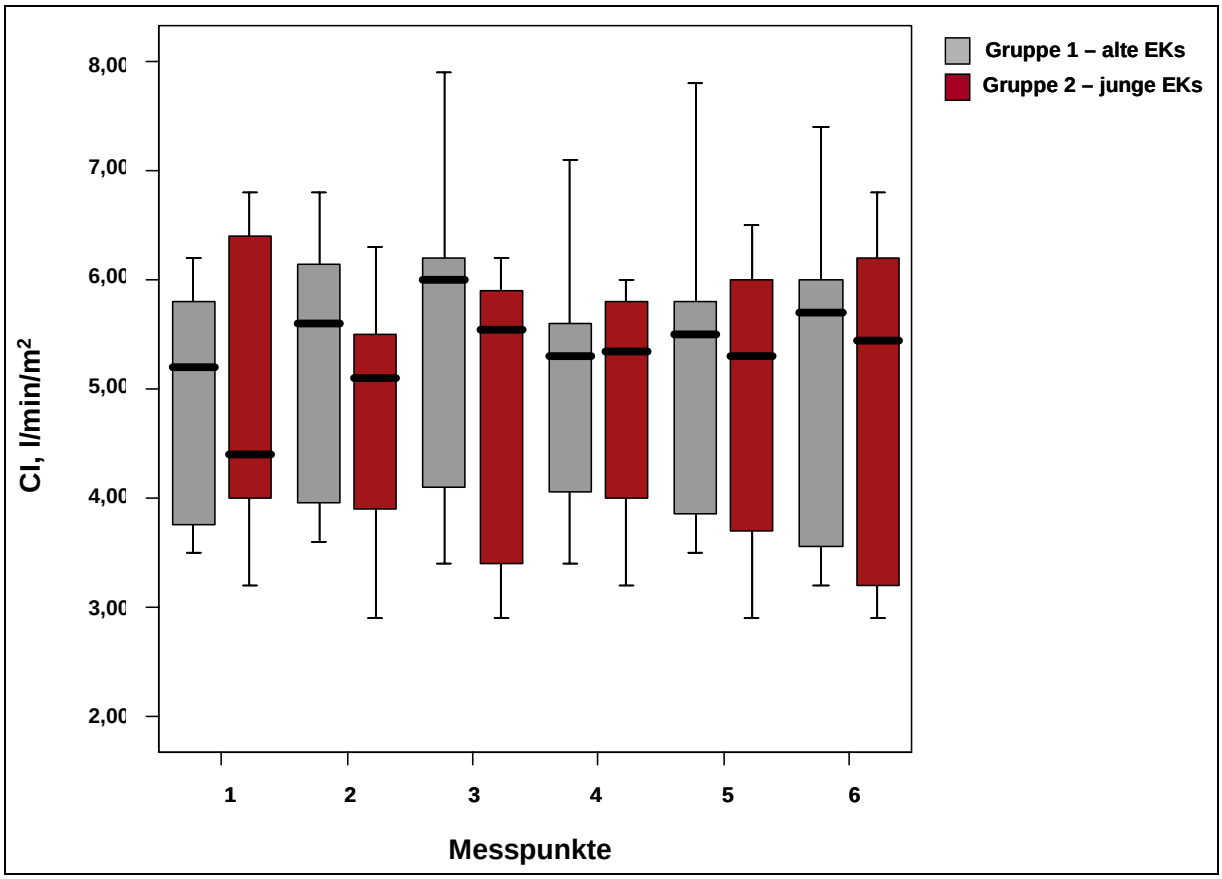

Abbildung 20: Cardiac Index (CI, l/min/m²)

Unmittelbar nach der Gabe der Erythrozytenkonzentrate lässt sich eine deutliche Erhöhung der Medianwerte des CI in beiden Gruppen erkennen.

Der ZVD und der Wedge-Druck (Abbildung 21 und Abbildung 22) sind mit Werten über 10 mmHg leicht erhöht bzw. im oberen Normbereich angeordnet. Die geringen Abweichungen der Medianwerte für den ZVD vor Gabe der Erythrozytenkonzentrate sind nach der statistischen Prüfung der Ausganswerte nicht signifikant. Diese Differenzen können jedoch während des gesamten Untersuchungsablaufes beobachtet werden. Nach der Transfusion finden sich keine deutlichen Veränderungen der ZVD-Werte.

Ähnlich verhalten sich auch die Werte des Wedge-Drucks. Zwischen den Medianwerten beider Gruppen finden sich kaum Abweichungen während des gesamten Untersuchungsablaufes. Auch kommt es nach der Transfusion zu keiner wesentlichen Veränderung der Wedge-Drücke. Auffallend jedoch ist eine sehr starke Streuung der Werte, insbesondere in der Gruppe 2.

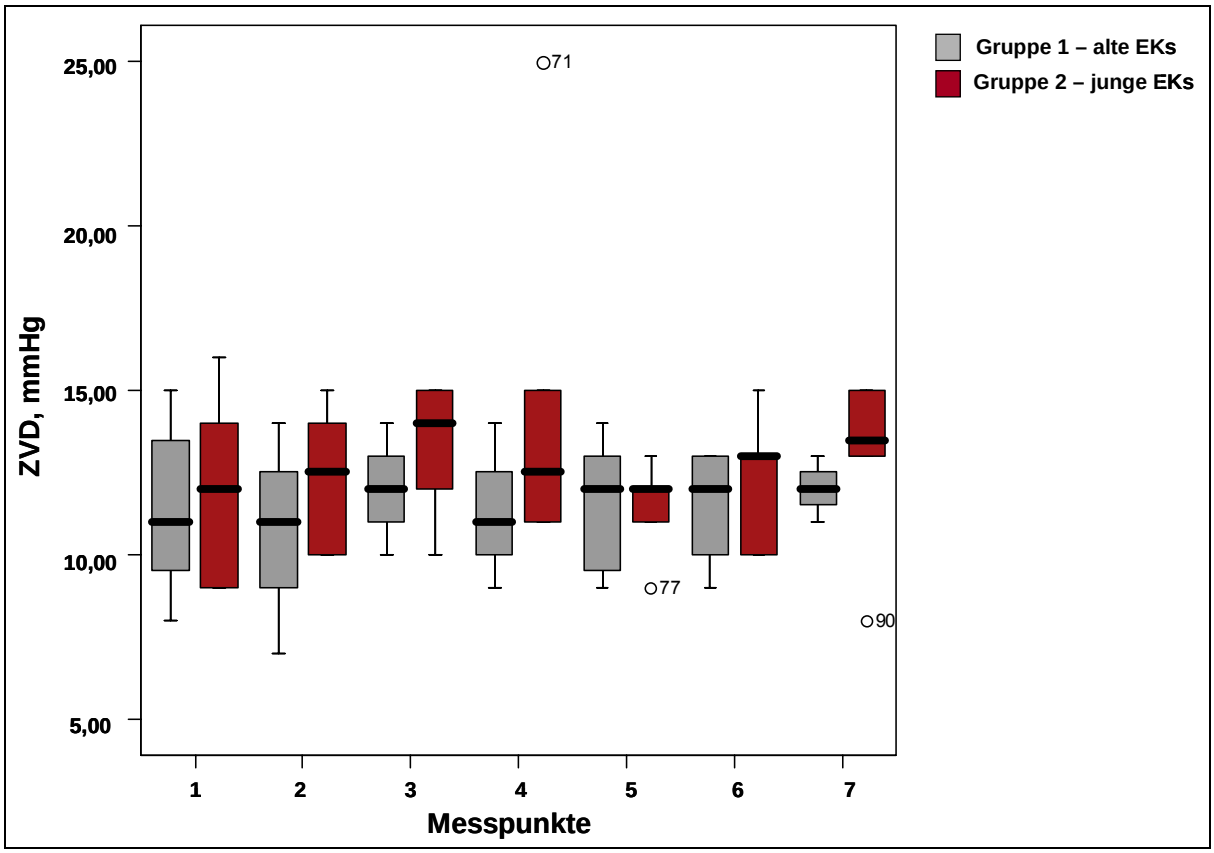

Abbildung 21: Zentralvenöser Druck (ZVD, mmHg)

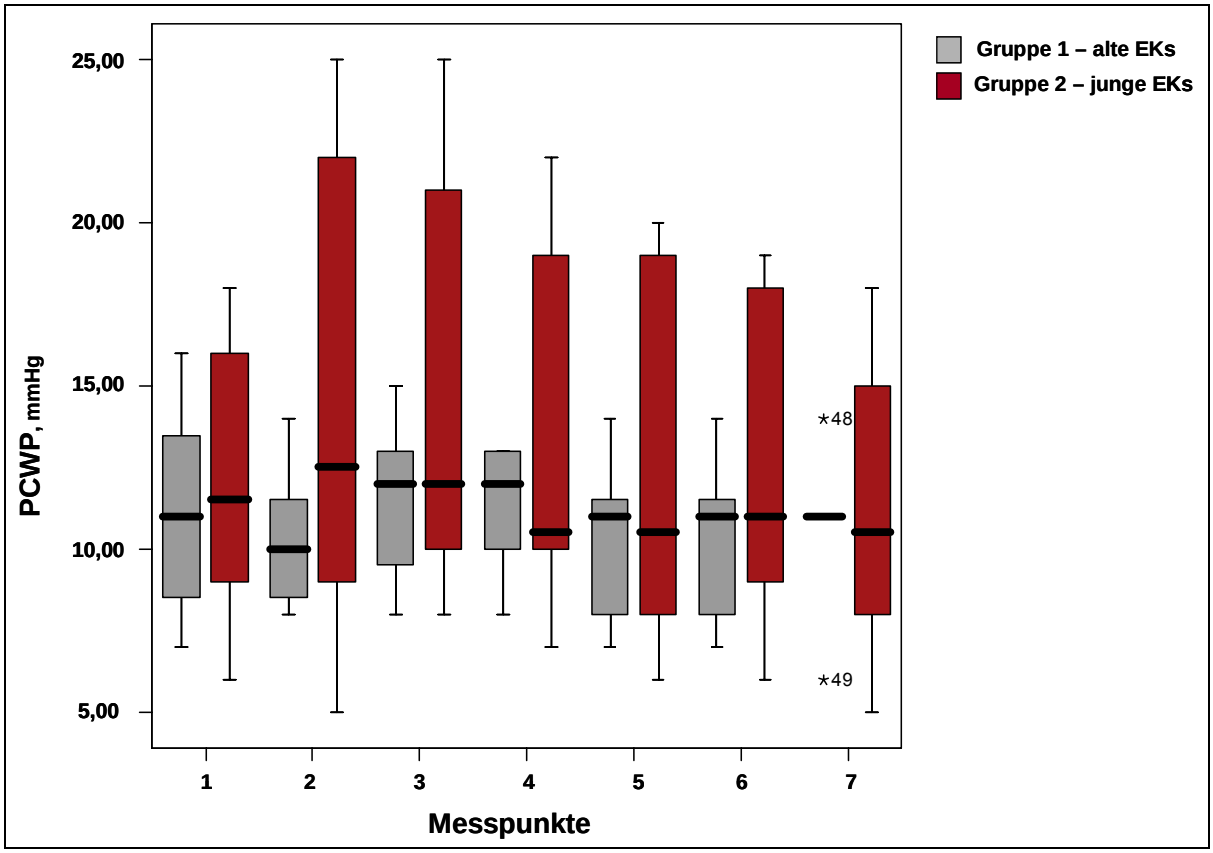

Abbildung 22: Wedge-Druck (PCWP, mmHg)

4.2.3 Sauerstofftransport

Das Sauerstoffangebot (Abbildung 23) befand sich initial in beiden Gruppen (Median ± Standardabweichung: Gruppe 1 695 ± 130 ml/min/m^2; Gruppe 2 647 ± 169 ml/min/m^2) über dem beschriebenen Referenzbereich (Abbildung 7). Dabei streuten die Ausgangswerte innerhalb beider Behandlungsgruppen: Gruppe 1 zwischen 481 und 843 ml/min/m^2; Gruppe 2 von 427 bis 873 ml/min/m^2. Die in der Abbildung 23 zum Messpunkt 1 erkennbare leichte Differenz zwischen den Medianwerten beider Gruppen ist nicht signifikant, jedoch im weiteren Verlauf zu jedem Messpunkt zu beobachten. Dabei erscheinen die Medianwerte der Gruppe 1 etwas größer im Vergleich zu denen der Gruppe 2. Nach Beendigung der Transfusion findet sich in beiden Gruppen, wie in Abbildung 23 dargestellt, ein deutlicher Anstieg der Medianwerte. Der Verlauf der Medianwerte während des Untersuchungszeitraums ist in beiden Gruppen ähnlich.

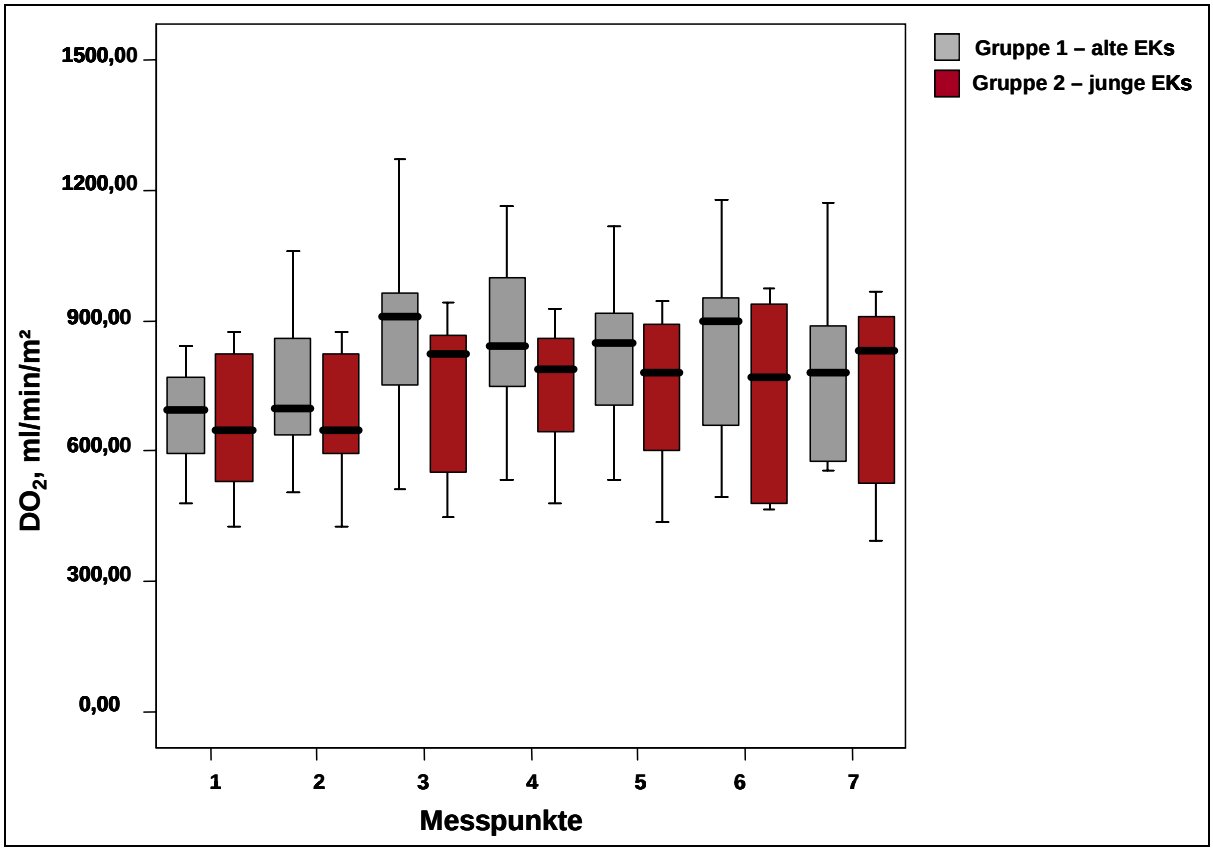

Abbildung 23: Sauerstoffangebot (DO_2, ml/min/m^2)

Der Sauerstoffverbrauch wurde zum einen kalorimetrisch (VO_2, K) ermittelt und zum anderen berechnet (VO_2, F). Auch er ist schon vor Behandlungsbeginn in beiden Gruppen mit Werten über 160 ml/min/m^2 erhöht. Wie aus der Tabelle 5 und der Tabelle 6 hervorgeht, verhalten sich die gemessenen und errechneten VO_2-Werte

ähnlich. In beiden Gruppen erscheinen die kalorimetrisch ermittelten Daten tendenziell ein wenig größer gegenüber den gemessenen Werten.

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
DO_2	678 ± 130	751 ± 199	875 ± 238	862 ± 221	821 ± 192	828 ± 235	794 ± 252
VO_2, F	191 ± 40	201 ± 49	197 ± 48	184 ± 36	191 ± 32	202 ± 45	175 ± 39
VO_2, K	196 ± 57	196 ± 53	198 ± 57	198 ± 57	199 ± 57	201 ± 58	203 ± 58
$SmvO_2$	71 ± 4	70 ± 5	74 ± 6	75 ± 6	72 ± 4	71 ± 6	71 ± 6

Tabelle 5: Sauerstoffangebot (DO_2, ml/min/m²), Sauerstoffverbrauch (VO_2, ml/min/m²), kalorimetrisch (K) bzw. rechnerisch (F), gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{mv}O_2$, %) Mittelwerte und Standardabweichungen zu den Messpunkten (MP) 1-7, Gruppe 1

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
DO_2	658 ± 169	638 ± 166	743 ± 197	741 ± 162	740 ± 190	734 ± 218	794 ± 252
VO_2, F	169 ± 38	166 ± 21	171 ± 39	171 ± 29	172 ± 46	180 ± 34	164 ± 38
VO_2, K	175 ± 11	179 ± 23	183 ± 27	179 ± 28	179 ± 32	179 ± 29	179 ± 35
$SmvO_2$	74 ± 5	76 ± 3	79 ± 4	77 ± 4	77 ± 5	76 ± 3	76 ± 3

Tabelle 6: Sauerstoffangebot (DO_2, ml/min/m²), Sauerstoffverbrauch (VO_2, ml/min/m²), kalorimetrisch (K) bzw. rechnerisch (F), gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($SmvO_2$, %) Median und Standardabweichungen zu den Messpunkten (MP) 1-7, * p < 0,05, Gruppe 2

Im Anschluß an die Transfusion der Erythrozytenkonzentrate konnte in keiner der beiden Behandlungsgruppen eine deutliche Erhöhung des VO_2 beobachtet werden. Dabei übt weder die angewandte Messmethode noch das Alter der Erythrozytenkonzentrate einen Einfluß aus. Das Verhalten des Sauerstoff-verbrauchs während des Untersuchungszeitraums ist in der Abbildung 24 und in der Abbildung 25 dargestellt. Ähnlich wie die Darstellung der Mittelwerte in der Tabelle weisen die Medianwerte in den Abbildungen kaum Unterschiede im Verlauf des VO_2 zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf. Auch hier zeigen sich höhere VO_2-Werte bei den Patienten der Gruppe 1, wobei die statistische Untersuchung der Ausgangswerte keine signifikanten Unterschiede fand.

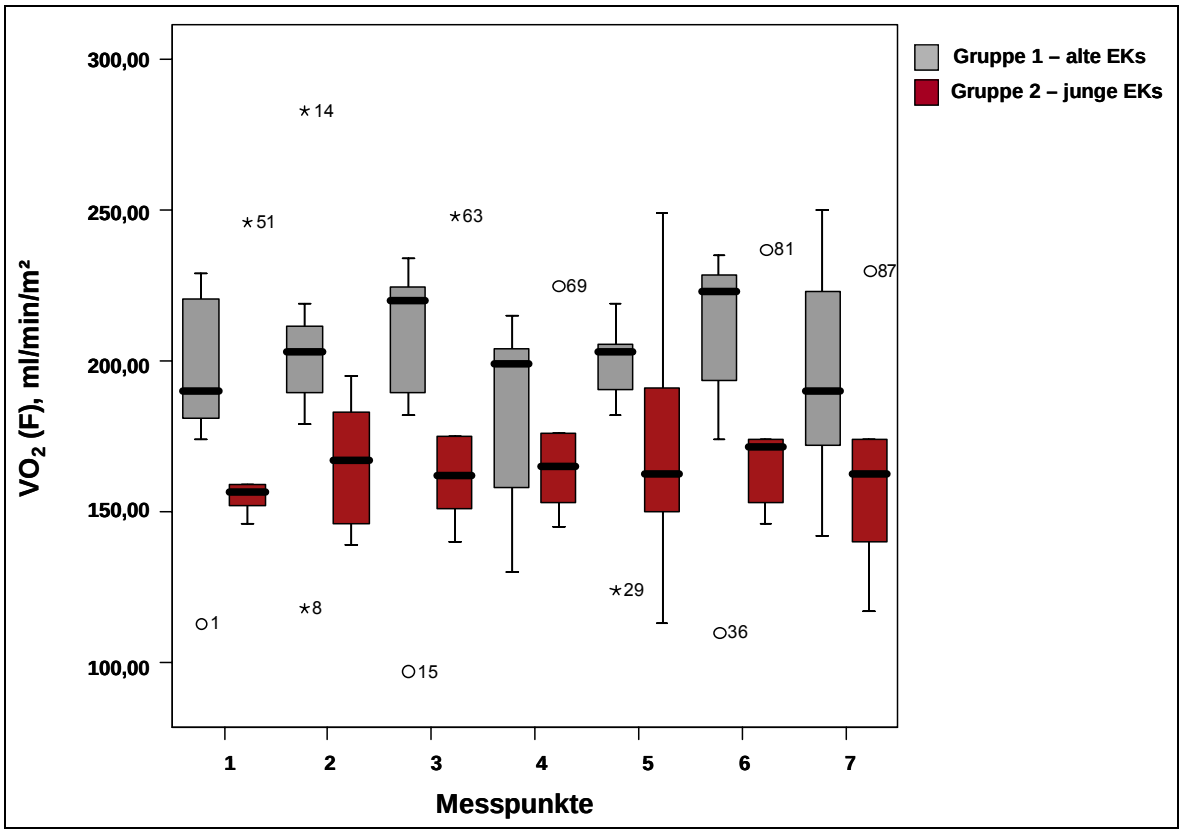

Abbildung 24: Sauerstoffverbrauch berechnet (VO_2(F), ml/min/m^2)

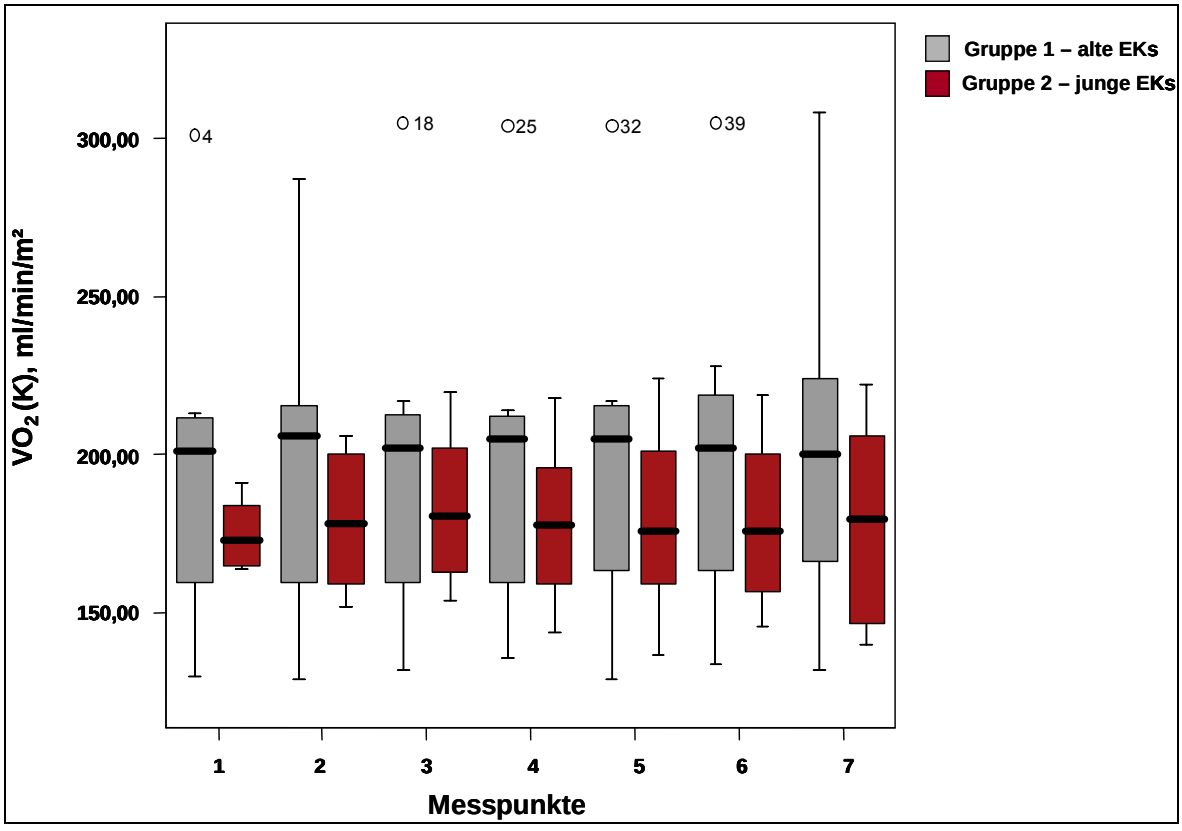

Abbildung 25: Sauerstoffverbrauch gemessen (VO_2(K), ml/min/m^2)

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung befindet sich zu Beginn der Untersuchung knapp über 70 %. Die in der Abbildung 26 dargestellte Differenz zum Messpunkt 1 ist nach der statistischen Prüfung nicht signifikant. Unmittelbar nach der Transfusion finden sich erhöhte Medianwerte für die $SmvO_2$, die sich jedoch zum Messpunkt 5 scheinbar wieder normalisieren. Die Werte für den $SmvO_2$ verhalten sich in beiden Gruppen während des gesamten Untersuchungszeitraums ähnlich.

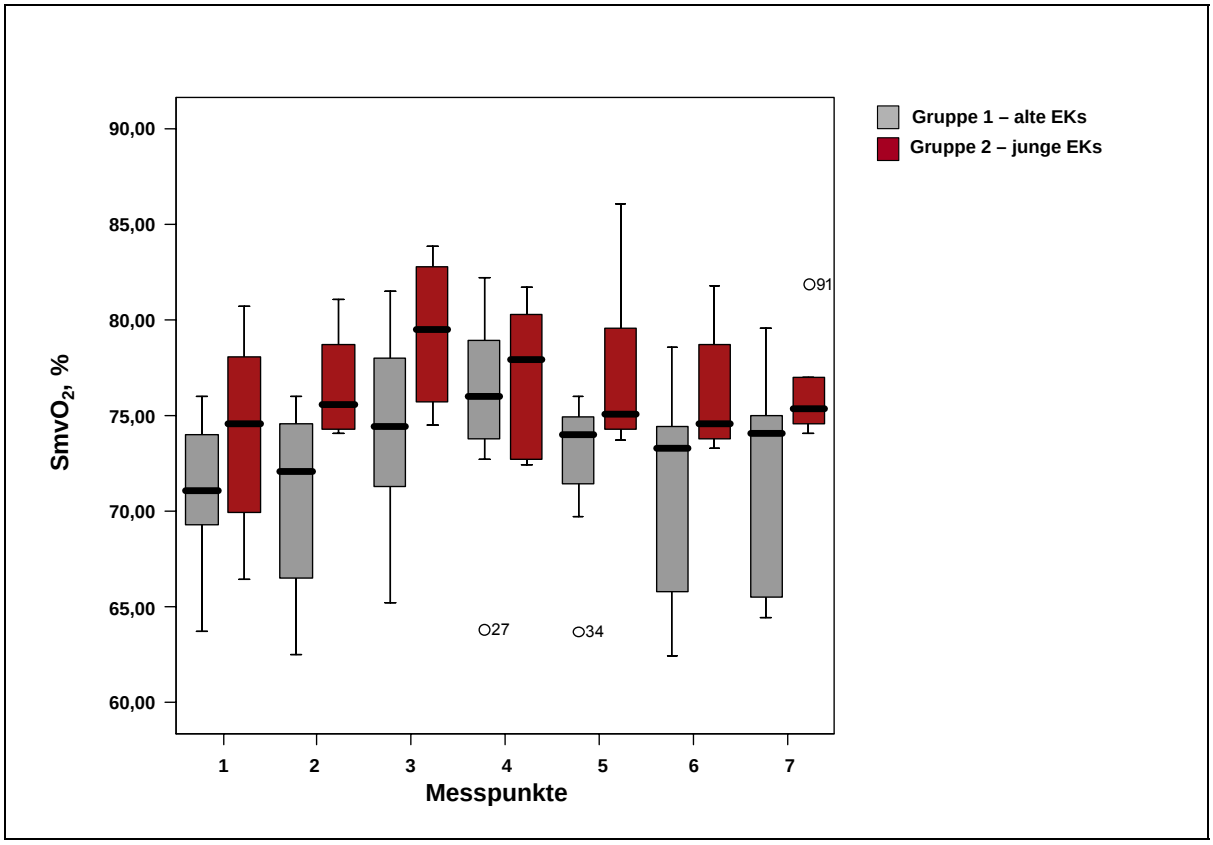

Abbildung 26: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{mv}O_2$, %)

4.2.4 Mikrozirkulation

Die ermittelten Parameter zur Beurteilung der Mikrozirkulation: Laktat, pH_i und CO_2gap, weisen während des Untersuchungsablaufs zwischen den Patienten starke Streuungen auf. Die Laktatwerte zum Messpunkt 1 bewegen sich in beiden Behandlungsgruppen zwischen 1,9 und 6,1 mmol/l. Bei der Betrachtung der Medianwerte befindet sich die Laktatkonzentration jedoch mit über 2 mmol/l (Gruppe 1 3,2 ± 1,4; Gruppe 2 3,1 ± 1,5) im pathologischen Bereich. Wie in der Abbildung 27 zu sehen, finden sich zwischen den Behandlungsgruppen keine Differenzen bei der Betrachtung der Medianwerte, auch verändern sie sich während des gesamten Untersuchungszeitraums kaum. Auffällig ist jedoch eine starke Standardabweichung, vor allem bei den Patienten der Gruppe 1.

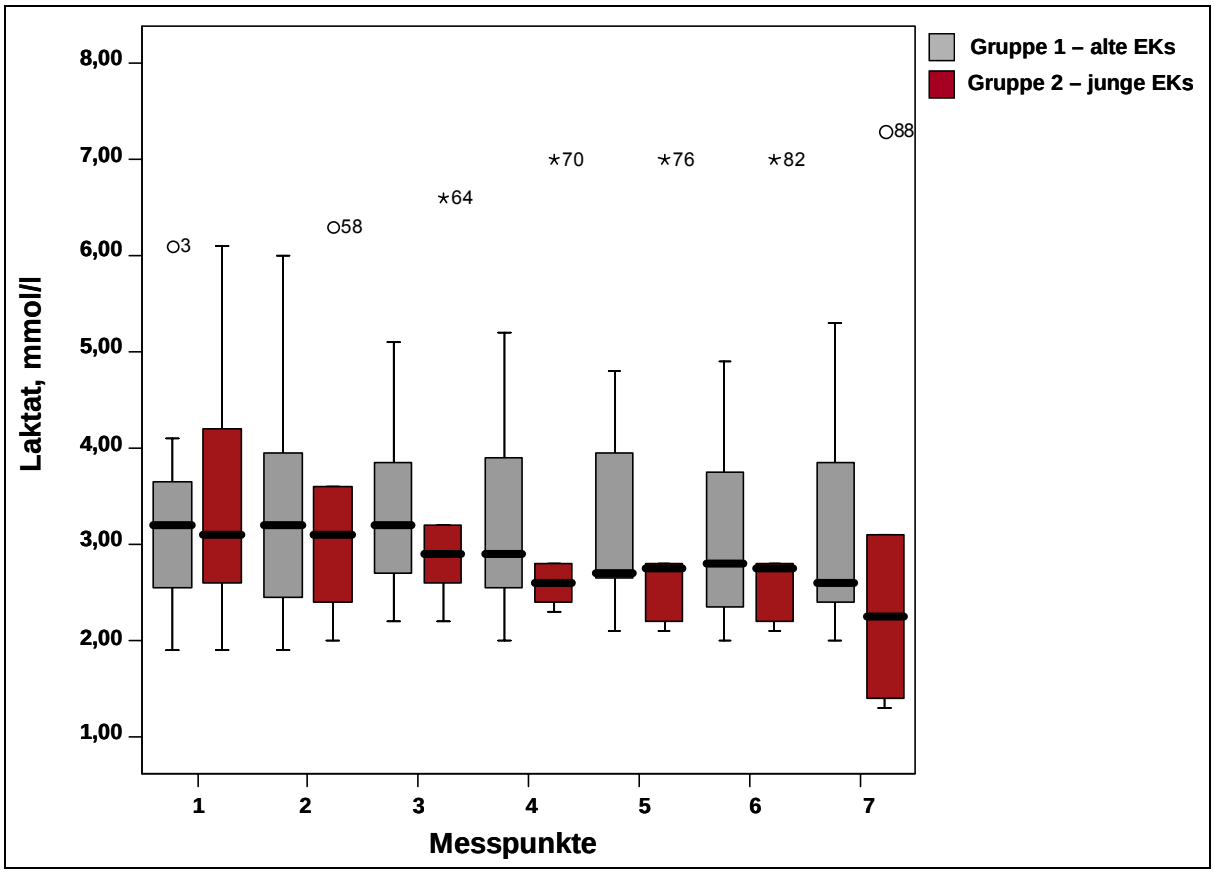

Abbildung 27: Laktat (mmol/l)

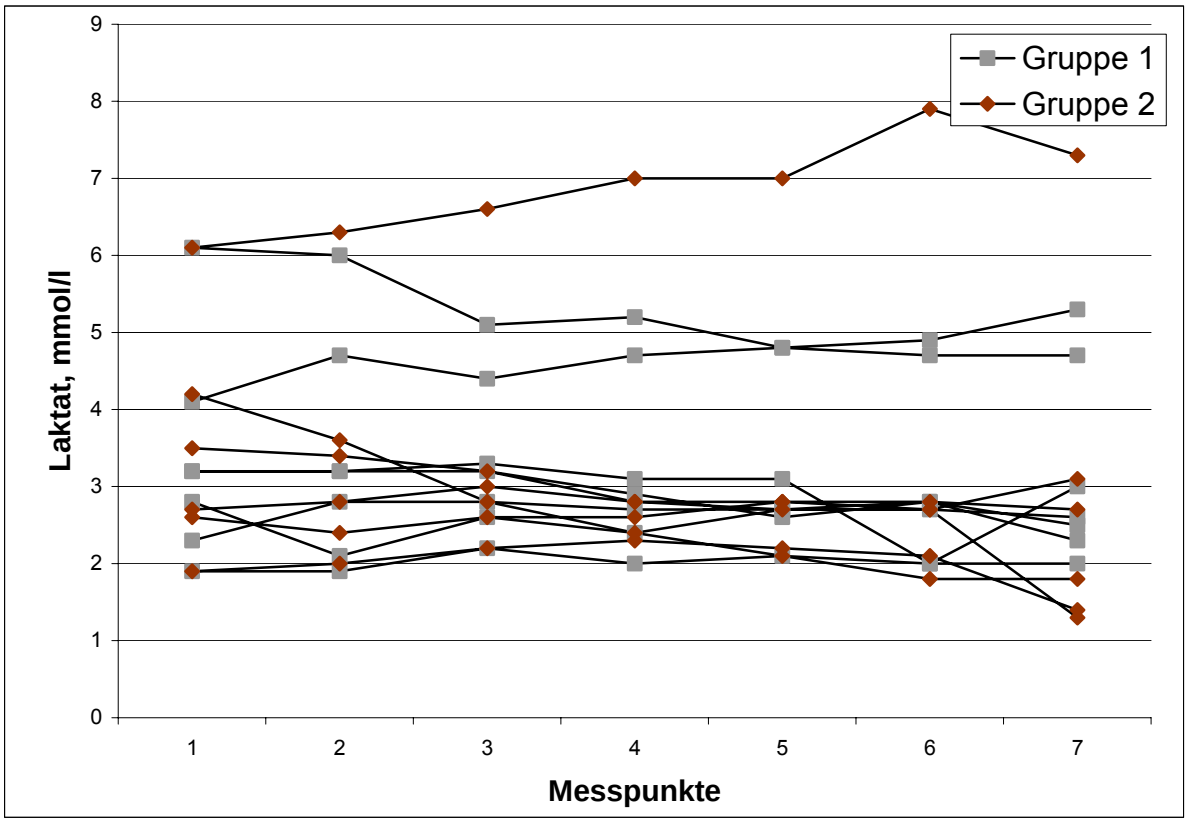

Abbildung 28: Laktat (mmol/l), Einzelverläufe

Die nähere Betrachtung der einzelnen Verläufe in der Abbildung 28 veranschaulicht, dass der größte Teil der Werte sich zwischen 2 und 4 mmol/l bewegt. Nur 2 Patienten in der Gruppe 1 sowie ein Patient in der Gruppe 2 weichen mit Laktatwerten weit über 4 mmol/l deutlich vom Durchschnitt ab.

Die pH_i-Werte weisen in den Behandlungsgruppen ebenfalls starke Streuungen auf. Ausgeprägter treten sie ebenfalls in der Gruppe 1 in Erscheinung, wie die nachfolgende Abbildung veranschaulicht.

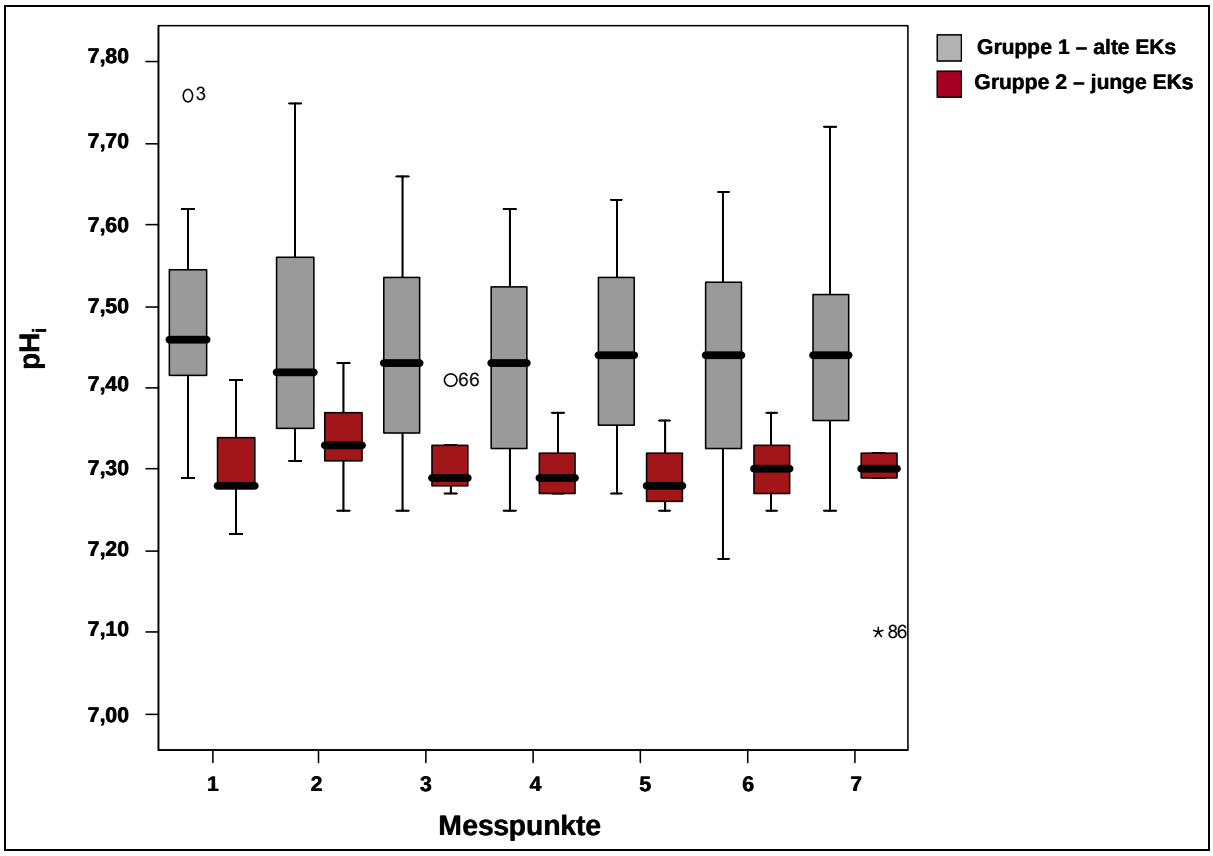

Abbildung 29: pH_i-Werte

So finden sich zum Messpunkt 1 für die Patienten der Gruppe 1 Werte zwischen 7,29 und 7,76 und in der Gruppe 2 Werte zwischen 7,22 und 7,41.

Schon vor Beginn der Transfusion werden signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen deutlich (Tabelle 4). Während die Daten der Gruppe 1 sich deutlich im physiologischen Bereich befinden, wird dieser durch die Messergebnisse der Gruppe 2 unterschritten. Diese Differenz zwischen den Medianwerten beider Behandlungsgruppen kann in der Abbildung 29 und in der Abbildung 30 zu jedem Messpunkt vorgefunden werden. Im gesamten Beobachtungszeitraum verändern sich die Messwerte jedoch kaum.

Die Abbildung 30 veranschaulicht die einzelnen Verläufe der Patienten. Hierbei fallen die stark voneinander abweichenden Verläufe der pH_i-Werte der Patienten der Gruppe 1 auf, während sich die pH_i-Werte der Gruppe 2 im ähnlichen Bereich bewegen.

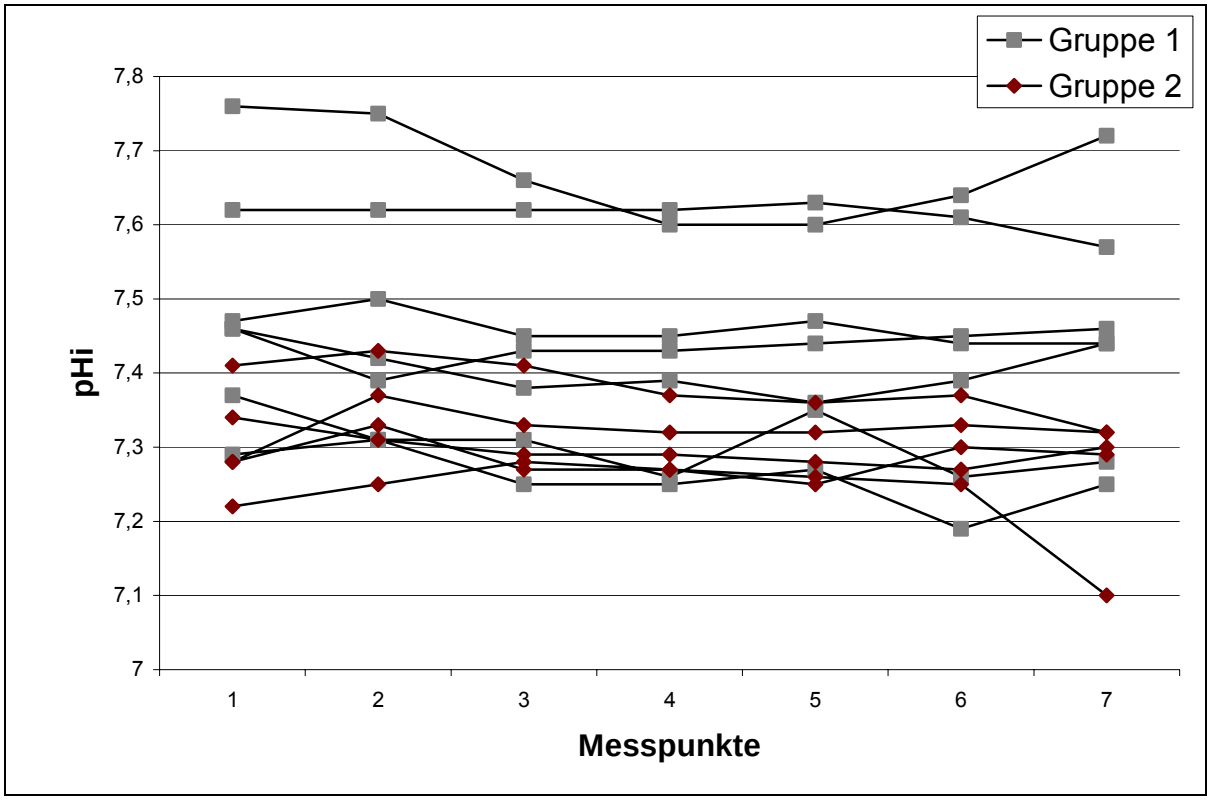

Abbildung 30 pH_i-Werte, Einzelverläufe

Auch für die Werte des CO_2gap wurden erhebliche Streuungen zwischen den untersuchten Patienten gefunden. So bewegen sich die Daten (Abbildung 32) in der Gruppe 1 noch vor Transfusionsbeginn zwischen – 14 und 16 mmHg und in der Gruppe 2 zwischen 4 und 18 mmHg. Der Median (Abbildung 31) jedoch befindet sich unter 10 mmHg (Gruppe 1: 5 ± 12; Gruppe 2: 7 ± 6). Desweiteren finden sich hier in der Abbildung, ähnlich zum Verlauf der pHi-Werte, leichte Differenzen zwischen den Medianwerten beider Gruppen. Zu Beginn der Untersuchung sind diese kaum ausgeprägt und nehmen im weiteren Verlauf auch nur gering zu. Im gesamten Beobachtungszeitraum können daher keine ausgeprägten Veränderungen in der Abbildung 31 erkannt werden. In der Abbildung 32 sind die einzelnen Verläufe dargestellt. Sie veranschaulicht zum einen die ausgeprägte Streuung der Daten in der Gruppe 1 zum anderen können die differierenden Einzelverläufe der Patienten dieser Gruppe verfolgt werden.

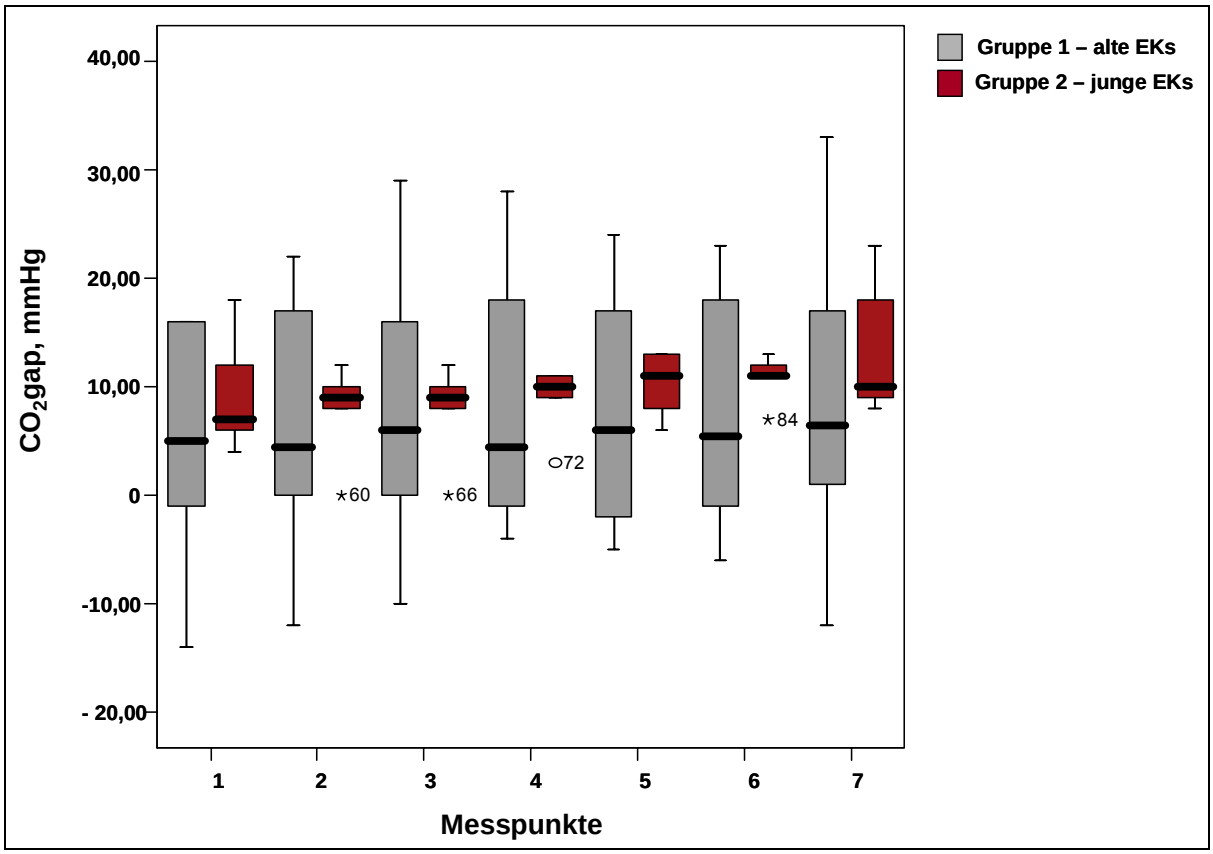

Abbildung 31: Kohlendioxidlücke (CO_2gap, mmHg)

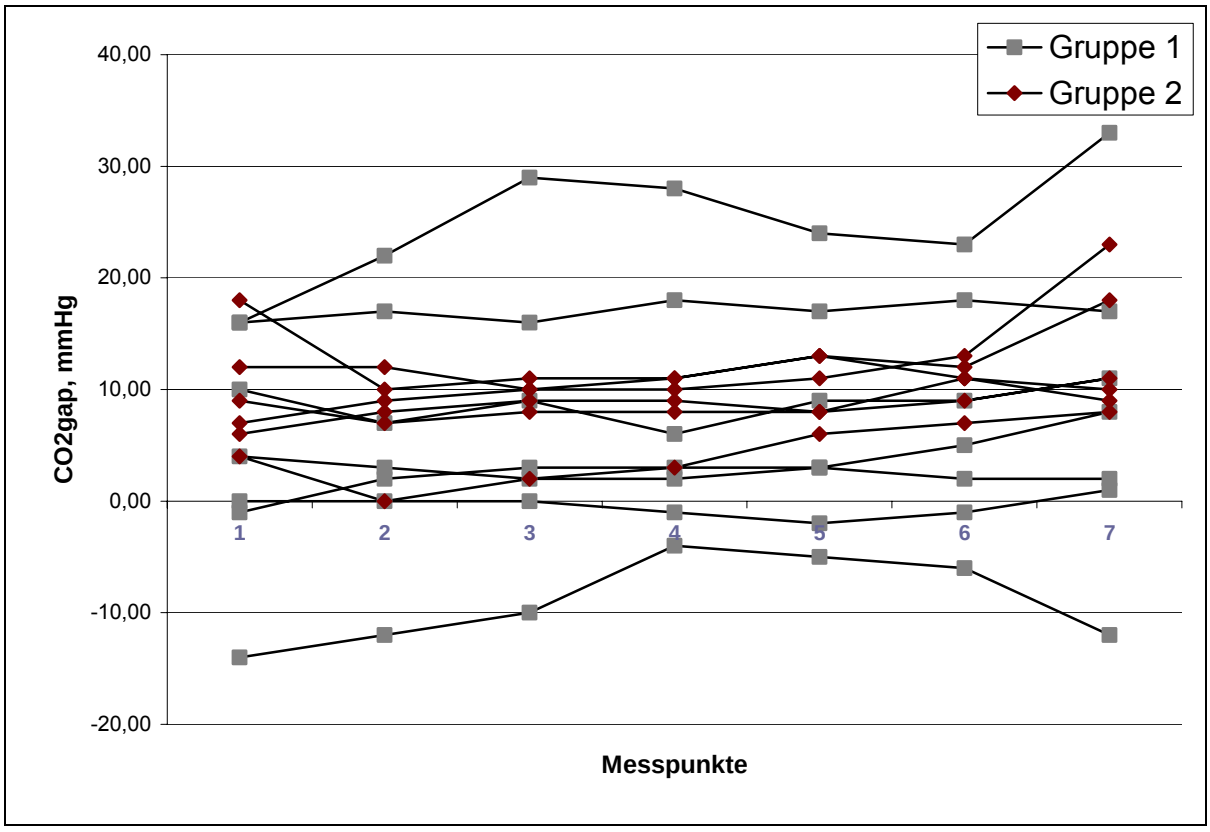

Abbildung 32: Kohlendioxidlücke (CO_2gap, mmHg), Einzelverläufe

5. DISKUSSION

Die Sepsis und der septische Schock gehören trotz Fortschritten in der Intensivmedizin zu der Haupttodesursache von Patienten auf nichtkardiologischen Intensivstationen in den westlichen Ländern (13, 83). Daten aus verschiedenen westlichen Ländern unterstreichen die große klinische sowie sozioökonomische Bedeutung der Sepsis in der Intensivmedizin (2, 3, 4). Aufgrund dessen hat es in den letzten drei Jahrzehnten auf dem Gebiet der Sepsis erhebliche Forschungsanstrengungen gegeben. Eines der untersuchten Therapiekonzepte ist das Anstreben eines supranormalen Sauerstoffangebots bei septischen Patienten. Hintergrund für dieses Therapiekonzept war die Beobachtung, dass in der Sepsis Patienten mit einem erhöhten Sauerstoffangebot mit einem besseren Outcome profitierten. Eng verbunden mit diesem Therapiekonzept ist der Name W. C. Shoemaker. Seine Arbeitsgruppe veröffentlichte 1973 in einer retrospektiven Untersuchung signifikante Korrelationen der Hämodynamik und des Sauerstoffangebots mit der Mortalität schwer kranker Patienten (84, 85). Die Überlebenden dieser Studie besaßen im Vergleich zu den Verstorbenen eine signifikant größere kardiale Auswurfleistung sowie ein signifikant höheres DO_2 und VO_2. Die gleiche Arbeitsgruppe verglich bei verschiedenen Krankheitsbildern die hämodynamischen Parameter von Überlebenden und Verstorbenen. Die gefundenen Werte für den Cardiac Index, DO_2 und VO_2 lagen außer bei Myokardinfarktpatienten oberhalb der Normwerte von gesunden Menschen. Shoemaker et al begründeten die Bedeutung der supranormalen DO_2-Werte u.a. damit, dass aufgrund einer erhöhten kritischen DO_2-Schwelle normale DO_2-Werte den gesteigerten Sauerstoffbedarf nicht mehr decken können. Dies würde im Körper zu einer länger andauernden Sauerstoffunterversorgung und zur Ausbildung einer „Sauerstoffschuld“ führen, die die Ursache für das nachfolgende Multiorganversagen darstellen würde (86). Diesen Ergebnissen schlossen sich eine Reihe prospektiv randomisierter Studien an. Unter dem Einsatz von Katecholaminen gelang es verschiedenen Arbeitsgruppen (87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94) eine signifikante Steigerung von CI bzw. DO_2 und VO_2 zu erreichen. In einigen Untersuchungen konnte mit der Steigerung von CI bzw. DO_2 und VO_2 sogar eine Verbesserung der Mortalität beobachtet werden (87, 88). Tuchschmidt et al. randomisierten in einer Untersuchung 70 Intensivpatienten mit vermuteter Sepsis in zwei Gruppen (87). In der Behandlungsgruppe sollte ein CI von > 6 l/min/m^2 und ein MAP von > 90 mmHg

erreicht werden, in der Kontrollgruppe wurde nur ein CI von > 3 l/min/m^2 angestrebt. Zur Erhöhung von CI und DO_2 wurden in der Behandlungsgruppe Volumen, Dopamin, Dobutamin und Noradrenalin eingesetzt. 19 Patienten wurden nach der Randomisierung aus verschiedenen Gründen bei der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Die Mortalität betrug in der Behandlungsgruppe 50% und in der Kontrollgruppe 72%. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die Arbeitsgruppe um Boyd (88) randomisierte 107 chirurgische Risikopatienten und teilte diese einer Behandlungsgruppe und einer Kontrollgruppe zu. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden in der perioperativen Periode nach bestmöglichem Standard behandelt. Zusätzlich erhielten die Patienten der Behandlungsgruppe Dopexamin, um die DO_2 auf über 600 ml/min/m^2 anzuheben. Die Behandlung begann bei den meisten eingeschlossenen Patienten bereits präoperativ. Von den untersuchten Patienten waren nur ca. 5% septisch. Es fanden sich in der Behandlungsgruppe eine erheblich geringere perioperative Mortalität (5,7% vs. 22,2%, p=0,015), eine niedrigere postoperative Komplikationsrate und geringere Therapiekosten.

Andererseits zeigen die nachfolgenden Arbeiten, dass nicht bei allen Patienten die Anhebung des DO_2 auf supranormale Werte zu einer Verbesserung der Mortalität führt. Hayes et al. publizierten eine Untersuchung an 109 kritisch kranken Patienten (89, 93). In dieser Arbeit wurden alle Patienten, bei denen eine initiale Volumensubstitution nicht zum Erreichen supranormaler DO_2-Werte führte, einer Dobutaminbehandlungsgruppe (Ziel: CI>4,5 l/min/m^2, DO_2>600 ml/min/m^2, VO_2>170 ml/min/m^2) oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Ein Teil der Patienten (17) aus der Behandlungsgruppe benötigten zum Teil Dobutamindosen über 50 bis maximal 200 µg/kg/min. Die Mortalität in der Behandlungsgruppe lag mit 54% signifikant über der der Kontrollgruppe mit 34%. Die Untersuchung zeigt, dass nach ausreichender Volumengabe weniger die Katecholamintherapie, als vielmehr die Fähigkeit oder Unfähigkeit des Patienten auf eine solche Therapie zu reagieren möglicherweise der entscheidende Überlebensfaktor ist.

In einer großen italienischen Multi-Center-Studie randomisierten Gattinoni et al. (90) 762 kritisch kranke Patienten in eine Kontrollgruppe (Ziel: CI zwischen 2,5 und 3,5 l/min/m²), eine CI-Gruppe (Ziel: CI>4,5 l/min/m²) und eine Sauerstoffsättigungsgruppe (Ziel: SvO_2>70%). Zum Erreichen der Therapieziele wurden nach einer initialen Volumengabe mit Kristalloiden, Kolloiden bzw. Erythrozytenkonzentraten Katecholamine (Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin)

bzw., wenn notwendig, auch Vasodilatatoren (Nitroprussid, Nitrate) verabreicht. Erstaunlicherweise unterschieden sich die drei Gruppen nicht bezüglich Mortalität und Morbidität. Demzufolge scheint ein positiver Effekt durch das Erzielen hochnormaler HZV-Werte doch fraglich.

Im Zuge dieser Untersuchungen postulierte Sibbald (39) die Vorzüge der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten für die Behandlung schwer kranker, einschließlich septischer, Patienten. Er begründet die Vorteile der DO_2-Steigerung über die Transfusion von Erythrozytenkonzentrate unter anderem mit einer Erhöhung der Sauerstofftransportmoleküle, der Unterstützung der kardialen Funktion und der Verbesserung der Sauerstoffabgabe. Zudem findet sich bei schwer septisch erkrankten Patienten häufig eine Anämie, deren Behandlung die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich macht. Im Durchschnitt sind am 3. Tag einer Intensivstation 95% der kritisch kranken Patienten anämisch und bei 40-50% von ihnen wird die Transfusion von ca. 5 Erythrozytenkonzentraten während ihres Aufenthalts auf der ITS notwendig (78). Trotz der hohen Zahl von Bluttransfusionen bei kritisch kranken Patienten existieren nur wenige Daten, die die Effektivität der Bluttransfusion untersuchten. In einigen dieser Arbeiten bestätigt sich jedoch der gewünschte Effekt der Transfusion nicht (95, 71). Es zeigt sich bei ihnen sogar eine Verschlechterung der Gewebeoxygenierung nach der Transfusion länger gelagerter Erythrozytenkonzentrate. Aufgrund dieser Erkenntnisse und der Beobachtungen von Sibbald wurde die Idee für die vorliegende Pilotstudie entwickelt und durchgeführt. In dieser Arbeit erfolgte an 13 Patienten die Untersuchung der Auswirkungen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten unterschiedlicher Lagerungsdauer auf den Sauerstofftransport und die Mikrozirkulation.

Da bei solch kleinen Patientenkollektiven eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von zufälligen Signifikanzen bzw. Nicht-Signifikanzen besteht, wurde die Auswertung der Verlaufsbeobachtungen mit der beschreibenden Statistik durchgeführt.

5.1 Effekt der Erythrozytentransfusion auf DO_2 und VO_2

In der vorliegenden Pilotstudie kommt es durch die Transfusion der Erythrozytenkonzentrate zu einer Erhöhung der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits. Dabei zeigten sich in der Gruppe 1 zu jedem Messzeitpunkt höhere Median-Werte für die Hb-Konzentration und den Hämatokrit. Die hämodynamischen

Parameter (HF; MAP, ZVD, WP) dagegen blieben während des gesamten Beobachtungszeitraums nahezu unverändert, mit Ausnahme des MAP in der Gruppe 1 zu den Messpunkten 3 und 4. Die Interpretation dieser MAP-Erhöhung unmittelbar nach der Transfusion ist bei der vorliegenden kleinen Patientenzahl schwierig. Da es aber zeitgleich zu keinen Veränderungen der HF, des ZVD bzw. des WP kommt, lässt sich ein Volumendefizit als Ursache ausschließen. Auch erfolgten bei den Patienten keine Veränderungen in der Sedierung, Manipulationen oder Änderungen in der Katecholamintherapie, so dass sich diese Effekte auch nicht darauf zurückführen lassen. Bei Betrachtung der MAP-Einzelverläufe in der Gruppe1 ist ein Anstieg zu den Messpunkten 3 und 4 nur bei 2 Patienten zu beobachten. Bei ihnen finden sich sonst keine weiteren hämodynamischen Veränderungen, so dass die MAP-Erhöhung eine Reaktion auf die Transfusion zu sein scheint. Transfusionsreaktionen treten in unmittelbaren Zusammenhang mit der Transfusion auf und äußern sich meistens in kurzdauernden Fieberreaktionen, aber auch Hautreaktionen, hämolytische und anaphylaktische Reaktionen bis hin zur Entwicklung einer transfusionsinduzierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI-Syndrom) sind möglich. Häufige Ursachen für Transfusionsreaktionen sind die Übertragung von freigesetzten leukozytären und/oder thrombozytären Inhaltsstoffen (z.B. Zytokine) und präformierte Antikörper des Patienten gegen Leukozyten, Thrombozyten oder Plasmaeiweiße, die mit den übertragenen Blutbestandteilen reagieren. Auch können bakterielle Verkeimungen der Erythrozytenpräparate Grund für die unerwünschten Reaktionen sein. In den meisten Fällen jedoch bleibt die Ursache unbekannt (152). Im Rahmen einer Überempfindlichkeitsreaktion kann sich eine Hypertension zum Beispiel durch Einlagerungen von Plasmakomponenten in die Gefäßwand und einem ansteigenden peripheren Widerstand entwickeln (153).

Mit der Erhöhung der Sauerstoffträger kommt es zu einem Anstieg des Sauerstoffangebots, welche auch mit einer Erhöhung des CI einhergeht. Die Anhebung des DO_2 hat aber keine Auswirkungen auf den Sauerstoffverbrauch, weder auf den rechnerisch ermittelten noch auf den indirekt kalorimetrisch bestimmten VO_2. Auch etwas höhere Hb-werte, wie in der Abbildung 16 für die Gruppe 1 zu sehen, bewirken keine Steigerung des VO_2. Mit ihnen einher gehen jedoch im Vergleich zur Gruppe 2 etwas höhere Werte für den Hkt, die HF, den CI und den DO_2. Das etwas höhere VO_2 in dieser Gruppe könnte, beschrieben durch den CI, auf die kardiale Mehrarbeit zurückgeführt werden (116).

Ähnliche Ergebnisse, bei denen es zu keiner VO_2-Steigerung kam, finden sich in früheren zurückliegenden Arbeiten verschiedener Untersuchungsgruppen (71, 96, 97, 98, 99, 100). Fernandes et al. (99) zum Beispiel untersuchten an 15 septischen Patienten die Auswirkungen einer Transfusion auf Hämodynamik (MAP, PAP, ZVD, Wedge), Tonometrie und Kalorimetrie. Zehn dieser Patienten erhielten ein Erythrozytenkonzentrat über eine Stunde transfundiert, während die anderen fünf über den gleichen Zeitraum eine 5%ige Albuminlösung erhielten. Die untersuchten Parameter wurden vor und unmittelbar nach der Transfusion erfasst und es zeigten sich in keiner der beiden Gruppen durch den Anstieg der Hämoglobinkonzentration signifikante Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs (kalorimetrisch, Fick).

Marik et al. (71) untersuchten an 23 schwer septisch kranken Patienten den Effekt der Bluttransfusion. Die Messungen begannen vor der Transfusion von 3 Erythrozytenkonzentraten und wiederholten sich unmittelbar nach der Transfusion, 3 und 6 Stunden später. Trotz signifikanter Erhöhung des Sauerstoffangebots gelang es der Arbeitsgruppe nicht, den Sauerstoffverbrauch (kalorimetrisch, Fick) signifikant zu steigern. Ähnliches beobachteten auch Gramm et al. (97). Sie transfundierten 19 kritisch kranken septischen Patienten Erythrozytenkonzentrate. Doch trotz Steigerung des DO_2 konnten sie keine signifikanten Veränderungen beim Sauerstoffverbrauch beobachteten. Anders dagegen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Steffes et al.(98). Diese untersuchten an 21 Patienten in Abhängigkeit ihrer Laktatkonzentration das Verhalten des VO_2 nach Erhöhung des DO_2 durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Bei Patienten mit einer Laktatkonzentration kleiner 1,6 mmol/dl (n=10) führte die Bluttransfusion zu einer signifikanten Steigerung sowohl des DO_2 als auch des VO_2. Indessen zeigte sich bei erhöhten Laktatwerten trotz Steigerung des DO_2 keine Anhebung des VO_2. Die Ergebnisse bezüglich einer VO_2-Steigerung in Abhängigkeit der Laktatkonzentration differieren jedoch in der Literatur. Gilbert et al. (100) teilten 54 Patienten in drei Gruppen und verglichen das Verhalten von DO_2 und VO_2, auch in Abhängigkeit von der Laktatkonzentration. Die Patienten der Gruppe 1 erhielten kolloidale Flüssigkeiten, die der Gruppe 2 Bluttransfusionen und in der Gruppe 3 wurde das DO_2 durch die Gabe von Katecholaminen gesteigert. Das DO_2 konnte so in allen drei Gruppen angehoben werden. In den Gruppen 1 und 2 zeigte sich jedoch nur eine VO_2-Steigerung bei Patienten mit erhöhten Laktatwerten (>2,2 mmol/l). Die Erhöhung des DO_2 über die Gabe von Katecholaminen bewirkte unabhängig von der

Laktatkonzentration eine Anhebung des VO_2. Ähnliche Ergebnisse beobachteten Lorente et al. (101). Sechzehn schwer septische Patienten erhielten in randomisierter Reihenfolge Dobutamin oder eine Bluttransfusion zur Steigerung des DO_2. Vor und nach der jeweiligen Behandlungsmaßnahme erfolgten die Messungen. Beide Verfahren steigerten signifikant das DO_2. Jedoch führte nur die Infusion von Dobutamin zu einer signifikanten Erhöhung des VO_2. Die Autoren vermuteten, dass bei Vorliegen einer oxygen supply dependency die Bluttransfusion nicht in der Lage ist, das VO_2 zu steigern, da unter diesen Bedingungen das VO_2 stärker vom Blutfluß als vom systemischen DO_2 abhängt.

In der Literatur wird also die Anhebung des VO_2 durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten eher selten beschrieben, obwohl in allen Fällen über die Substitution von Sauerstofftransportmolekülen das DO_2 signifikant gesteigert werden konnte. Mögliche Ursachen für diese Beobachtung sind:

- **Diskrepanz zwischen gemessenem und tatsächlich zur Verfügung stehendem DO_2**

  Der rechnerisch ermittelte Wert des Sauerstoffangebots muß nicht mit dem tatsächlich zur Verfügung stehenden Sauerstoff übereinstimmen. Er ist unter anderem abhängig von der Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff. Diese kann beeinflusst werden durch die Höhe an 2,3-Diphosphoglyzerat, den pH-Wert oder durch die Temperatur im Organismus (40, 36). Daher kommt es zwar durch die Erythrozytentransfusion zu einer Erhöhung der Hämoglobinkonzentration, jedoch kann die gewünschte Verbesserung der Sauerstoffverfügbarkeit durch pathologische Veränderungen im Organismus bei schweren Erkrankungen bzw. Veränderungen der Funktionsfähigkeit der Erythrozyten, verursacht durch eine lange Lagerungsdauer, gestört sein.

- **Sauerstoffverwertungsstörungen**

  Andere Arbeiten zeigten darüber hinaus, dass bei schwer septischen Patienten auf zellulärer Ebene wahrscheinlich Störungen in der Sauerstoffverwertung bestehen, die einen Verbrauch des Sauerstoff behindern (102, 57). Eine große Rolle spielt dabei höchst wahrscheinlich die Endothelzelle. Vallet zeigt in seinen Arbeiten, dass die Endothelzelle viele verschiedene Funktionen besitzt, unter anderem auch die Regulation der Perfusion in der Mikrozirkulation und darüber die Bereitstellung von Sauerstoffs nach Angebot und Bedarf (102). Die Endothelzelle reguliert über komplexe Mechanismen (O_2-Sensor-Strukturen,

Freisetzung von NO, PGI_2, endothelium-dependent hyperpolarizing factor, Aktivierung ATPabhängiger K^+-Kanäle) den Gefäßtonus und somit den Blutfluß. Durch die pathophysiologischen Veränderungen während der Sepsis verliert die Endothelzelle ihre Funktionen und über die Veränderungen in der Mikrozirkulation kommt es zu Einschränkungen der Sauerstoffextraktion, d.h. zu fehlendem Rekruitment der Kapillaren und Koordination der Mikrozirkulation. Die endotheliale Dysfunktion ist ein Grund für regionale Hypoxien trotz eines adäquaten systemischen DO_2. Darüber hinaus werden Mechanismen diskutiert, die verantwortlich für eine gestörte mitochondriale ATP-Bildung sind (57, 27). Zu den experimentell am besten belegten Ursachen gehören: (1). Die mediatorverursachte (NO, TNF-α, IL-1α) Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung und Verringerung des Sauerstoffverbrauchs durch die Enzyme der Atmungskette, (2). Eine geringere ATP-Bildung im Mitochondrium durch die verminderte Aktivität der Pyruvatkinase und (3). Ein Verbrauch an ATP für Reparaturmechanismen, die ausgelöst werden durch gesteigerte DNA-Einzelstrangbrüche aufgrund in der Sepsis vermehrt anfallender Sauerstoffradikale.

- **Oxygen Supply Dependency**

  Eine Abhängigkeit des VO_2 vom DO_2 ist, wie im ersten Teil der Arbeit (Kapitel 2.2.) beschrieben, nur zu beobachten, wenn ein für den Organismus kritisches DO_2 unterschritten wird. Dann liegt eine oxygen-supply-dependency vor und der VO_2 bewegt sich parallel zu Veränderungen des DO_2. Bei schweren Erkrankungen ist dieses kritische DO_2 größer gegenüber dem gesunder Menschen. Dies liegt in den veränderten Kompensationsmechanismen und dem erhöhten Grundumsatz begründet (49). Normalerweise kann der Organismus einen erhöhten Sauerstoffbedarf zum Beispiel über die Steigerung der O_2ER realisieren. Überschreitet jedoch der Bedarf an Sauerstoff die O_2ER bzw. ist die O_2ER gestört, gerät der Organismus in eine Sauerstoffschuld und der Sauerstoffverbrauch ist dann direkt vom Sauerstoffangebot abhängig (57). Die hier beobachtete fehlende Beeinflussbarkeit des VO_2 durch ein Anheben des DO_2 kann also, trotz der Höhe des ermittelten SOFA Scores bei den Patienten, ein Hinweis dafür sein, dass keine oxygen-supply-dependency besteht.

  Dafür sprechen auch die hier beobachteten Laktatwerte, der pH_i sowie die $SmvO_2$. So befinden sich die Laktatwerte zum größten Teil zwischen 2 und 3,5

mmol/l, nur bei 3 Patienten können pathologische Werte über 4 mmol/l gefunden werden. Auch die pH_i-Werte bewegen sich überwiegend größer 7,32 – also im Normbereich. Zusammen verweisen sie auf eine ungestörte Oxygenierung der gemessenen Mikrozirkulation, welche wiederum für einen adäquaten globalen Sauerstofftransport spricht. Diese Vermutung wird auch von den hier gemessenen $SmvO_2$-Werten > 70 % unterstützt, ein Anhalt für ein ausreichendes Sauerstoffangebot.

Der Nachweis einer oxygen-supply-dependency wird in der Literatur zum Teil stark diskutiert (50). Ursache ist die Methode der rechnerischen VO_2-Bestimmung. Sie birgt eine Reihe von Fehlerquellen, die eine mögliche oxygen-supply-dependency vortäuschen können. Eine besondere Rolle spielt dabei die mathematische Kopplung, bei der aufgrund gemeinsamer Variablen in der Berechnung von DO_2 und VO_2 Ähnlichkeiten in den Verläufen beider Parameter beschrieben werden (50, 57). Die Genauigkeit des berechneten VO_2 ist zudem abhängig von der exakten Ermittlung der einzelnen Gleichungsvariablen. Insbesondere die Schwierigkeit der genauen Bestimmung des HZV spielt für die Abweichungen der Messwerte eine große Rolle. Diese hängen zum Beispiel von der Temperatur und dem Volumen des Injektats, dem Zeitpunkt der Injektion in Abhängigkeit von der Atmung und pathologischen kardialen Shunts ab (52). Die Fehlerquellen und die fehlende Berücksichtigung des Sauerstoffverbrauchs der Lungen sind zudem verantwortlich für Abweichungen von berechneten VO_2-Werten, verglichen mit kalorimetrisch bzw. spirometrisch ermittelten Werten (104, 52). Differenzen dieser Art sind auch in der vorliegenden Arbeit vor allem bei den Patienten der Gruppe 2 zu finden. Hier stellen sich die kalorimetrischen Werte ein wenig größer im Vergleich zu den berechneten Daten dar, was auf den pulmonal mitbestimmten Anteil zurück zu führen ist.

Thrush (52) verglich in einer Untersuchung an 19 anaesthesierten Schweinen rechnerisch bestimmte mit spirometrisch ermittelten VO_2-Werten. Sie infundierten den Schweinen zur Steigerung des VO_2 Dobutamin bzw. zur VO_2-Senkung Labetalol und verglichen die Messergebnisse nach Stabilisierung von VO_2, HF und MAP mit den Ausgangsdaten. Im Vergleich fanden die Autoren größere rechnerisch ermittelte VO_2-Werte gegenüber den spirometrisch erfassten Daten. Die Ursachen führten sie auf eben jene Messfehler in der Berechnung der einzelnen Messvariablen zurück.

Die kalorimetrisch ermittelten VO_2-Werte unterliegen ebenfalls verschiedenen Einflussfaktoren. So können eine instabile Beatmung, ein hohes FiO_2, der Einsatz von PEEP oder Cuff-Lecks die Genauigkeit der VO_2-Messung über die indirekte Kalorimetrie beeinflussen (105).

Ensinger und Georgieff (50) beschäftigten sich in einer großen retrospektiven Übersichtsarbeit mit der Frage, ob DO_2, VO_2 und die Laktatplasmakonzentration Rückschlüsse auf eine globale Minderversorgung mit Sauerstoff bei septischen Patienten erlauben. Sie stellten dabei fest, dass gerade in jüngeren Arbeiten (in der Zeit von 1983-1991) eine Zunahme des VO_2 nach therapeutischer Steigerung des DO_2 beschrieben wurde. Ab 1989 häuften sich jedoch die Publikationen, in denen keine Abhängigkeit des VO_2 von der DO_2 gezeigt werden konnte. Die Autoren vermuten dafür zwei Gründe als Ursache. Zum einen beobachteten sie einen Wandel in der Bestimmungsmethode des VO_2. In den ersten Arbeiten wurde der VO_2 rechnerisch aus dem HZV und dem arteriellen Sauerstoffgehalt abgeleitet, während in jüngerer Zeit zunehmend die direkte kalorimetrische VO_2-Bestimmung Anwendung fand. Den Grund für die falschen Zusammenhänge älterer Untersuchungen sehen die Autoren in der Kopplung in den Regressionen durch die Nutzung gemeinsamer Variablen. Zum zweiten begründen sie die Ergebnisse mit dem gewandelten Stellenwert des Plasmavolumens. Während ältere Arbeiten die Rolle der Volumentherapie in den Untersuchungen relativ unberücksichtigt ließen, fand in den jüngeren Arbeiten die Rolle des Plasmavolumens Berücksichtigung, so dass in diesen Untersuchungen Patienten mit einer versteckten Hypovolämie seltener waren als in den früheren Arbeiten. Darüber hinaus sehen Ensinger und Georgieff den Einsatz von Katecholaminen für die Steigerung des DO_2 ebenfalls als mögliche Fehlerquelle. Denn Katecholamine steigern den Sauerstoffverbrauch, so dass ihr Einsatz zur Stärkung von HZV und Steigerung des DO_2 eine pathologische DO_2-VO_2-Abhängigkeit vortäuschen kann, während in Wirklichkeit nur ein physiologisches Verhalten vorliegt.

In den Untersuchungen, die sich den Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe um Shoemaker et al., anschlossen, fanden überwiegend Katecholamininfusionen, vor allem von Noradrenalin oder Dobutamin, zur Steigerung von HZV und Erhöhung des DO_2 Anwendung. Ihr Einsatz beruht auf ihren alpha- bzw. betaadrenergen Wirkungen, die verantwortlich für vaskuläre bzw. kardiale Effekte sind. Dobutamin ist

wegen einer ausgeprägten beta-1 mimetischen Wirkung für viele Autoren das Katecholamin der Wahl, um eine Steigerung der Herzleistung und damit supranormale Werte für das HZV und das DO_2 zu erreichen (106, 107, 108, 109, 110). In einer Reihe von tierexperimentellen (111) und klinischen (100, 112) Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein mittels Dobutamin gesteigertes DO_2 zu einem Anstieg des VO_2 führt. Darüber hinaus wird spekuliert, dass die beta-2 mimetische Wirkung eine kapilläre Vasokonstriktion aufhebt und es somit zu einer verbesserten Kapillardurchblutung kommt (112, 107). Noradrenalin dagegen ist eine Substanz mit vorwiegend alpha mimetischer und schwacher beta-1 und beta-2 mimetischer Wirkung. Sein Einsatz in der schweren Sepsis und im septischen Schock ist notwendig zur Behandlung der volumenrefraktären Hypotension und scheint im Vergleich zu Dopamin und Epinephrin mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein (113).

Anders als bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten findet sich in der Literatur unter dem Einsatz von Katecholaminen neben der DO_2-Steigerung oft auch eine Anhebung des VO_2. So zeigt ein Tierversuch von Penny et al. (114) in einer Untersuchung an 35 Schafen unterschiedlichen Alters die Effekte einer Dobutamininfusion auf den DO_2 und VO_2 (Fick). In allen Altersgruppen kam es hier nach der Infusion von Dobutamin zu einer Anhebung des Sauerstoffangebots sowie des Sauerstoffverbrauchs. Interessanterweise jedoch zeigt sich in der Untersuchung bei 1-2 Tage alten Schafen ein 7-12fach größeren Anstieg des VO_2 als bei 7-10 Tage alten und 6-8 Wochen alten Schafen. Schaffartzik et al. (104) steigerten durch Dobutamininfusionen, beginnend mit 5 µg/kg/min bis max. 10 µg/kg/min, das DO_2 dosisabhängig. Gleichzeitig beobachteten sie eine Anhebung des VO_2 (Fick, kalorimetrisch). Die Rolle der Dosierung findet auch in der nachfolgenden Studie Beachtung. Hier beschreiben Yi et al. (115) die kontraktilen und energetischen Effekte niedrig und höher dosierter Dobutamingaben im minderperfundierten Myokard des rechten Ventrikels. Grundlage dieser Arbeit ist die Annahme, dass die bereitgestellte inotrope Unterstützung des insuffizienten Myokards durch Dobutamin die Energiereserven des Myokards gefährlich senken können. Aus diesem Grunde kannülierten die Autoren die rechte Koronararterie (RCA) anästhesierter Hunde, kontrollierten darüber eine Reduktion des Perfusionsdruckes von 100 auf 40 mmHg, (dieser ging mit einem Flußabfall um 54% einher) und infundierten nach 15minütiger Hypoperfusion in die RCA entweder 0,01µg/kg/min (low-dose Gruppe) oder 0,06

µg/kg/min (high-dose Gruppe) Dobutamin für 15 Minuten. Schon nach 5 Minuten Dobutamininfusion zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen eine Wiederherstellung der regionalen Kraft (systolische Segmentverkürzung x entwickelter isometrischer Kraft x HF), die jedoch nicht mit einem Anstieg des rechsventrikulären myokardialen VO_2 einhergeht. Während diese Effekte in der low-dose Gruppe auch nach 15 Minuten nachweisbar blieben, zeigte sich in der high-dose Gruppe nach 15 Minuten ein Abfall der regionalen Kraft. Die Arbeitsgruppe fand bei der Betrachtung des zytosolischen Phosphorylisierungspotentials in der low-dose Gruppe eine Verdreifachung, während in der high-dose Gruppe das Potential auf 45% der unbehandelten Werte abfällt. Weitere Untersuchungen zeigten, dass in der low-dose Gruppe die Glykolysesteigerung aufrechterhalten bleibt, während in der high-dose Gruppe die Glykolyse durch die Glyceraldehyd-3-phosphat-dehydrogenase eingeschränkt wird. Das Überschreiten der effektiven Dosierung von Dobutamin führt also zu keiner Verbesserung der kardialen Funktion, sondern wirkt sich eher über die Verschlechterung der Energiereserven ungünstig auf das Myokard aus.

Wie oben schon erwähnt, ist die Wirkung der Katecholamine jedoch selbst sauerstoffverbrauchend. Dies liegt in ihrer direkten und indirekten Wirkung am Herzen begründet. Hebertson et al. (116) nutzten diese Grundlage für ihre Untersuchung an 9 anaesthesierten Schweinen. Unter der Vorstellung, dass Dobutamin neben der systemischen DO_2-Steigerung zu einer Erhöhung der myokardialen Arbeit und des myokardialen VO_2 führt, untersuchten sie das Ausmaß dieses Effektes am systemischen VO_2. Die Schweine erhielten zur Steigerung des DO_2 eine Dobutamininfusion (10, 20 µg/kg/min), die jedoch keine Erhöhung des systemischen VO_2 (kalor.) bewirkte. Die rechnerisch ermittelten Werte des myokardialen VO_2 jedoch stiegen signifikant an. Dies differierende Verhalten des systemischen und myokardialen VO_2's wird von den Autoren als Ausdruck für einen VO_2-Abfall in anderen Organen interpretiert.

Der Einsatz von Katecholaminen in der Sepsis ist zur Stabilisierung der Hämodynamik eine wichtige Therapiesäule. Ihre langfristige Anwendung führt jedoch über eine „down-regulation“ der Adrenorezeptoren an den Zellmembranen glatter Muskelzellen bzw. Lymphozyten sowie der Unterbrechung der Signaltransduktion auf Postrezeptorebene zu einer Desensibilisierung und Abschwächung ihrer Wirkung (117, 118). Die Katecholamineffekte werden zudem von ihrer Dosierung beeinflusst.

So kann eine unüberlegte Dosissteigerung zum Beispiel eine Verschlechterung der Energiereserven ohne günstige Auswirkungen auf die kardiale Funktion bewirken (115). In der Literatur gibt es aber auch Hinweise, dass den Katecholaminen eine antiinflammatorische Rolle zukommt (119). So beschreiben Uusaro und Russel aufgrund einer Literaturrecherche, dass Katecholamine (Epinephrin, Norepinephrin, Isoproterenol, Dopamin) die Produktion des TNF-α hemmen und die Bildung von IL-6 und IL-10 steigern. Sie vermuten darüber hinaus noch weitere unbekannte Mechanismen bezüglich antiinflammatorischer Effekte, die den Benefit der Katecholamine erklären (119).

5.2 Effekt der Erythrozytentransfusion auf die Mikrozirkulationsparameter

Für die Beurteilung der Mikrozirkulation wurden die Laktatkonzentration, der pH_i und der CO_2gap herangezogen. Der Kombination dieser drei Parameter wurden zum Zeitpunkt der Entwicklung des Arbeitskonzepts für diese Pilotstudie eine hohe Vorhersagekraft für die Outcomebeurteilung zugeschrieben (120). Mittlerweile werden diese Parameter zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung jedoch stark diskutiert (123).

Die in der vorliegenden Pilotstudie beobachtete pathologische Laktatkonzentration einiger Patienten muß nicht allein auf das Vorliegen einer Sauerstoffschuld zurückzuführen sein. Zumal die tonometrisch ermittelten Werte des CO_2gap als Ausdruck der gastralen Mikrozirkulation sich überwiegend im physiologischen Bereich befanden und sich im Anschluß an die Transfusion der Verlauf dieser Werte nicht veränderte. Die hohen Laktatspiegel werden in der Sepsis neben dem anaeroben Stoffwechsel vor allem durch den pathologischen Hypermetabolismus erklärt (64). Einen Teil davon bildet zum Beispiel die gesteigerte hepatische Glukoneogenese (118). Sie wird verursacht durch eine erhöhte Aufnahmerate von vermehrt peripher freigesetzten Glukosepräkursoren. Zu diesen gehören auch das Laktat und Alanin. Mit verantwortlich für den gesteigerte Fluss von Glukosepräkursoren sind die in der Sepsis reaktiv freigesetzten Zytokine (118). Neben dem Hypermetabolismus sind aber auch die veränderte Aktivität der Pyruvatkinase bzw. Störungen in der Laktat-Utilisation verantwortlich für die hohen Laktatwerte in der Sepsis (121, 57).

Daher besitzt die Laktatkonzentration als Marker zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung nur einen geringen Stellenwert. Trotz der eingeschränkten

Aussagekraft über den Oxygenierungszustand der Gewebe in der Sepsis scheint die Laktatkonzentration eng verbunden mit dem Outcome der Patienten zu sein (87, 93, 57) und wird daher in verschiedenen Untersuchungen als Parameter mit heran gezogen. Hayes et al. zum Beispiel fanden in einer retrospektiven Studie an 78 septischen Patienten eine anhaltend hohe Laktatkonzentration bei den Nichtüberlebenden dieser Untersuchung, während die Überlebenden normale Laktatspiegel besaßen (93). Eine neuere Arbeit erkannte sogar in der niedrigen Laktat-Clearance schwer septisch kranker Patienten mit normalen bis leicht erhöhten Blutlaktatwerten einen engen Zusammenhang zum Outcome der Patienten (122). Andere Arbeitsgruppen untersuchten in Abhängigkeit der Laktatkonzentration das Ansprechen auf eine DO_2-Steigerung (100, 97, 98). Steffes et al. (98) beobachteten nur bei Patienten mit einem niedrigen Laktatspiegel eine Steigerung von DO_2 und VO_2 nach der Transfusion. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigt zwei Patienten mit Laktatwerten unter 2,0 mmol/l. Das VO_2 dieser beiden bleibt jedoch nach der Transfusion nahezu unverändert, vergleichbar dem Verhalten der Patienten mit Laktatwerten > 2,0 mmol/l. Ähnliches beschrieb auch die Arbeitsgruppe um Marik et al.. Diese beobachteten keine Unterschiede im Verhalten von DO_2 und VO_2 bei Patienten mit normalen und erhöhten Laktatspiegeln. Allerdings stellten sie fest, dass nach Transfusion länger gelagerter Erythrozytenkonzentrate sich die pH_i-Werte der Patienten verschlechterten (71). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigt sich die Laktatkonzentration nahezu unbeeinflusst von der Art der transfundierten Erythrozytenkonzentrate, auch die tonometrisch bestimmten pH_i-Werte verschlechtern sich im Verlauf der Messungen nach Transfusion älterer EK's nur kaum. Somit scheint in der vorliegenden Pilotstudie die Transfusion, auch älterer EK's, keine Verschlechterung der Gewebeoxygenierung zu verursachen. Wahrscheinlich bestehen bei den hier untersuchten Patienten noch ausreichende Kompensationsmechanismen, um auf die Funktionseinbußen der länger gelagerten Erythrozyten reagieren zu können.

Doch schon zu Untersuchungsbeginn der vorliegenden Pilotstudie fanden sich zwischen den beiden Therapiegruppen Abweichungen in den pH_i-Werten. Interessanterweise beobachteten wir dabei in der Gruppe 2 (Transfusion kurz gelagerter Erythrozytenkonzentrate) einen mittleren pH_i-Wert von 7,31, während sich der mittlere pH_i-Wert der Gruppe 1 (7,49) deutlich außerhalb des pathologischen Bereichs befand. Dieser Unterschied lässt einen schlechteren

Oxygenierungszustand des Splanchnikusgewebes bei den Patienten der Gruppe 2 vermuten. Jedoch die fehlenden signifikanten Unterschiede von Laktatkonzentration und CO_2gap zwischen beiden Gruppen zu diesem Messpunkt bekräftigen diese Vermutung nicht. Die nähere Betrachtung der einzelnen pH_i-Werte der Patienten in der Gruppe 1 offenbart ungewöhnlich stark abweichende Werte, die aufgrund des kleinen Patientenkollektivs die Mittel- und Medianwertberechnungen mit beeinflussen.

So beobachteten wir bei zwei Patienten schon zu Untersuchungsbeginn pH_i-Werte von 7,76 (Patient 5) bzw. 7,62 (Patient 14) mit einem CO_2gap von –14 mmHg bzw. 0 mmHg. Diese auffallenden Ergebnisse ziehen sich bis zum Untersuchungsende durch und präsentieren sich hier mit einem pH_i-Wert von 7,72 bzw. 7,57 und einem CO_2gap von –12 mmHg bzw. –1 mmHg. Bei den Patienten finden sich Zeichen für eine metabolische bzw. zum Teil respiratorisch Alkalose mit einem arteriellen pH-Wert über 7,55 und einem Bikarbonat von über 30 mmol/l. Mit einem p_aCO_2 von 40 mmHg bzw. 28 mmHg sind beide Patienten normo- bzw. hyperventiliert.

Eine metabolische Alkalose kann zurückgeführt werden auf den Verlust von H^+-Ionen, zum Beispiel über den Magensaft, den Einsatz von Diuretika, bei einem schweren K^+-Mangel oder einer Kortison-Therapie. Im vorliegenden Fall wäre der „Verlust“ von H^+-Ionen über den Magensaft vorstellbar. In der Regel erhalten schwer kranke Patienten einer Intensivstation zur Vermeidung stressinduzierter Magenulcera eine Prophylaxe in Form von H_2-Blockern. Diese können die H^+-Ionensekretion bis zu 70 % reduzieren und die Bildung von CO_2 vermindern (64).

Die Beeinflussbarkeit der Tonometrie und die Grundlage der pH_i-Bestimmung haben zu einer kritischen Betrachtungsweise dieses Messverfahrens geführt. So kann die regionale gastrale CO_2-Konzentration bei gastral verabreichter Ernährung durch Stimulation der H^+-Ionenkonzentration und Verdauungsvorgänge ungünstig beeinflusst werden. Eine gastrale Sondenernährung kann zum Beispiel noch 2 Stunden nach deren Beendigung für eine Zunahme des CO_2gap im Vergleich zu postpylorisch ernährten Patienten verantwortlich sein (64). Auch eine vorliegende Parese im oberen Gastrointestinaltrakt oder der Reflux von bikarbonathaltiger Duodenalflüssigkeit in den Magen kann durch Pufferung die tonometrisch bestimmten Ergebnisse beeinflussen (64). Daneben kommt es zu Abweichungen des pH_i-Wertes durch die Anwendung des arteriellen Bikarbonatgehalts in der Henderson-Hasselbalch-Gleichung unter der Vorstellung, dass dieser der

intramukosalen Konzentration entspricht. Somit ist der pH_i-Wert abhängig von der Ventilation sowie dem systemischen Säure-Basen-Status. Um diesen Fehlerquellen zu umgehen, richtete sich daher das Augenmerk zunehmend auf den CO_2gap. (64).

Aus den o.g. Gründen ist der Einsatz der Tonometrie zur Beschreibung des regionalen Oxygenierungszustandes des Splanchnikusgebietes zum Teil sehr umstritten (123). Neuere Arbeiten favorisieren die sublinguale Tonometrie als Messmethode zur Beurteilung der Mikrozirkulation (123, 124, 125, 126). Rackow et al. (126) verglichen die sublinguale Capnometrie an Patienten mit Sepsis bzw. kardialer Insuffizienz mit dem intramukosalen p_rCO_2, der arteriellen Laktatkonzentration und dem DO_2, VO_2 der Patienten bezüglich ihres Outcomes. Der Gradient zwischen sublingualer $p_{sl}CO_2$- und arterieller p_aCO_2 war als einziger in der Lage, signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen dieser Untersuchung festzustellen. Dabei zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem $p_{sl}CO_2$ und der arteriellen Laktatkonzentration und dem p_rCO_2 nur bei Patienten mit kardialer Insuffizienz. Ebenfalls als sehr guter Parameter zur Beurteilung des Outcomes beschreiben Marik et al. (125) den $p_{sl}CO_2$ und den Gradienten $p_{sl}CO_2$-p_aCO_2 in einer Untersuchung an 45 Patienten. Allerdings verglichen sie den Parameter nur mit der Laktatkonzentration und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung, die sich zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen nicht unterschieden.

Eine weitere Möglichkeit der prognostischen Einschätzung septischer Patienten bietet der Dobutaminstresstest. Hierbei werden dem Patienten über einen Zeitraum von einer Stunde 10 µg/kg/min Dobutamin infundiert und sein Verhalten v.a. bezüglich des VO_2 beurteilt. Rhodes et al. untersuchten 36 septische Patienten über einen Zeitraum von 10 Monaten (127). Nach ihrer Reaktion auf die Dobutamininfusion unterteilten sie die Patienten in Responder und Nonresponder. Die Responder zeigten nach der Dobutamininfusion einen signifikant höheren Anstieg von DO_2 und VO_2 als die Nonresponder. Rhodes und seine Mitarbeiter beobachteten im Verlauf ihrer Untersuchungen bei den Nonrespondern eine Mortalität von 91% gegenüber 14% bei den Respondern. Ähnliches zeigten auch die Ergebnisse von Qiu und seinen Mitarbeitern (128). Sie untersuchten 47 Patienten im septischen Schock und teilten diese nach ihrer Reaktion auf die Dobutamininfusion in Responder und Nonresponder. Die Responder zeigten nach der Infusion einen Anstieg von CI, DO_2, VO_2 und O_2ER, während die Nonresponder nur ein Ansteigen

des CI demonstrierten. Die Mortalität lag bei den Respondern bei 33,3% und bei den Nonrespondern bei 76,9%.

Wie im ersten Teil schon beschrieben, stellt der Einsatz von Katecholaminen zur Stabilisierung der Hämodynamik und Verbesserung des Sauerstofftransports eine wichtige Therapiesäule in der Behandlung der Sepsis dar. Neben der Steigerung der Sauerstofftransportparameter, scheint gerade das Dobutamin auch günstige Auswirkungen auf die Gewebeoxygenierung zu besitzen. Zahlreiche Studien belegen über die Verbesserung von Laktatwerten, des pH_i und/oder des CO_2gap eine Verbesserung der Oxygenierung der Gewebe. So zum Beispiel Hernandez et al.(129). Unter der Infusion von Dobutamin beschrieb die Arbeitsgruppe einen Abfall des Laktatspiegels und eine Verbesserung des gastralen pH_i. Auch Silverman et al. und Gutierrez et al. fanden bei septischen Patienten nach Dobutamin-Infusionen eine Verbesserung des pH_i (130, 131) als Ausdruck einer verbesserten Splanchnikusoxygenierung. Allerdings führen sie den beobachteten Effekt im Splanchnikusgebiet auf eine Verbesserung der globalen Hämodynamik zurück und sprechen sich gegen die selektive Verbesserung der Splanchnikusperfusion aus (63, 110). Andere Katecholamine, wie zum Beispiel Dopamin oder Dopexamin, scheinen dagegen keine günstigen Effekte auf die Gewebeoxygenierung zu besitzen. Jakob et al. (132) untersuchten an kardiochirurgischen und septischen Patienten die Wirkungen einer Dopamininfusion. Während bei den kardiochirurgischen Patienten sowohl der Blutfluß als auch das VO_2 des Splanchnikusgebietes im Verlauf der Dopamininfusion zunimmt, hat die Behandlung bei den septischen Patienten außer der Erhöhung des Blutflusses keinen Einfluß auf das VO_2 im Splanchnikusgebiet. In verschiedenen tierexperimentellen Arbeiten führte die Infusion von Noradrenalin zu einer Zunahme des intestinalen Gefäßwiderstandes und zu einer deutlichen Reduktion des intestinalen Blutflusses (133). Marik et al. fanden bei einem Vergleich von Noradrenalin und Dopamin in vasopressorischer Dosierung einen Anstieg des pH_i unter Noradrenalin, während der pH_i sich unter Dopamininfusion verschlechterte (134). Auch Meier-Hellman et al. (135) fanden infolge des Einsatzes von Dopexamin bei mit Volumen und Dobutamin vorbehandelten schwer septischen Patienten trotz Anstieg des systemischen und regionalen DO_2 im Splanchnikusgebiet keine Beeinflussung des VO_2 und eine dosisabhängige Verschlechterung des pH_i's.

Dagegen scheint sich die Kombination von Dobutamin mit Norepinephrin günstig auf die Gewebeoxygenierung auszuwirken (136, 137, 73, 139). Yang et al. untersuchte

die Kombination von Norepinephrin und Dobutamin im Vergleich zum Dopamin an 20 anästhesierten Schafen. Während die hämodynamischen Parameter sich zwischen beiden Gruppen kaum unterschieden, kam es nur unter der Norepinephrin-Dobutamin-Infusion zu einem Sinken der Laktatkonzentration und einem Anstieg der pH_i-Werte (136). Levy et al. konnten in ihrer Studie an 24 septischen, mit Volumen und Norepinephrin vorbehandelten Patienten einen Abfall der Laktatkonzentration sowie des CO_2gap beobachten. Zhou et al. (139) verglichen verschiedene Katecholamine (Epinephrin, Dopamin) mit der Kombination Norepinephrin-Dobutamin. Dabei zeigte sich im Vergleich zu den anderen Katecholaminen ein signifikanter Abfall der Laktatkonzentration und höhere pH_i-Werte gegenüber den anderen Behandlungsgruppen. Die β-adrenerge Rezeptorstimulation der Leber infolge einer Katecholamingabe (bzw. nach einer Infektion) bewirkt also neben einen deutlichen Anstieg der Sauerstoffaufnahme im Hepato-Splanchnikusgebiet, gefolgt von einer erhöhten Laktatextraktionsrate aus der Peripherie auch eine gesteigerte Laktat-Aufnahme in die Leber. Die exogene Stimulation der β-adrenergen Rezeptoren übt daher einen entscheidenen Einfluss auf den Splanchnikusblutfluss und –sauerstofftransport aus (118).

5.3 Effekte durch die Lagerungsdauer der Erythrozytenkonzentrate

Wie in der Arbeit von Marik et al. und anderen Publikationen (10, 39, 99) zu sehen, wird nach der Transfusion länger gelagerter Erythrozytenkonzentrate bei schwer septischen Patienten eine Verschlechterung des VO_2, der tonometrischen Parameter (pH_i, CO_2gap) sowie der Lakatkonzentration als Ausdruck einer Verschlechterung der Gewebeoxygenierung beobachtet. Eine der ersten Untersuchungen in dieser Richtung erfolgte durch Purdy et al. (10). Sie untersuchten retrospektiv 31 Patienten, die mit der Diagnose schwere Sepsis auf die Intensivstation aufgenommen wurden und verglichen verschiedene Parameter von Verstorbenen mit denen Überlebender. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Dauer der Sepsis, Häufigkeit des septischen Schocks, APACHE II score zum Aufnahmezeitpunkt und Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate. Jedoch deckten die Untersuchungen Unterschiede bezüglich des Alters der transfundierten Erythrozytenkonzentrate auf. So bewegte sich das durchschnittliche Alter der transfundierten Blutkonserven bei den Überlebenden um 17 Tage, während bei den Verstorbenen im Mittel

Blutkonserven eines Alters von 25 Tagen transfundiert wurden. Marik und Sibbald untersuchten an 23 schwer septisch kranken Patienten die Auswirkungen der Bluttransfusion auf den Gastrointestinaltrackt und den systemischen Sauerstoffverbrauch (71). Nach der Transfusion von 3 Blutkonserven konnten sie trotz Anstieg des DO_2 und VO_2(Fick) keine Steigerung des kalorimetrisch bestimmten VO_2 feststellen. Darüber hinaus beobachteten sie aber einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen des pH_i und dem Alter der transfundierten Erythrozyten. So zeigte sich bei den Patienten, die länger als 15 Tage gelagertes Blut erhielten, ein kontinuierlicher Abfall des pH_i-Wertes. Fitzgerald et al. machten ähnliche Beobachtungen. Sie untersuchten an 37 Ratten den Einfluß der Lagerung von Erythrozytenkonzentraten auf ihre Fähigkeit die Gewebeoxygenierung zu verbessern (79). Die Tiere erhielten nach Erzeugen einer oxygen supply dependency über eine isovoläme Hämodilution entweder kurz (1-3 Tage) oder länger (28 Tage) gelagertes Blut. Nach einer Beobachtungszeit von 90 Minuten zeigte sich eine Verbesserung des systemischen VO_2 nur bei den Tieren, die eine Transfusion kurz gelagerter Erythrozytenkonzentrate erhielten. Die Transfusion älterer Erythrozytenkonzentrate zeigte in diesem Zeitraum keine Beeinflussung des VO_2.

Die Ursache für die oben beschriebenen Beobachtungen werden in der Literatur in den strukturellen und funktionellen Veränderungen der Erythrozyten, bedingt durch die Dauer der Lagerung angegeben (20, 40, 41).

So zeigten Untersuchungen an 4 Wochen in PAGGS-Mannitol gelagerten Erythrozyten eine Zunahme der Rigidität der Erythrozyten um 56,3 % sowie mit dem Anstieg der Viskosität der Erythrozytenkonzentrate eine Erniedrigung der Fließfähigkeit um fast 40 %. Auch das mittlere Zellvolumen (MCV) nahm in dieser Zeit signifikant zu (140). Jung et al. konnten als Hauptursache für die Verschlechterung der Viskosität eine dramatische Abnahme der Verformbarkeit der Erythrozyten nachweisen. Nach der zweiten Lagerungswoche betrug der Verlust an Verformbarkeit bereits 32 % und war damit schlechter im Vergleich zu schlecht eingestellten Diabetikern (140). Die Arbeitsgruppe um Strauss et al. beschreibt zudem Einschränkungen des Substitutionseffekts durch Konservierungsschäden, die aus präparationsbedingten und Lagerungsschäden herrühren (41). Diese sind verantwortlich, so Strauss et al., dass innerhalb von 24 Stunden nach der Transfusion ca. 25-30% der Zellen aus der Zirkulation eliminiert werden. Darüber

hinaus führt die Abnahme des Gehalts an 2,3-Diphosphoglyzerat (2,3-DPG) zu einem Funktionsdefekt der Erythrozyten aufgrund der Zunahme der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Dieser Abfall ist in den ersten 10 Lagerungstagen steil und nimmt dann einen flacheren Verlauf an. Nach 2wöchiger Lagerung des Blutes fällt der 2,3-DPG-Gehalt auf Werte zwischen 50-20% des Ausgangswertes ab. Der P_{50} liegt dann etwa bei 15 mmHg (40). Der Funktionsdefekt der Erythrozyten kann 4 Stunden nach einer Transfusion noch nachgewiesen werden. Um einen physiologischen 2,3-DPG-Gehalt zu resynthetisieren, benötigen die an 2,3-DPG-verarmten Erythrozyten nach der Transfusion etwa 24 Stunden (40).

In der vorliegenden Pilotstudie konnten nach der Transfusion keine Veränderungen der Medianwerte für den pHi und das CO_2gap beobachtet werden. Die Betrachtung der einzelnen Verläufe deutet jedoch bei einigen Patienten der Gruppe 1, also nach der Transfusion älterer EK's, auf eine Verschlechterung beider Parameter hin. Durch die geringe Patientenzahl und die Streuung der Werte und Verläufe ist eine Interpretation schwierig und eine Verallgemeinerung nicht möglich.

5.4 Ausblick

Wie die Ergebnisse zahlreicher vorangegangener Studien, sind die Bemühungen um den Nachweis eines effektiven Behandlungsregimes jedoch noch längst nicht abgeschlossen. In diesem Zusammenhang spielt die Arbeitsgruppe um Shoemaker et al. eine ganz besondere Rolle. Ihrer ersten Veröffentlichung vor nunmehr über 25 Jahren schlossen sich eine Reihe von Studien an, alle mit dem Ziel, die Auswirkungen supranormaler hämodynamischer Werte und Sauerstoff-transportparameter bei schwer septischen Patienten zu untersuchen.

Mittlerweile gibt es darüber hinaus weitere verschiedene Untersuchungsansätze. Zu ihnen gehört zum Beispiel die Immunmodulation, mit deren Hilfe eine Neutralisierung gebildeter endogener Mediatoren bzw. bakterieller Produkte und die Beeinflussung der Funktion immunkompetenter Zellen erfolgen soll. Die Ergebnisse der bis dato durchgeführten mediatormodulatorischen Therapieversuche in der Sepsis zeigte jedoch bisher keinen bedeutsamen klinischen Nutzen (14). Es existieren aber weitere Arbeiten, die sich zum Beispiel mit der monozytären HLA-DR-Expression in der Sepsis beschäftigen. Interessant sind auch Untersuchungen der Effekte von Glykolipiden. Ein Tierversuch zeigte nach einer Lipidbehandlung ein besseres Outcome der behandelteten Ratten, welches zum einen mit einer verminderten

induzierten NO-Produktion und zum anderen mit Veränderungen der immunologischen Antwort einhergehen (151). In anderen Untersuchungsgruppen wurden recht erfolgreich der Einsatz von Insulin oder Protein C als mögliche supplementierende Behandlungsansätze erforscht und in der Praxis eingesetzt (68, 67). Jedoch mit den momentan zur Verfügung stehenden therapeutischen Mitteln ist der Behandlungserfolg der schweren Sepsis weiter unbefriedigend. Allein ein frühzeitiges Therapieregime mit dem Ziel die hämodynamischen Parameter als auch den Sauerstofftransport optimal aufrechtzuerhalten bevor Organversagen auftreten, scheint sich günstig auf den Verlauf auszuwirken. Hierzu verglichen Rivers et al. (66) 263 Patienten nach ihrem Behandlungsregime. Die Untersuchung fand in einem Notfallkrankenhaus statt, wo nach Aufnahme septische Patienten für die ersten 6 Stunden vor Aufnahme auf eine Intensivstation in eine „early goal directed therapy"-Gruppe oder eine Standardbehandlungsgruppe randomisiert wurden. Anschließend erfolgte ein Beobachtungszeitraum von 7-72 Stunden. Die Patienten der „early goal directed therapy"-Gruppe erhielten Kristalloide, Katecholamine bzw. Vasodilatatoren um die Zielwerte von ZVD, MAP, SvO_2 aufrechtzuerhalten. Mit einer Signifikanz von $p = 0,009$ zeigt sich in der Standardtherapiegruppe mit 46,5 % eine höhere Mortalität als nach frühzeitigen und zielgerichteten Behandlungsmaßnahmen (36,5 %). Die Patienten mit einer frühzeitigen und zielgerichteten Behandlung besaßen zudem signifikant höhere Werte für die mittlere zentralvenöse Sauerstoffsättigung, höhere pH-Werte, niedrigere Laktatspiegel und ein geringeres Basendefizit. Auch fanden sich für die Patienten in dieser Gruppe ein signifikant kleinerer APACHE II score und weniger schwere Organdysfunktionen. Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass durch eine zeitige Optimierung der Hämodynamik noch vor Auftreten eines Organversagens eine signifikante Reduktion der Mortalität herbei geführt werden kann (66, 73). Hat sich jedoch ein Organversagen bereits entwickelt, spielt die Optimierung der Hämodynamik keine Rolle mehr. Eine weitere Steigerung des DO_2 bei Patienten mit Organversagen wirkt sich dann eher ungünstig auf das Outcome aus und ist schädlich für diese Patienten (141). Möglicherweise liegen darin die Ursachen für die Zunahme der Mortalitätsrate und für den fehlenden Benefit trotz Anhebens des DO_2 bzw. des CI auf supranormale Werte in den Arbeiten von Hayes et al. und Gattinoni et al. begründet.

Diese Erkenntnisse und das Wissen um die Schwierigkeit einer erfolgreichen Behandlung heben den Stellenwert des Vermeidens septischer Geschehen sowie

deren frühzeitige und zielgerichtete Behandlung mit dem Ziel, Hämodynamik und Sauerstofftransport aufrechtzuerhalten, hervor. In diesem Konzept nimmt auch die Bluttransfusion einen festen Platz ein.

Die vorliegende Pilotstudie konnte zeigen, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentrate sich günstig auf die Steigerung des DO_2 auswirkt und die kardiale Funktion stärkt. Allerdings gelang es ihr bei dieser kleinen Patientenzahl nicht, die Effekte der Transfusion auf die Gewebeoxygenierung darzustellen und die Rolle der Lagerungsdauer der Erythrozytenkonzentrate zu verdeutlichen. Daher ist eine Untersuchung des Lagerungseffektes von Erythrozytenkonzentraten auf den Sauerstofftransport an einem ausgedehnteren Patientenkollektiv unter Berücksichtigung von Schweregrad des Krankheitsbildes und des Patientenalters sinnvoll.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Störungen des Sauerstofftransports und die daraus resultierenden Oxygenierungsstörungen der Gewebe mit Entwicklung von Organdysfunktionen bis hin zum Organversagen sind in der Sepsis die Hauptursachen für die hohe Mortalität. Zum Therapieziel gehört daher die Stabilisierung der Hämodynamik und das Aufrechterhalten bzw. Wiederherstellen eines suffizienten Sauerstofftransports. In diesem Behandlungsregime nimmt die Bluttransfusion einen festen Platz ein. Ihre Effektivität wird jedoch möglicherweise stark von der Qualität der Erythrozyten beeinflusst. Die Ursache liegt in der Abnahme der Funktionsfähigkeit der Erythrozyten im Laufe der Lagerung der Blutkonserven.

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es daher, den Effekt der Lagerungsdauer von Erythrozytenkonzentraten anhand der Messung systemischer Sauerstofftransport-parameter als auch regionaler Parameter der Gewebeoxygenierung zu beurteilen. Zu diesem Zweck wurden 13 Patienten doppelblind in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Den Patienten der Gruppe 1 wurden lang gelagerte Erythrozyten-konzentraten (> 28 – 35 Tage), den Patienten der Gruppe 2 kurz gelagerte Erythrozyten-konzentrate (< 5 Tage) ab einem Hämoglobinwert von 7,0 mmol/l (11,3 g/dl) transfundiert. Vor Beginn der Transfusion, unmittelbar nach deren Beendigung und bis 7 Stunden danach wurden zu festgelegten Messpunkten Hämoglobin und Hämatokrit, hämodynamische Parameter (HF, MAP, CI, ZVD, PCWP), systemische Sauerstofftransportparameter (DO_2, VO_2, $S_{mv}O_2$), die Laktatkonzentration und tonometrische Daten (pH_i, CO_2gap) bestimmt.

Die Bluttransfusion erreichte eine Steigerung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits und der DO_2 in beiden Behandlungsgruppen. Der Verlauf des VO_2 konnte jedoch nicht beeinflusst werden. Dies scheint Indiz dafür, dass sich die Patienten trotz erhöhter Laktatwerte und eines hohen SOFAscores nicht in einer oxygen-supply-dependency befanden. Das Alter der transfundierten Erythrozyten-konzentrate kann möglicherweise einen Einfluß auf die Oxygenierung im Splanchnikusgebiet ausüben. Diese Hypothese konnte die vorliegende Pilotstudie aufgrund der stark streuenden Werte des kleinen Patientenkollektivs jedoch nicht bestätigen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Brun-Buisson C.**
   The epidemiology of the systemic inflammatory response.
   Intensive Care Med 2000;
   26(Suppl 1):S64-74
2. **Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.**
   Epidemiology of severe sepsis in the united states: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.
   Crit Care Med 2001;
   29:1303-1310
3. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.**
   The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.
   N Engl J Med 2003;
   348(16):1546-54
4. **Marshall JC.**
   Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis.
   Nat Rev Drug Discov 2003;
   2(5):391-405
5. **Cohen J.**
   The immuno-pathogenesis of sepsis.
   Nature 2002;
   420:885-891
6. **Ma P, Chen D, Pan J, Du B.**
   Genomic polymorphismen within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients.
   Crit Care Med 2002;
   30(5):1046-1050
7. **Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Richsten SE.**
   Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardic surgery.
   Anaesth Analg 2003;
   97(4):944-949
8. **Hermans PW, Hazelzet JA.**
   Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis.
   Clin Infect Dis 2005;
   41(Suppl 7):S453-8
9. **Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG.**
   Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations.
   Am J Respir Crit Care Med 2001;
   163(7):1599-604
10. **Purdy FR, Tweedale MG, Merrick PM.**
    Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients.
    Can J Anaesth 1997;
    44(12):1256-1261
11. **Wiesner WH, Casey LC, Zbilut JP.**
    Treatment of sepsis and septic shock: A review.
    Heart&Lung 1995;
    24(5):380-392
12. **Marino PL.**
    Das ICU Buch. Praktische Intensivmedizin.
    Urban & Fischer. München-Jena 1999: 2. Auflage;
    S.437-448
13. **Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW.**
    Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis.
    Anaesthesist 2003;
    52:3-22
14. **Majetschak M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D, Ulrich Schade F.**
    Mediatorenmodulation bei Sepsis und Multiorganversagen.
    Unfallchirurg 2000;
    103:903-907

15. **Bochud PY, Calandra T.**
Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment.
BMJ 2003;
326:262-266

16. **Hoffmann JA, Kafatos KC, Janeway CA.**
Phylogenetic perspectives in innate immunity.
Science 1999;
284:1313-1318

17. **Tonegawa S.**
Somatic generation of antibody diversity.
Nature 1983;
302:575-581

18. **Tonegawa S.**
Somatic generation of immune diversity.
Biosci Rep 1988;
8:3-26

19. **Roitt I, Brostoff J, Male D.**
Immunology.
MOSBY. Edinburgh 2002: 6. auflage;
S.245-258

20. **Weiss C, Jelkmann W.**
Funktionen des Blutes
Schmidt RF, Thews G. Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1993: 25. Auflage;
S.422-460

21. **Hotchkiss RS, Karl IE.**
The pathophysiology and treatment of sepsis.
NEJM 2003;
348:138-150

22. **Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD.**
Immunmodulatory therapies in sepsis.
Intensive Care Med 2000;
26(Suppl1):S124-128

23. **Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M.**
Markers of endothelial damage in organ dysfunktion and sepsis.
Crit Care Med 2002;
30:S302-S312

24. **Hack CE, Zeerleder S.**
The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation.
Crit Care Med 2001;
29:S21-S27

25. **Fink M.**
Cythopathic hypoxia in sepsis.
Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1997;
110:87-95

26. **Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC.**
Effects of nitric oxide in septic shock.
Am J Respir Crit Care Med 2000;
161:1781-1785

27. **Bone HG, Sielenkämper A, Booke M.**
Sauerstoffangebot in der Sepsis.
Anaesthesist 1999;
48:63-79

28. **Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC.**
Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis.
Crit Care Med 1995;
23:265-271

29. **Bersten AD, Hersch M, Cheung H, Rutledge FS, Sibbald WJ.**
The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamics sepsis.
Surgery 1992;
112:549-561

30. **Fink MP, Fiallo V, Stein KL, Gardiner WM.**
Systemic and regional hemodynamic changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits:development of a new model of the clinical syndrome of hyperdynamic sepsis.
Circ Shock 1987;
22:73-81

31. **Fish RE, Lang CH, Spitzer JA.**
Regional blood flow during continous low-dose endotoxin infusion.
Circ Shock 1986;
18:267-275

32. **Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ.**
Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis.
J Surg Res 1996;
61:190-196

33. **Knichwitz G, Kruse C, van Aken H.**
Intestinale Perfusionsstörungen beim Intensivpatienten.
Anaesthesist 2005;
54:41-48

34. **Fink MP.**
Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness.
Curr Opin Crit Care 2003;
9:143-151

35. **Marshall JC, Christou NV, Meakins L.**
The gastrointestinal tract. The undrained abscess of multiple organ failure.
Ann Surg 1993;
218:111-119

36. **Thews G.**
Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes
Schmidt RF, Thews G. Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1993: 25. Auflage;
:S.611-632

37. **Larsen R.**
Anästhesie.
Urban & Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore 1999: 6. Auflage;
S.249-260

38. **Marino PL.**
Das ICU Buch. Praktische Intensivmedizin.
Urban & Fischer. München-Jena 1999: 2. Auflage;
S.587-601

39. **Sibbald WJ, Doig GS, Morisaki H.**
Role of transfusion therapy in sepsis
Sibbald WJ, Vincent JL. Clinical trials for the treatment of sepsis.
Springer-Verlag New York 1995;
S.191-206

40. **Hess W.**
Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins – ihre Bedeutung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.
Anaesthesist 1987;
36:455-467

41. **Strauss D, Schuster H, Raderecht HJ.**
Substitutionseffekt von Erythrozytentransfusionen.
Z Klein Med 1990;
21:1875-77

42. **Morisaki H, Sibbald WJ.**
Tissue oxygen delivery and the microcirculation.
Cri Care Clin 2004;
20(2):213-223

43. **Müller-Werdan U, Engelmann H, Werdan K.**
Cardiodepression by tumor necrosis factor-alpha.
Eur Cytokine Netw 1998;
9(4):689-91

44. **Subla MR, Khan SA, Behl D, Peters SG.**
Sepsis and myocardial depression in a young woman.
Mayo Clin Proc 2005;
80(6):810-814

45. **Gupta A, Brahmbhatt S, Kapoor R, Loken L, Sharma AC.**
Chronic peritoneal sepsis: myocardial dysfunction, endothelin and signaling mechanism.
Front Biosci 2005;
10:3183-205

46. **Chagnon F, Metz CN, Bucala R, Lesur O.**
Endotoxin-induced myocardial dysfunction: effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization.
Circ Res 2005;
96(10):1095-102

47. **Carlson DL, Willis MS, White DJ, Horton JW, Giroir BP.**
Tumor necrosis factor-alpha-induced caspase activation mediates endotoxin-related cardiac dysfunction.
Crit Care Med 2005;
33(5):1021-8

48. **Marino PL.**
Das ICU Buch. Praktische Intensivmedizin.
Urban & Fischer. München-Jena 1999: 2. Auflage;
S.136-146

49. **Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR.**
Perioperative Bluttransfusion.
Anaesthesist 2005;
54:67-82

50. **Ensinger H, Georgieff M.**
Liegt der Sepsis und dem septischen Schock ein globaler Sauerstoffmangel zugrunde ?.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1996;
31:132-142

51. **Esen F, Telci L, Cakar N, Tütüncü A, Kesecioglu J, Akpir K.**
Comparison of gastric intramucosal pH measurements with oxygen supply, oxygen consumption and arterial lactate in patients with severe sepsis.
Adv Exp Med Biol 1996;
388:521-31

52. **Thrush DN.**
Spirometric versus Fick-derived oxygen consumption: Which method is better?. Crit Care Med 1996;
24:91-95

53. **Marino PL.**
Das ICU Buch. Praktische Intensivmedizin.
Urban & Fischer. München-Jena 1999: 2. Auflage;
S.17-28

54. **Takala J, Ruokonen E.**
Oxygen transport in septic shock.
Schweiz med Wschr. 1992;
122:776-779

55. **Kox WJ, Hensel M.**
Sauerstofftransport bei septischen Patienten.
Anaesthesist 1999;
48:61-62

56. **Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ.**
Regional blood flow and oxygen transport in septic shock.
Crit Care Med 1993;
21(9):1296-1303

57. **Marino PL.**
Das ICU Buch. Praktische Intensivmedizin.
Urban & Fischer. München-Jena 1999: 2. Auflage;
S. 164-178

58. **Duke TB, Butt W, South M.**
Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis.
ICM 1997;
23(6):684-92

59. **Buddecke E.**
Grundriss der Biochemie.
Walter de Gruyter. Berlin-New York 1989: 8. Auflage;
S. 257-263

60. **Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld ABJ.**
Gastrointestinal Tonometry: Methodological Considerations with use of fluid and gas.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;
33:S74-77

61. **Mythen MG, Woolf R, Noone RB.**
Gastric mucosal tonometry: Towards new methods and applications.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;
33:S85-90

62. **Brinkert W, Bakker J.**
Tonometry: What is it and what is it for?.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;
33:S70-73

63. **Meier-Hellmann A, Sakka S, Reinhart K.**
Aspekte zu Überwachungs- und Therapiemöglichkeiten einer gastrointestinalen Minderperfusion bei Sepsis.
Anäathesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;
33:S60-69

64. **Sakka SG, Meier-Hellmann A.**
Wenn die Mukosa „sauer" wird.
HAES-info 2001;
13:1-4

65. **Levy MM.**
Monitoring oxygen delivery and consumption.
Current Opinion in Critical Care 1997;
3:226-231

66. **Rivers E, Nguyen B, Havstad S,Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M.**
Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.
N Engl. J.Med 2001;
345:1368-1377

67. **Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R.**
Intensive insulin therapy in critically ill patients.
N Engl J Med 2001;
345(19):1359-1367

68. **Bernard G, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainhaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ.**
Wirksamkeit und Sicherheit von rekombinantem humanem aktiviertem Protein C bei schwerer Sepsis.
N Engl J Med 2001;
344(10):699-709

69. **Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E.**
Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.
JAMA 2002;
288(7):862-871

70. **Annane D.**
Corticosteroids for septic shock.
Crit Care Med 2001;
29(7):S117-S120

71. **Marik PE, Sibbald WJ.**
Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis.
JAMA 1993;
269(23):3024-3029

72. **Meier-Hellmann A, Sakka S, Reinhart K.**
Supportive therapy of the sepsis syndrome.
Clin Chemb Lab Med 1999;
37(3):333-339

73. **Kern JW, Shoemaker WC.**
Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risc patients.
Crit Care Med 2002;
8(30):1686-1692

74. **LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC.**
Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock.
Crit Care Med 2000;
28(8):2729-2732

75. **Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweedale M, Schweitzer I, Yetisir E.**
A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care.
N Engl J Med 1999;
340: 409-417

76. **Vincent JL.**
Hemodynamic support in septic shock.
Intensive Care Med 2001;
27:S80-92

77. **Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine.**
Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis.
Crit Care Med 1999;
27:639-660

78. **Corwin HL.**
Anemia and blood transfusion in the critically ill patients: role of erythropoietin.
Crit Care 2004;
8:S42-44

79. **Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ.**
Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats.
Crit Care Med 1997;
25:723-4

80. **Ferriera FL, Bota DP, Bross A, Melot C, VincentJL.**
Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.
JAMA 2001;
286(14):1754-1758

81. **Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suty PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S.**
Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine.
Crit Care Med 1998;
26(11):1793-1800

82. **Heck M, Fresenius M.**
Repetitorium Anesthesie.
Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 2001: 3. Auflage;
S. 221-257

83. **Forst H.**
Therapie der Sepsis. Ein Dilemma in Zeiten limitierter finanzieller Ressourcen.
Anaesthesist 2003;
52:1-2

84. **Hasibeder W.**
Critical point in sepsis: VO_2/DO_2 controversy.
Minerva Anestesiol 2000;
66:109-12

85. **Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH.**
Physiologic patterns in suriving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death.
Arch Surg 1973;
106(5):630-6

86. **Shoemaker WC.**
Diagnosis and treatment of the shock syndromes.
Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (eds)
Textbook of Critical Care. Saunders, Philadelphia 1995;
S.85-102

87. **Tuchschmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E.**
Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock.
Chest 1992;
102:216-20

88. **Boyd O, Grounds RM, Bennett ED.**
A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients.
JAMA 1993;
270:2699-70

89. **Hayes MA, Yau EHS, Timmis AC, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D.**
Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients.
N Engl J Med 1994;
330:1717-1722

90. **Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R.**
A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients.
N Engl J Med 1995;
333:1025-1032

91. **Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C.**
Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence.
Crit Care Med 1996;
24(3):517-524

92. **Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL.**
Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis.
Crit Care Med 1995;
7(23):1184-92

93. **Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ.**
Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome.
Crit Care Med 1997;
25:926-936

94. **Yu M, Burchell MD, Hasaniya NWMA, Takanishi DM, Myers SA, Takiguchi SA.**
Relationship of mortality to increasing oxygen delivery in patients ≥50 years of age: a prospective, randomized trial.
Crit Care Med 1998;
26:1011-1019

95. **Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, Maciver C, Maginnis M, Prescott RJ, McClelland DB.**
Does the storage time of transfused red cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients?.
Crit Care Med 2004;
32:364-371

96. **Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA, Romero MD.**
Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock.
Circ Shock 1990;
31:419-429

97. **Gramm J, Smith S, Gamelli RL, Dries DJ.**
Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients.
Shock 1996;
5:190-193

98. **Steffes CP, Bender JS, Levison MA.**
Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis.
Crit Care Med 1991;
19:512-517

99. **Fernandes CJ, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E.**
Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients.
Crit Care 2001;
5:362-367

100. **Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaringa AJ, Carlson RW.**
The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis.
Am Rev Respir Dis 1986;
134:873-878

101. **Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D.**
Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis.
Crit Care Med 1993;
21:1312-1318

102. **Vallet B.**
Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion.
Crit Care Med 2002;
30:S229-S234

103. Ince C.
Mechanism of impaired oxygen extraction in sepsis. Shunt and the pO_2gape.
Minerva Anaestesiol 1999;
65:337-9

104. Schaffartzik W, Sanft C, Schaefer JH, Spies C.
Different dosages of dobutamine in septic shock patients: determining oxygen consumption with a metabolic monitor integrated in a ventilator.
Intensive Care Med 2000;
26(12):1740-1746

105. DeBoisblanc BP.
Oxygen consumption in the intensive care unit: Indirect calorimetry is the way to go, but where?.
Crit Care Med 1998;
26:1153-1154

106. Dhainaut JF, Edwards JD, Grootendorst AF.
Practical aspects of oxygen transports: conclusions and recommendations of the Round Tabelle Conference.
Int Care Med 1990;
16:179-180

107. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Duarte D, Harrier HD, Ocampo HA.
Comparison of hemodynamic and oxygen transport effects of dopamine and dobutamine in critically ill surgical patients.
Chest 1989;
96:120-126

108. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop M, Abraham E.
Hemodynamic and oxygen transport monitoring to titrate therapy in septic shock.
New Horiz 1993;
1:145-159

109. Reinhart K, Hannemann L, Kuss B.
Optimal oxygen delivery in critically ill patients.
Int Care Med 1990;
16(2):149-155

110. Meier-Hellmann A, Reinhart K.
Recommendations for the treatment of patients with septic shock.
Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1997;
177-179

111. Vincent JL, Van der Linden P, Domb M, Blecic S, Azimi G, Bernard A.
Dopamine compared with dobutamine in experimental septic shock: Relevance to fluid administration.
Anesth Analg 1987;
66:565-571

112. Vincent JL, Roman A, Kahn RJ.
Dobutamine administration in septic shock: Addition to a standard protocol.
Crit Care Med 1990;
18:689-693

113. Ruokonen E, Parviainen I, Uusaro A.
Treatment of impaired perfusion in septic shock.
Ann Med 2002;
34(7-8):590-7

114. Penny DJ, Sano T, Smolich JJ.
Increased systemic oxygen consumption offsets improved oxygen delivery during dobutamine infusion in newborn lambs.
Intensive Care Med 2001;
27(9):1518-25

115. Yi KD, Downey HF, Bian X, Fu M, Mallet RT.
Dobutamine enhances both contractile function and energy reserves in hypopefused canine right ventricle.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;
279(6):H2975-85

116. Hebertson MJ, Russell JA, Walley KR.
Myocardial oxygen consumption during dobutamine infusion in endotoxemic pigs.
J Crit Care 1999;
14(3):125-32

117. Schütz W, Anhäupl T, Gauss A.
Grundsätze der Katecholamintherapie.
Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2000;
35:67-81

118. Träger K, Brinkmann A, Georgieff M, Radermacher P.
Therapeutische Beeinflussung des Hepato-Splanchnikusgebiets bei Trauma und Sepsis.
Anaesthesist 2000;
49:451-454

119. Uusaro A, Russell JA.
Could anti-inflammatory actions of catecholamines explain the possible beneficial effects of supranormal oxygen delivery in critically ill surgical patients ?
Intensive Care Med 2000;
26:299-304

120. Dugas MA, Proulx F, de Jaeger A, Lacroix J, Lambert M.
Markers of tissue hypotension in pediatric septic shock.
ICM 2000;
26(1):75-83

121. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ.
Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability.
Ann Surg 1996;
1(224):97-102

122. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D.
Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients.
Crit Care Med 2003;
31(3):705-10

123. Zander R.
Wie misst man die lokale Perfusion richtig?
Anaesthesist 2004;
53:768-770

124. Boswell SA, Scalea TM.
Sublingual capnometry: an alternative to gastric tonometry for the management of shock resuscitation.
AACN Clin Issues 2003;
14:176-184

125. Marik PE, Bankow A.
Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients.
Crit Care Med 2003;
31(3):818-22

126. Rackow EC, O'Neil P, Astiz ME, Carpati CM.
Sublingual capnometry and indexes of tissue perfusion in patients with circulatory failure.
Chest 2001;
120(5):1633-8

127. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED.
A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock.
Crit Care Med 1999;
27(11):2361-6

128. Qui HB,Yang Y, Zhou SX, Liu SH, Zheng RQ.
Prognostic value of dobutamine stress test in patients with septic shock.
Acta Pharmacol in 2001;
22(1):71-5

129. Hernandez G, Gigoux J, Bugedo G, Castillo L, Bruhn A, Tomicic V, Dagnino J.
Acute effect of dobutamine and amrinone on hemodynamics and splanchnic perfusion in septic shock patients.
Rev Med Chil 1999;
127(6):660-6

130. Silverman HJ, Tuma P.
Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamin infusions and packed red blood cell transfusions.
Chest 1992;
102:184-188

131. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients.
Am J Respir Crit Care Med 1994;
150:324-329

132. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J.
Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients.
Shock 2002;
18(1):8-13

133. Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR, Mortillaro NA.
Intestinal blood flow.
Gastroenterology 1980;
78:837-863

134. Marik PE, Mohedin M.
The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis.
JAMA 1994;
272:1354-1357

135. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K.
Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine.
Crit Care Med 1999;
27(10):2166-71

136. Yang Y, Qui HB, Tan Y, Zhou SX, Li SQ.
[Comparison of effect of norepinephrin-dobutamin and that of dopamin alone on splanchnic perfusion in sheep with septic shock].
Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2003;
15(11):658-61

137. Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anguel N, Richard C, Samii K.
Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock.
Crit Care Med 1999;
27(5):893-900

138. Levy B, Nace L, Bollaert PE, Dousset B, Mallie JP, Larcan A.
Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock.
Intensive Care Med 1999;
25(9):942-8

139. Zhou SX, Qui HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ.
Effects of norepinephrin, epinephrin, and norepinephrin-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock.
Acta Pharmacol Sin 2002;
23(7):654-8

140. Jung F, Schüler S, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E.
Qualität von Erythrozytenkonzentraten aus rheologischer Sicht.
Infusionsther Transfusionsmed 1995;
22:51-53

141. Bennett ED.
Goal-directed therapy is successful-in the right patients.
Cit Care Med 2002;
8(30):1909-1910

142. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S.
Randomized Evaluation of Fluid Resuscitation with Crystalloid (saline) and Colloid (polymer from degraded Gelatin in saline) in Pediatric Septic Shock.
Indian Pediatr 2005;
42(3):223-231

143. LaRosa SP.
Use of corticosteroids in the sepsis syndrome: what do we know now?
Cleve Clin J Med 2005;
72(12):1121-7

144. Kim YC, Song SB, Lee MH, Kang KI, Lee H, Paik SG, Kim KE, Kim YS.
Simvastatin induces caspase-indepent apoptosis in LPS-activated RAW264.7 macrophage cells.
Biochem Biophys Res Commun 2006;
339(3):1007-14

145. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, Artigas A, Ranieri VM, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators.
High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury.
Chest 2005;
128(5):3098-108

146. Hess DR, Thompson BT.
Ventilatory strategies in patients with sepsis and respiratory failure.
Curr Infect Dis Rep 2005;
7(5):342-8

147. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP, NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network.
Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury.
Crit Care Med 2005;
33(1):1-6

148. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A.
Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients.
Intensive Care Med 2005;
31(7):922-6

149. Aydin S, Caylan R, Aydin K, Yulug E, Yenilmez E, Koksal I.
The influence of G-CSF addition to antibiotic treatment of experimental sepsis on pulmonary tissue.
J Natl Med Assoc 2005;
97(11):1489-95

150. Redl HR, Martin U, Khadem A, Pelinka LE, van Griensven M.
Anti-L-selectin antibody therapy does not worsen the postseptic course in a baboon model.
Crit Care 2005;
9(7):R735-44

151. Bluth MH, Kandil E, Mueller CM, Shah V, Lin YY, Zhang H, Dresner L, Lempert L, Nowakowski M, Gross R, Schulze R, Zenilman ME.
Sophorolopids block lethal effects of septic shock in rats in a cecal ligation and puncture model of experimental sepsis.
Crit Care Med 2006;
34(1):188-95

152. Vilmar K, Bachmann KD.
Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
Deutscher Ärzte-Verlag 1995

153. Olsen F.
Transfer of arteriell hypertension by splenic cells from DOCA-salt hypertensive and renal hypertensive rats to normotensive recipients.
Acta Pathol Microbiol Scand 1980;
88(1):1-5

154. Rossaint R, Gerlach H.
Forschen als Selbstzweck oder Forschen zum Wohle des Patienten?
Anaesthesist 2006
55(Suppl1):S3-S4

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Anke Preißler

Lebenslauf

Anke Preißler
Dölzschener Straße 9
01159 Dresden
Tel.: 0351/42 18 468

Persönliche Angaben

Geburtstag: 6. September 1972
Geburtsort: Potsdam/Babelsberg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

	Allgemeinbildende Oberschule Werder/Havel
09/1979-07/1989	Erwerb der mittleren Reife
	Erweiterte Oberschule Potsdam
09/1989-07/1991	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Studium

	Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald
10/1992-07/99	Studium der Humanmedizin

Berufliche Tätigkeit

	Städtisches Krankenhaus, Dresden Friedrichstadt
08/99-01/2001	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
	Universitätsklinikum "Carl-Gustav-Carus", Dresden
seit 04/2001	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Praktika und Ausbildung

	Freiwilliges Soziales Jahr
12/1991-09/1992	St. Josef Krankenhaus, Potsdam
	Schmerztherapie
2004	Universitätsklinikum "Carl-Gustav-Carus", Dresden

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. M. Wendt, Prof. Dr. med. Ch. Lehmann, OA Dr. med. M. Gründling für die Überlassung dieses interessanten Themas und die hilfreichen praktischen Hinweise

Mein herzlicher Dank gilt Martina Wendel für die Aufopferung ihrer Zeit und die jederzeit gewährte fachliche und kritisch-konstruktive Unterstützung in meiner Arbeit.

Für die freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft möchte ich mich bei allen Schwestern, Pflegern und Ärzten der Intensivstation bedanken.

Bei Conny Neubert bedanke ich mich für ihre freundliche Hilfe bei der Formatierung und den zahlreichen praktischen Ratschlägen.

Einen ganz besonderen Dank gehört meinen Eltern, für ihre Geduld und Unterstützung.

Thesen

1) In der Sepsis macht der erhöhte Grundumsatz und Einschränkungen von Kompensationsmechanismen ein erhöhtes DO_2 notwendig.

2) Blutverluste und Störungen in der Blutbildung führen in der Sepsis zu einem Verlust bzw. einer verminderten Bildung von Sauerstofftransportmolekülen.

3) Es werden durch klinisch relevante Anämien bei schwer septischen Patienten einer Intensivstation häufig Transfusionen notwendig.

4) Über die Transfusion können fehlende Sauerstofftransportmoleküle substituiert und gleichzeitig über den Volumeneffekt die kardiale Funktion verbessert werden.

5) Durch die Erhöhung der Hämoglobinkonzentration und der Anhebung des kardialen Index erhöht die Transfusion das Sauerstoffangebot.

6) Trotz deutlicher Anhebung des Sauerstoffangebots und fehlender Steigerung des Sauerstoffverbrauchs können schwere Gewebehypoxien bestehen.

7) Diese Gewebehypoxien können von der Transfusion ungünstig beeinflusst werden, eine Rolle spielt dabei möglicherweise die Lagerungsdauer der Erythrozytenkonzentrate.

8) Die Lagerung von Erythrozytenkonzentraten geht mit strukturellen und funktionellen Veränderungen der Erythrozyten einher, die sich ungünstig auf die Gewebeperfusion auswirken.

9) Das Verhalten des VO_2 als systemischer Sauerstofftransportparameter kann allein nicht Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation geben.

10) Nur in Verbindung mit regionalen Parametern können systemische Parameter ein gutes Monitoring des Sauerstofftransports darstellen.

11) Für die Beurteilung der Gewebeoxygenierung besitzt der CO_2gap einen hohen prediktiven Wert.