

Im ersten Projekt wurden die Tiere nach Induktion eines LPS-Schocks analog zur humanen Situation mit Kristalloiden hydriert und anschließend mit den Katecholaminen Adrenalin oder Noradrenalin individuell therapiert, um den Zielparameter arterieller Mitteldruck > 70 mm Hg zu erreichen (Adrenalin, Noradrenalin), oder erhielten das synthetische, positiv inotrope Katecholamin Dopexamin in der maximal empfohlenen Dosis von $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Mit dieser Therapie wurde in allen Tieren nach 4 h eine Steigerung des HZV auf im Mittel $137 \pm 7\%$ des Ausgangswertes erreicht. Der Blutfluß im Splanchnikusgebiet (Leber und Darm) ging jedoch in allen Tieren (mit oder ohne Katecholamine) gleichmäßig zurück, was auf eine starke Autoregulation dieses Stromgebietes schließen läßt. Der gleichzeitig gemessene pH der intestinalen Mukosa sank in allen Tieren in Abhängigkeit vom verwendeten Katecholamin zwischen 3,5% und 9,4% ab. Eine morphometrische Untersuchung der Ileum- und Kolonmukosa zeigte stark unterschiedliche mittlere Schädigung von 4% (Noradrenalin, Dopexamin) bis 46% (Adrenalin). Dies zeigt eine stark unterschiedliche Auswirkung makrozirkulatorisch ident wirksamer vasoaktiver Substanzen auf die Integrität der intestinalen Mukosa und entsprechende mögliche Folgen im Sinne eines Übertritts von Darmkeimen in die Blut- und Lymphbahn (5).

In Zusammenarbeit mit dem Institut für chirurgische Forschung in Oslo wurde in einem Schweinemodell mit kontinuierliche portaler Endotoxinämie, der Effekt von NO-Inhibition mit dem unspezifischen NO-Inhibitor L-Name auf die Leberzirkulation untersucht. Dabei zeigte sich mit LPS alleine eine Reduktion des Pfortaderflusses (QVP) um 26% und des Hepatikaflusses (QHA) um 41%. In der Gruppe LPS + L-Name betrug die Reduktion des QVP und des QHA 50%. Analog war der Effekt auf den Leber-Sauerstoffmetabolismus: LPS alleine führte zu einer Reduktion des Sauerstoffangebots (DO_2h) um 48% bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch (VO_2h) entsprechend einer Sauerstoffextraktionsratio-Steigerung (ERO₂h-Steigerung) von 100%. LPS + L-Name führte zu einer Reduktion der DO_2h um 58% und einer Steigerung der ERO₂h um 87%. Diese Zahlen zeigen eine Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks auf Kosten einer deutlichen Verschlechterung der Splanchnikusdurchblutung, welche das Ausmaß der LPS-induzierten Verschlechterung weiter aggraviert (6).

Basierend auf diesen Untersuchungen, wurde in einem weiteren Experiment mit kontinuierlicher portaler Endotoxinämie der Effekt von NO-Zufuhr mittels der portalen Applikation des NO-

Donors Natriumnitroprussid (Nipruss) untersucht. In dieser Versuchsanordnung zeigte sich eine in beiden Gruppen idente Reduktion von Blutdruck und QVP. In der Nipruss-Gruppe kam es im Gegensatz zu den Kontrolltieren jedoch zu einer deutlich geringeren Reduktion des QHA auf nur 82% nach 3 h. Dieser Unterschied resultierte aus einer Erhöhung des Widerstands der A. hepatica in den Kontrolltieren auf 182% gegenüber einer Reduktion auf 72% des Ausgangswertes in Nipruss-Tieren (7). In Zusammenschau zeigen diese beiden Experimente die essentielle Wichtigkeit von vorhandenem oder sogar substituiertem NO für eine suffiziente Leber- und wahrscheinlich auch Darmdurchblutung auf.

Schlußfolgerungen

Aus unseren Ergebnissen ergeben sich für uns folgende therapeutische Empfehlungen für die Kreislauftherapie des septischen Schocks:

- Bisher Geübtes (Flüssigkeit, Katecholamine) ist weiterhin gültig.
- Hohe Dosen von Adrenalin schädigen die intestinale Mukosa und sind daher nicht empfehlenswert.
- Unspezifische (c+i)NOS-Inhibition ist deletär für die intestinale und (von anderen gezeigt) auch für die pulmonale Zirkulation.
- Spezifische iNOS-Inhibition und lokale NO-Substitution sind ein vielleicht sinnvoller Therapieansatz.

Literatur

- (1) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874.
- (2) Rudis MF, Basha MA, Zarowitz BJ: Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? Crit Care Med 1996;24:525-537.
- (3) Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock, effects on hemodynamics and oxygen transport. Intensive Care Med 1991;17:36-39.
- (4) Marik PE, Mohamed M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilisation in hyperdynamic sepsis. JAMA 1994;272:1354-1357.
- (5) Sautner T, Wessely C, Riegler M, Sedivy R, Gstzinger P, Losert U, Roth E, Jakesz R, Függer R: Early effects of catecholamine therapy on mucosal integrity, intestinal blood flow, and oxygen metabolism in porcine endotoxin-shock. Ann Surg 1998;226 (in press).
- (6) Saetre T, Gundersen Y, Smiseth OA, Scholz T, Carlsen H, Nordslatten L, Aasen AO, Sautner T, Függer R, Lilleaen P: Hepatic oxygen metabolism in porcine endotoxemia: the effect of nitric oxide inhibition. Am J Physiol 1998 (in press).
- (7) Sautner T, Scholz T, Gundersen Y, Saetre T, Függer R, Aasen AO: NO administration to the portal vein during endotoxemia improves hepatic artery flow by maintenance of the hepatic artery buffer response (HABR) 1997. Shock 1997;8 (suppl): 54.

IMPRESSUM: Verleger: Blackwell Wissenschafts-Verlag GesmbH. – Herausgeber: Blackwell Wissenschafts-Verlag GesmbH., gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie und deren assoziierten Fachgesellschaften. – Eigentümer: Blackwell Science Ltd, Osney Mead, Oxford, GB. – Senior Editors: F. Piza, M. D., Wien, F. Helmer, M. D., Wien. – Editor-in-Chief: B. Niederle, M. D., Wien. – Co-Editors: P. Steindorfer, M. D., Graz, L. Ch. Müller, M. D., Innsbruck. – Alle: Zehetnergasse 6, A-1140 Wien. – Hersteller: Photosatz durch den Verlag, Druck: Druckerei Kahls, Dornbacher Straße 101, A-1170 Wien. – Alleinige Anzeigenannahme durch den Verlag: Markus Schulz. – Alle: Zehetnergasse 6, A-1140 Wien, Tel. +43/1/894 06 90, Fax: +43/1/894 06 90 24, E-mail: black@via.at, Internet-home page: <http://www.blackwis.com/vaca.htm>; Kurfürstendamm 57, D-10707 Berlin, +49/30/32 79 06-0, Fax: +49/30/32 79 06-10. – Abonnementgebühr: Ganzjährig S 2.590,-, Einzelheft S 472,-, alles inklusive Mehrwertsteuer, plus Versandkosten und Manipulation. Für Mitglieder der mitherausgebenden Gesellschaften und für Studierende der Medizin (bei Bezug direkt vom Verlag) ermäßigt sich der Bezugspreis auf jährlich S 1.345,- (zuzüglich Versandkosten und Manipulation). Die Bezugsdauer verlängert sich um jeweils ein Jahr, wenn nicht spätestens 6 Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Diese Zeitschrift ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung der Zeitschrift oder von Teilen daraus ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der Bestimmungen der einschlägigen gesetzlichen Regelungen zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen der Gesetze. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zur Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. **Produkthaftung:** Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an Hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.