

10

Samenvatting, beschouwing en toekomstperspectieven

Titel proefschrift: Hart- en vaatwand markers en mediators in humane septische shock.

Septische shock is het gevolg van een systemische reactie van het menselijk lichaam op infectie en omvat zowel inflammatoire als anti-inflammatoire processen, evenals een reactie van het immuunsysteem en van het stollings- en fibrinolytisch systeem en heeft karakteristieke veranderingen in het metabolisme tot gevolg.¹⁻⁶ In dit proefschrift worden circulerende markers en mediators in het beloop van septische shock en hun relatie met hartfunctie en hemodynamiek beschreven. Stolling en fibrinolyse worden beïnvloed door zowel circulerende inflammatoire cytokines als door activatie van het complement systeem en de relaties met lactaat productie en uitkomst worden beschreven. Aangezien de behandeling met vasoactieve en inotrope medicatie mogelijk van invloed is op de inflammatoire reactie tijdens septische shock, is de relatie tussen deze medicijnen en het immuunsysteem bestudeerd.

In **Hoofdstuk 2** worden circulerende markers en mediators en hun invloed op hartfunctie en hemodynamiek bij ernstig zieke patiënten beschreven. Enkele van deze factoren worden beschouwd als mediators welke hemodynamische veranderingen tot gevolg hebben (bijv. asymmetrisch dimethylarginine (ADMA), endotheline, stikstofmonoxide (NO) en adrenomedulline) en anderen hebben invloed op de hartfunctie (bijv. natriuretische peptiden en vasopressine).⁷⁻¹⁹ Bij ernstig zieke patiënten lijken sommige factoren zowel een marker te zijn voor slechte hartfunctie als een mediator die hieraan bijdraagt en daarnaast lijken zij van prognostische waarde te zijn.^{8,9,12,14,20} Het meten van plasmaspiegels van deze factoren en van hemodynamische en klinische parameters draagt mogelijk bij aan een nauwgezette beoordeling van de cardiovasculaire veranderingen bij deze groep patiënten. Toekomstige studies die verschillende circulerende markers en mediators relateren aan het beloop van hemodynamische veranderingen bij ernstig zieke patiënten dragen mogelijk bij aan opheldering van de verschillende oorzaken van de cardiovasculaire verslechtering en geven mogelijk inzicht in de te verwachten reactie op therapie en in de prognose bij deze groep patiënten.

De rol van het immuunsysteem, waaronder activatie van het complementsysteem en productie en afgifte van cytokines, in relatie tot hemodynamische veranderingen tijdens het beloop van septische shock, is niet volledig opgehelderd. Daarom bestudeerden wij diverse hemodynamische variabelen en plasmaspiegels van C3a, een product van complement activatie, interleukine (IL)-6 en tumor necrose factor alpha (TNF- α) bij 14 patiënten met septische shock (**Hoofdstuk 3**). Onze resultaten lieten zien dat tijdens septische shock, perifere vaatverwijding is geassocieerd met vrijkomen van IL-6, hetgeen onafhankelijk is van andere inflammatoire factoren. Dit wordt mogelijk verklaard doordat IL-6 betrokken is bij

verhoogde expressie van de induceerbare isovorm van het enzym NO synthase of verhoogde aanmaak van andere vaatverwijdende factoren.²¹⁻²⁴ Aangezien activatie van het complement systeem een negatief verband bleek te hebben met de systemische vaatweerstand (SVRI), wordt gesuggereerd dat vaatverwijding en als gevolg hiervan hypotensie tijdens het optreden van shock deels veroorzaakt wordt door complement activatie tijdens sepsis.^{25,26} Activatie van het complement systeem toonde in onze studie een positief verband met vaatverwijding, doch niet onafhankelijk van andere factoren. Hoewel niet bevestigd in onze studie, lieten voorgaande studies zien dat verhoogde plasmaspiegels van IL-6 of TNF- α een rol spelen bij verminderde hartspierfunctie in sepsis.²⁷⁻³⁰ Gesuggereerde negatieve effecten op de hartfunctie, worden mogelijk deels teniet gedaan door activatie van het complement systeem, aangezien wij een positieve relatie vonden tussen complement activatie en hartfunctie, hetgeen in overeenstemming is met eerdere studies welke een positief inotropoep effect toonden van complement activatie.^{31,32} Gezien de relatief kleine studiepopulatie kunnen uit de getoonde relaties tussen activatie van het complement systeem, release van cytokines, hemodynamische veranderingen en hartfunctie geen definitieve conclusies getrokken worden betreffende eventuele causale verbanden tussen factoren betrokken bij het immuunsysteem en de hemodynamische veranderingen die gezien worden bij septische shock. Daarentegen kan wel geconcludeerd worden dat de diverse factoren betrokken bij het immuunsysteem mogelijk verschillen in hun invloed op de hemodynamische veranderingen tijdens septische shock. Bovendien lijkt activatie van het complement systeem de verminderde hartspierfunctie tijdens septische shock gedeeltelijk teniet te doen en de vaatverwijding die geassocieerd is met release van IL-6 niet te verergeren.

De hemodynamische veranderingen tijdens septische shock worden gekenmerkt door een verhoogd hartminuutvolume, hypotensie, perifere vaatverwijding en een verminderde hartspierfunctie.^{33,34} Laatstgenoemde wordt reeds vroeg in het ziektebeloop gezien en draagt mogelijk bij aan mortaliteit als gevolg van een tekortschietend zuurstofaanbod aan de weefsels.^{5,34,35} Tijdens congestief hartfalen en na een myocardinfarct komen het atriaal natriuretische peptide (α -ANP), cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP) en endotheline vrij en zijn de plasmaspiegels hiervan verhoogd.³⁶⁻³⁹ Zowel α -ANP als cGMP worden gebruikt als marker voor congestief hartfalen,^{40,41} en zowel α -ANP, cGMP als endotheline zijn geassocieerd met een slechte uitkomst.³⁶⁻³⁹ Aangezien de plasmaspiegels van α -ANP, cGMP en endotheline verhoogd zijn bij septische shock, hebben we deze plasmaspiegels, evenals diverse hemodynamische variabelen en parameters van hartfunctie en uitkomst gemeten bij 14 patiënten met septische shock om hun waarde als marker voor hartspierfunctie en mortaliteit vast te stellen bij septische shock (**Hoofdstuk 4**). Onze resultaten toonden een verminderde linker ventrikelfunctie bij niet overlevenden in vergelijking met patiënten die de

septische shock wel overleefden. Daarnaast werd getoond dat verhoogde plasma spiegels van α -ANP, cGMP en endotheline gerelateerd waren aan verminderde linker ventrikelfunctie en voorspellend waren voor verminderde hartspierfunctie. Eerdere studies suggereerden dat acute longbeschadiging en verhoogde afterload als gevolg van pulmonale hypertensie bij sepsis mogelijk bijdraagt aan dilatatie van het hart en productie en vrijkomen van α -ANP en cGMP.^{43,44,46,47} Echter, onze resultaten toonden vergelijkbare relaties met rechter en linker ventrikelfunctie parameters en geen relatie met pulmonale hemodynamische variabelen. Verminderde hartspierfunctie lijkt dus onafhankelijk te zijn van eventuele dilatatie van het hart als gevolg van verhoogde rechter ventrikel afterload, ondanks verhoogde endotheline plasmaspiegels die mogelijk bijdragen aan pulmonale vasoconstrictie en hierbij verhoogde rechter ventrikel afterload.^{38,39} Plasmaspiegels van α -ANP, cGMP en endotheline waren hoger bij niet overlevenden in vergelijking met patiënten die de septische shock wel overleefden. Concluderend lieten onze resultaten zien dat circulerende plasmaspiegels van α -ANP, endotheline en met name cGMP, potentiële markers zijn van verminderde hartspierfunctie vroeg in het beloop van septische shock. Verhoogde plasmaspiegels bleken voorspellend te zijn voor mortaliteit. Mogelijk draagt het meten van circulerende plasmaspiegels van deze factoren bij aan herkenning van verminderde hartspierfunctie bij septische shock en zijn zij bruikbaar in het voorspellen en monitoren van de reactie op behandeling.³⁷⁻⁴⁰

In reactie op een verhoogde wandspanning produceren hartspiercellen van de ventrikels N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), hetgeen van diagnostische belang is bij diverse hartaandoeningen en van waarde is bij het monitoren van behandeling van deze aandoeningen.^{48,49} Er bestaat onduidelijkheid over de waarde van NT-proBNP bij patiënten met sepsis, aangezien er studies zijn die bij deze patiënten een goede relatie tonen tussen NT-proBNP plasmaspiegels en vulling van het hart en hartfunctie,⁵⁰⁻⁵³ en studies die daarentegen een slechte relatie en voorspellende waarde tonen voor toename van hartminuutvolume door vochttoediening (vloeistof responsiviteit).^{51,53-59} Plasmaspiegels van NT-proBNP kunnen beïnvloed worden door diverse factoren,^{48-51,56,58,60-62} en in sepsis hebben proinflammatoire stimuli mogelijk een grotere invloed op de cardiale productie en het vrijkomen van NT-proBNP dan veranderingen in de vulling van het hart en de hartfunctie.^{63,64} Aangezien de productie van NT-proBNP en de relatie met hemodynamische veranderingen bij patiënten met sepsis slechts sporadisch bestudeerd is in vergelijking met niet-septische, ernstig zieke patiënten,^{50,53,54,57,65} hebben wij zowel voor als na vloeistofoediening, NT-proBNP plasmaspiegels en diverse hemodynamische variabelen gemeten bij 18 septische en 68 niet-septische, ernstig zieke patiënten (**Hoofdstuk 5**). Doel van de studie was om te evalueren of NT-proBNP een marker is voor hartfunctie en vloeistof responsiviteit bij septische en niet-septische, ernstig zieke patiënten. Om het hartminuutvolume en de vulling

van het hart te meten werd transpulmonale thermodilutie gebruikt, aangezien deze techniek het tevens mogelijk maakt om (systolische) hartfunctie en vloeistof responsiviteit te meten en correleert met parameters van hartfunctie verkregen via echocardiografie, waarbij de onderzoekersafhankelijkheid van laatstgenoemde ondervangen wordt.^{63,66,67} Onze resultaten toonden hogere NT-proBNP plasmaspiegels en een verminderde systolische hartfunctie bij patiënten met sepsis vergeleken met ernstig zieke patiënten zonder sepsis. Deze hogere NT-proBNP plasma spiegels worden waarschijnlijk deels veroorzaakt door verminderde systolische hartfunctie, passend bij een verminderde hartspierfunctie bij ernstige sepsis en septische shock.^{52,65} Van alle hemodynamische variabelen en zowel voor als na vloeistofoediening, bleek de systolische (in tegenstelling tot diastolische) hartfunctie het beste (omgekeerd) gerelateerd aan NT-proBNP plasmaspiegels, hetgeen onafhankelijk was van versturende factoren zoals nierfunctie. Dit zou verklaard kunnen worden door een verhoogde wandspanning als gevolg van acute systolische dysfunctie waarbij het hart geen mogelijkheid heeft te dilateren, hetgeen eerder geschreven is bij sepsis.^{64,68,69} Onze resultaten suggereren een oorzakelijk rol van verminderde hartspierfunctie in het vrijkomen van natriuretische peptiden bij sepsis, gezien het gelijktijdig vrijkomen van troponines en bijpassende hemodynamische of echocardiografische parameters,^{52,59,62,65,70,71} hetgeen pleit tegen de suggestie dat de proinflammatoire reactie in sepsis de voornaamste oorzaak is van productie van NT-proBNP, onafhankelijk van hemodynamiek en hartfunctie.^{53,54,57-59,61,70} Bij septische patiënten bleken verhoogde NT-proBNP plasmaspiegels voorspellend voor afwezige vloeistof responsiviteit, hetgeen gedefinieerd werd als een stijging in hartminuutvolume van minder dan 15%,^{56,72} en deze voorspellende waarde van NT-proBNP bleek groter dan die van de centraal veneuze druk (maat voor diastolische vullingsdruk) en het globaal eind-diastolisch volume (maat voor diastolisch vullingsvolume). Dit wordt mogelijk verklaard doordat NT-proBNP een betere indicator van verhoogde wandspanning en uitgeputte preload reserve is dan vullingsdruk of vullingsvolume bij verminderde hartspierfunctie bij septische patiënten. Verhoogde NT-proBNP plasmaspiegels bleken bovendien voorspellend voor mortaliteit. Concluderend liet deze studie zien dat een verhoogde NT-proBNP plasmaspiegel een marker is voor systolisch hartfalen en een betere voorspeller voor afwezige vloeistof responsiviteit bij septische patiënten dan bij ernstig zieke patiënten zonder sepsis.

Er wordt gedacht dat proinflammatoire cytokines (bijv. TNF- α en IL-6) en productie van vaatverwijdende en vaatvernauwende factoren in de vaatwand zoals NO en endotheline ten minste deels verantwoordelijk zijn voor de hemodynamische veranderingen welke gezien worden bij septische shock.⁷³⁻⁷⁵ De vaatverwijding is waarschijnlijk geassocieerd met een slechte verdeling van bloedstroom met regionaal overmatige bloedstroom, hetgeen elders ten koste gaat van bloedstroom welke tekortschiet aan de vraag, met verminderde zuurstof

extractie tot gevolg, hetgeen resulteert in anaerobe verbranding en lactaat acidose.^{5,6,76} Bij sepsis en septische shock zorgt de induceerbare vorm van NO synthase (iNOS) in vaatendotheel en glad spierweefsel voor een cytokine-geïnduceerde toename in NO productie, met gestegen plasmaspiegels van nitraat/nitriet (NN), de eindproducten van NO productie, tot gevolg,^{6,77-80} hetgeen guanylaatcyclase aanzet tot cGMP productie.^{73,74} Plasmaspiegels van NN en cGMP lijken gerelateerd te zijn aan circulerende plasmaspiegels van cytokines en zijn hoger bij septische dan bij niet-septische patiënten.⁷⁸⁻⁸¹ De toegenomen NO productie ten opzichte van endotheline zorgt mogelijk deels voor de vaatverwijding en hypotensie, verminderde gevoeligheid voor catecholamines, verminderde zuurstof extractie en de lactaat acidose bij septische shock.^{73,82,83} Om te onderzoeken of cytokine-geïnduceerde NO productie ten opzichte van endotheline productie verantwoordelijk is voor de vroege perifere hemodynamische veranderingen bij septische shock, hebben wij hemodynamische en metabole variabelen (bijv. zuurstof extractie en lactaat plasmaspiegels), toegediende vasoactieve en inotrope medicatie (catecholamines) en plasmaspiegels van cytokines, endotheline en NN gemeten bij 14 patiënten met septische shock en hebben wij de onderlinge relaties bestudeerd (**Hoofdstuk 6**). Onze resultaten toonden dat behoudens een hogere lactaat plasmaspiegel aan het einde van de studieperiode en een hogere dosering aan toegediende catecholamines aan niet overlevenden in vergelijking met overlevenden, er geen verschil was in hemodynamische variabelen tussen beide groepen. In overeenstemming met eerder gepubliceerde studies, bleken de plasmaspiegels van NN en endotheline verhoogd en vroeg in het beloop van septische shock gerelateerd aan verhoogde plasmaspiegels van TNF- α en IL-6, hetgeen suggereert dat cytokines (bijv. TNF- α , IL-6 en IL-6) endotheline productie beïnvloeden en iNOS activeren.^{73-79,81,84} De relatie tussen plasmaspiegels van IL-6, NN en endotheline, en de relatie tussen endotheline plasmaspiegels en hoeveelheid toegediende catecholamines, zou een gezamenlijke oorsprong kunnen weerspiegelen, echter het kan niet uitgesloten worden dat endotheline productie werd gestimuleerd door toegediende catecholamines.^{75,85} In vergelijking met overlevenden, stegen bij niet overlevenden de plasmaspiegels van endotheline in de tijd. De NN plasmaspiegels daalden bij overlevenden, maar niet bij niet overlevenden. Endotheline en NN plasmaspiegels toonden geen relatie met creatinine plasmaspiegels, hetgeen pleit voor verhoogde productie, in plaats van verminderde excretie door de nieren. De SVRI, zuurstof extractie ratio en lactaat plasmaspiegels bleken gerelateerd aan endotheline plasmaspiegels. Zowel SVRI als zuurstof extractie ratio bleken omgekeerd gerelateerd aan, en lactaat plasmaspiegels bleken direct gerelateerd aan NN plasmaspiegels. Er kan geconcludeerd worden dat perifere hemodynamische en metabole veranderingen bij septische shock deels beïnvloed worden door endotheline en NO, en dat een cytokine-geïnduceerde stijging in NO productie in vergelijking met endotheline ten minste deels de systemische vaatverwijding verklaard welke geassocieerd is met verminderde zuurstof

extractie en lactaat acidose. Bovendien wordt gesuggereerd dat toegenomen productie, en niet een verminderde excretie, bijdraagt aan verhoogde plasmaspiegels van NN en endotheline, en dat laatstgenoemde geassocieerd is met een slechte uitkomst.

Septische shock wordt vaak gecompliceerd door diffuse intravasale stolling (DIS), hetgeen geassocieerd is met orgaanfalen en mortaliteit.^{86,87} Er wordt gedacht dat DIS het gevolg is van het vrijkomen van proinflammatoire cytokines en complement activatie,^{88,89} en dat het bijdraagt aan microvasculaire obstructie en zuurstoftekort in de weefsels.⁹⁰⁻⁹² Bij DIS worden circulerende trombine-antitrombine (TAT) complexen beschouwd als een maat voor stolling, en wordt plasminogeen activator inhibitor (PAI) beschouwd als een maat voor (remming van) fibrinolyse.^{90,93-95} Remming van activatie van fibrinolyse door PAI is een belangrijke voorspellende factor voor orgaanfalen en slechte uitkomst bij sepsis en DIS.⁹⁶⁻⁹⁸ Bij septische shock is er sprake van een anaëroob metabolisme door zuurstoftekort in de weefsels met toegenomen lactaat productie en verhoogde lactaat plasmaspiegels tot gevolg. Deze zijn van prognostische belang, ook onafhankelijk van aanwezigheid van orgaanfalen of shock.⁹⁹⁻¹⁰¹ Er is mogelijk sprake van een pathogenetische rol van de disbalans tussen stolling en fibrinolyse in het ontstaan van zuurstoftekort in de weefsels met lactaat acidose tot gevolg, hoewel het ook mogelijk is dat proinflammatoire factoren hieraan bijdragen. Lactaat plasmaspiegels lijken echter van groter prognostisch belang dan circulerende proinflammatoire factoren.^{99,100,102} Om bij septische shock meer inzicht te krijgen in de eventuele rol van een disbalans tussen stolling en fibrinolyse in het ontstaan van DIS en lactaat acidose, hebben we proinflammatoire factoren, variabelen van stolling en fibrinolyse, lactaat plasmaspiegels en hemodynamische variabelen gemeten bij 14 septische shock patiënten en bestudeerden we onderlinge relaties gedurende het beloop van de ziekte (**Hoofdstuk 7**). De resultaten toonden dat alle patiënten een hyperdynamische circulatie met een toegenomen hartminuutvolume en een milde lactaat acidose hadden. Zij hadden een verlengde protrombinetijd (PT), trombocytopenie en verhoogde plasmaspiegels van proinflammatoire factoren en van variabelen van stolling en fibrinolyse. TAT complexen bleken geassocieerd met IL-6 plasmaspiegels en PAI bleek gerelateerd aan TNF- α , hetgeen overeenkomt met eerdere studies die verschillende effecten van cytokines op activatie van stolling en remming van fibrinolyse lieten zien met TNF- α , en niet zozeer IL-6, dat betrokken is bij de regulatie van beide.^{88,96,103,104} Het beloop van plasmaspiegels van PAI voorspelde het beste het beloop van lactaat plasmaspiegels, onafhankelijk van hemodynamische variabelen, proinflammatoire factoren, PT, fibrinogeen en aantal trombocyten in het bloed. In vergelijking met overlevenden, persisteerde de verhoogde plasmaspiegels van lactaat, PAI en een verlengde PT bij niet overlevenden. Zowel stollingsactivatie als remming van de fibrinolyse bleken geassocieerd met hyperlactatemie, onafhankelijk van versturende factoren, hetgeen pleit voor zuurstoftekort in de weefsels dat ten minste deels wordt

veroorzaakt door een disbalans tussen stolling en fibrinolyse, leidend tot DIS, hetgeen bijdraagt aan orgaanfalen en mortaliteit bij patiënten met septische shock.^{92,98,102,105,106} Onze resultaten toonden dat variabelen van stolling en fibrinolyse een sterkere relatie hadden met lactaat plasmaspiegels dan inflammatoire factoren. Concluderend liet deze studie zien dat in het beloop van septische shock en DIS, met name remming van de fibrinolyse onafhankelijk geassocieerd lijkt te zijn met hyperlactatemie en daarom wordt gesuggereerd dat een disbalans tussen stolling en fibrinolyse bij septische shock zou kunnen bijdragen aan het zuurstoftekort in de weefsels, een anaëroob metabolisme en uiteindelijk overlijden.

Vasoactieve en inotrope medicatie wordt regelmatig toegediend bij de behandeling van septische shock, met als doel stijging van de arteriële bloeddruk en verbetering van de hartfunctie en orgaanperfusie. In experimentele setting is gesuggereerd dat deze medicijnen invloed hebben op de immuunrespons en daardoor mogelijk invloed hebben op de uitkomst, waarbij diverse studies tegenstrijdige resultaten laten zien.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Catecholamine-geïnduceerde beïnvloeding van de immuunrespons, door stimuleren van de inflammatoire reactie, zou mogelijk een rol spelen in de afweer bij sepsis,¹¹⁰ echter de betekenis hiervan bij de behandeling van sepsis is onbekend.¹¹¹⁻¹¹⁴ Om meer duidelijkheid te krijgen over de rol van de behandeling met catecholamines en de invloed hiervan op het immuunsysteem bij septische shock, hebben we de relaties tussen toegediende vasoactieve en inotrope medicatie en proinflammatoire factoren en hun beloop in de tijd bestudeerd bij 20 septische shock patiënten (**Hoofdstuk 8**). Onze resultaten toonden dat in vergelijking met overlevenden, niet overlevenden meer catecholamines toegediend kregen en een persisterende lactaat acidose hadden. Er was geen verschil in plasmaspiegels van proinflammatoire factoren tussen beide groepen. De 7 patiënten die dobutamine kregen, hadden hogere TNF- α plasmaspiegels dan patiënten zonder dobutamine. Ook in multivariate analyse bleken dobutamine doseringen geassocieerd met TNF- α plasmaspiegels, onafhankelijk van versturende factoren. Het is mogelijk dat dobutamine-geïnduceerde secretie van TNF- α in geïsoleerde hepatocyten en het heptosplanchnisch gebied verantwoordelijk is voor deze relatie bij septische shock,^{115,116} en dit proinflammatoire effect verklaart mogelijk het eerder gedocumenteerde schadelijke effect van hooggedoseerde dobutamine.¹¹² Zoals eerder beschreven, bleken dopamine doseringen geassocieerd met IL-6 plasmaspiegels.^{108,111,115} In enkele multivariabele modellen, bleken noradrenaline doseringen omgekeerd gerelateerd aan IL-8 en TNF- α plasmaspiegels, hetgeen mogelijk, ten minste deels, een betere uitkomst van gebruik van noradrenaline bij shock, in plaats van dobutamine en dopamine, verklaart.¹¹⁴ Aangezien in onze analyses gecorrigeerd werd voor versturende factoren, zou het positieve verband tussen dobutamine doseringen en TNF- α plasmaspiegels vroeg in het beloop van de ziekte, een causaal verband kunnen weerspiegelen, in plaats van een gezamenlijk oorsprong. Voor zover wij weten is dit de

eerste studie bij septische shock die het in vivo immuunmodulerende effect van catecholamines beschrijft, onafhankelijk van hemodynamische factoren en uitkomst. Onze resultaten pleiten ervoor dat in toekomstige studies naar de invloed van catecholamines op hemodynamische veranderingen bij septische shock, rekening gehouden wordt met de invloed hiervan op het immuunsysteem. Concluderend wordt gesuggereerd dat catecholamines die gebruikt worden bij de behandeling van septische shock verschillen in hun mogelijke invloed op het immuunsysteem. Dobutamine zou kunnen bijdragen aan stijging van TNF- α plasmaspiegels en dopamine aan stijging van IL-6 plasmaspiegels. Daarentegen lijkt het noradrenaline te ontbreken aan een proinflammatoir effect.

CONCLUSIES

De studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat septische shock een complex klinisch syndroom is en het resultaat is van een systemische reactie op infectie. Het omvat zowel proinflammatoire als anti-inflammatoire processen, evenals een reactie van het immuunsysteem en van het stollings- en fibrinolytisch systeem en heeft veranderingen in het metabolisme tot gevolg. De relatie tussen circulerende markers en mediators en hartfunctie en hemodynamische veranderingen in het beloop van de ziekte is bestudeerd, waarbij verschillende factoren betrokken bij het immuunsysteem, verschillende invloeden hebben op de hemodynamische veranderingen welke gezien worden in het beloop van de ziekte. Activatie van het complementsysteem doet de myocardiale depressie tijdens septische shock gedeeltelijk teniet en IL-6 is geassocieerd met vaatverwijding. Tijdens septische shock spelen circulerende plasmaspiegels van α -ANP, cGMP en endotheline een rol bij de herkenning van verminderde hartspierfunctie en zijn bruikbaar in het voorspellen en monitoren van de reactie op behandeling. Een verhoogde NT-proBNP plasmaspiegel bleek een marker te zijn voor systolisch hartfalen en een betere voorspeller voor afwezige vloeistof responsiviteit bij septische patiënten dan bij ernstig zieke patiënten zonder sepsis. De systemische vaatverwijding welke geassocieerd is met verminderde zuurstof extractie en lactaat acidose tijdens septische shock wordt ten minste deels verklaard door cytokinegeïnduceerde toename in NO productie in vergelijking met endotheline. Tijdens septische shock worden stolling en fibrinolyse beïnvloedt door zowel circulerende proinflammatoire cytokines als door activatie van het complement systeem. Het blijkt dat remming van fibrinolyse geassocieerd is met hyperlactatemie en er wordt gesuggereerd dat een disbalans tussen stolling en fibrinolyse bij septische shock zou kunnen bijdragen aan het zuurstoftekort in de weefsels, een anaëroob metabolisme als gevolg hiervan en uiteindelijk overlijden. Het immuunmodulerende effect van vasoactieve en inotrope medicatie dat gebruikt worden bij de behandeling van septische shock is verschillend voor de diverse catecholamines.

Dobutamine is geassocieerd met een stijging van TNF- α plasmaspiegels, dopamine met stijging van IL-6 plasmaspiegels en noradrenaline lijkt geen proinflammatoir effect te hebben.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Hoewel het begrip van de pathogenese van sepsis en septische shock toegenomen is, zijn de pogingen om door behandeling de uitkomst te verbeteren vaak teleurstellend gebleken. Verder onderzoek is nodig om de complexe pathofysiologie van sepsis op te helderen en de waarde van de verschillende markers en mediators in het beloop van de ziekte vast te stellen. Tijdens de afgelopen 10 jaar zijn er vele factoren in deze geïdentificeerd en de kennis hieromtrent neemt snel toe. Echter, er is waarschijnlijk niet één enkele ideale marker welke toepasbaar is in de klinische praktijk en toekomstige bepalingen van een combinatie van factoren kunnen mogelijk inzicht geven in de ziekte en richting geven aan behandeling. Verdere evaluatie is nodig om deze combinatie van factoren te identificeren.

Toekomstige studies die hemodynamische afwijkingen vergelijken met patronen van circulerende markers en mediators kunnen mogelijk helpen om patiënten te identificeren voor inclusie in studies naar de oorzaken van sepsis, reactie op behandeling en prognose van cardiovasculaire achteruitgang bij ernstig zieke patiënten. Aangezien de immunrespons bij sepsis bifasisch lijkt te zijn, zouden seriële bepalingen van circulerende markers en mediators van het immuunsysteem gedaan moeten worden om die in relatie met het beloop van hartfunctie en hemodynamische veranderingen tijdens de verschillende fasen van de ziekte te bestuderen, om aldus bij te kunnen dragen aan adequate behandeling. Ook om deze reden zouden longitudinale relaties tussen NT-proBNP plasmaspiegels en parameters van hartfunctie bestudeerd moeten worden, door seriële metingen te doen in het beloop van de ziekte.

In dit proefschrift is de invloed van behandeling met vasoactieve en inotrope medicatie op het immuunsysteem beschreven en daarom wordt immunosurveillance geadviseerd voor studies die tot doel hebben een verbetering van de hemodynamiek tijdens septische shock, door toediening van catecholamines.

Toekomstige behandelingen van septische shock zouden gericht kunnen zijn op beïnvloeding van het immuunsysteem, afhankelijk van genetische polymorfismen, de kenmerken van de ziekteverwekker en de fase en duur van de ziekte.

REFERENTIES

1. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256
3. O'Brien JM, Ali NA, Aberegg SK, et al. Sepsis. *Am J Med* 2007;120:1012-1022
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150
5. Groeneveld ABJ, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986;99:140-152
6. Groeneveld ABJ, Bronsveld W, Kester A, et al. Relations of arterial blood lactate to oxygen delivery and hemodynamic variables in human shock states. *Circ Shock* 1987;22:35-53
7. Annane D, Sanquer S, Sébille V, et al. Compartmentalized inducible nitric-oxide synthase activity in septic shock. *Lancet* 2000;355:1143-1148
8. Mackenzie IM, Garrard CS, Young JD. Indices of nitric oxide synthesis and outcome in critically ill patients. *Anaesthesia* 2001;56:326-330
9. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van der Hoven B, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003;22:23-30
10. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, et al. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocr Metabol* 1995;80:1238-1242
11. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2611-2618
12. Boldt J, Menges T, Kuhn D, et al. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill - a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med* 1995;21:218-225
13. Withaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003;29:1696-1702
14. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:660-665
15. Tschakowsky K, Sägnér S, Lehnert N, et al. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2000;28:1854-1860
16. Magder S, Cernacek P. Role of endothelins in septic, cardiogenic, and hemorrhagic shock. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:635-643
17. Wilson MF, Brackett DJ, Archer LT, et al. Mechanisms of impaired cardiac function by vasopressin. *Ann Surg* 1980;191:494-500
18. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752-1758
19. Mitra S, Hyvelin J-M, Shan Q, et al. Role of cyclooxygenase in ventricular effects of adrenomedullin: is adrenomedullin a double-edged sword in sepsis? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1034-H1042
20. Wanacek M, Weitsberg E, Rudehill A, et al. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 2000;407:1-15
21. Iversen PO, Nicolaysen A, Kvernebo K, et al. Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors. *Eur J Physiol* 1999;439:93-100
22. Ohkawa F, Ikeda U, Kanbe T, et al. Effects of inflammatory cytokines on vascular tone. *Cardiovasc Res* 1995;30:711-715
23. Kofler S, Nickerl T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci* 2005;108:205-213
24. Vila E, Salaices M. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1016-1021
25. Groeneveld ABJ, Tacx AN, Bossink AWJ, et al. Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. *Clin Immunol* 2003;1:106-115
26. Ognibene FP, Parker MM, Burch-Whitman C, et al. Neutrophil aggregating activity and septic shock in humans: neutrophil aggregation by a C5a-like material occurs more frequently than complement component depletion and correlates with depression of systemic vascular resistance. *J Crit Care* 1988;3:103-111
27. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999;27:1309-1318
28. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004;363:203-209
29. Joulin O, Petitlot P, Labalette M, et al. Cytokine profile of human septic shock serum inducing cardiomyocyte contractile dysfunction. *Physiol Res* 2007;56:291-297
30. Kumar A, Kumar A, Paladugu B, et al. Transforming growth factor- β 1 blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and human septic shock serum. *Crit Care Med* 2007;35:358-364

31. Del Balzo U, Polley MJ, Levi R. Activation of the third complement component (C3) and C3a generation in cardiac anaphylaxis: histamine release and associated inotropic and chronotropic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:911-916
32. Huey R, Bloor CM, Hugli TE. Effects of human anaphylatoxins on guinea pig atria. *Immunopharmacology* 1984;8:147-154
33. Vincent J-L, Gris P, Coffernils M, et al. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992;111:660-667
34. Metrangola L, Fiorillo M, Friedman G, et al. Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1971-1975
35. Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL, et al. Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: Evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock* 1987;22:11-22
36. Hirata Y, Ishii M, Matsuo H, et al. Plasma concentration of alpha-human ANP and cyclic GMP in patients with heart disease. *Am Heart J* 1987;113:1463-1469
37. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanisms of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203
38. Wei C-M, Lerman A, Rodehegger RJ, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-1586
39. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, et al. Evidence for endothelin-1 mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995;346:732-736
40. Vorderwinkler K-P, Artner-Dworzak E, Jacob G, et al. Release of cyclic guanosine monophosphate evaluated as a diagnostic tool in cardiac disease. *Clin Chem* 1991;37:186-190
41. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 1998;95:519-529
42. Mitaka C, Hirata Y, Makita K, et al. Endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in septic shock. *Am Heart J* 1993;126:466-468
43. Tanabe M, Ueda M, Endo M, et al. Effect of acute lung injury and coexisting disorders on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide. *Crit Care Med* 1994;22:1762-1768
44. Mitaka C, Nagura T, Sakanishi N, et al. Plasma α -atrial natriuretic peptide concentrations in acute respiratory failure associated with sepsis: preliminary study. *Crit Care Med* 1990;18:1201-1203
45. Sharma AC, Motew SJ, Farias S, et al. Sepsis alters myocardial and plasma concentrations of endothelin and nitric oxide in rats. *J Moll Cell Cardiol* 1997;29:1469-1477
46. Eison HB, Rosen MJ, Philips RA, et al. Determinants of atrial natriuretic peptide in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1988;94:1040-1045
47. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al. Plasma alpha-human atrial natriuretic peptide concentration in patients with acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1992;148:43-46
48. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-2368
49. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practise. *Eur J Heart Fail* 2008;19:824-839
50. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, et al. for the FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:1277-1283
51. Forfia PR, Watkins SP, Rame E, et al. Relationship between B type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1667-1671
52. Ueda S, Nishio K, Akai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock* 2006;26:134-139
53. Maeder M, Fehr T, Rickli H, et al. Sepsis-associated myocardial dysfunction diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006;129:1349-1366
54. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006;34:2140-2144
55. Januzzi JL, Morss A, Tung R, et al. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10:R37
56. Mekontso-Dessap A, Tual L, Kirsch M, et al. B-type natriuretic peptide to assess haemodynamic status after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:777-782
57. Shah KB, Nolan MM, Rao K, et al. The characteristics and prognostic importance of NT-proBNP concentrations in critically ill patients. *Am J Med* 2007;120:1071-1077
58. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:1019-1026
59. Hoffmann U, Brueckmann M, Bertsch T, et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin Lab* 2005;51:373-379
60. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, et al. The confounding effect of age, gender, creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2611-2617
61. Rana R, Vlahakis NE, Daniels CE, et al. B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2006;34:1941-1946
62. Wolff B, Haase D, Lazarus P, et al. Severe septic inflammation as a strong stimulus of myocardial NT-pro brain natriuretic peptide release. *Intern J Cardiol* 2007;122:131-136

63. Michard F, Alaya S, Zarka V, et al. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900-1908
64. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009;37:441-447
65. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005;33:1001-1007
66. Combes A, Berneau JB, Luyt CE, et al. Estimation of left ventricular systolic function by single transthoracic thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30:1377-1383
67. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006;32:1030-1038
68. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:766-774
69. Zanotti Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, et al. Ventricular dilation is associated with improved cardiovascular performance and survival in sepsis. *Chest* 2010;138:858-855
70. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:660-665
71. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005;112:527-534
72. Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, et al. Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:2542-2546
73. Curzen NP, Griffiths MJD, Evans TW. Role of the endothelium in modulating the vascular response to sepsis. *Clin Sci* 1994;86:359-374
74. Kilbourn RG, Szabo C, Traber DL. Beneficial versus detrimental effects of nitric oxide synthase inhibitors in circulatory shock: Lessons learned from experimental and clinical studies. *Shock* 1997;7:235-246
75. Voerman HJ, Stehouwer CDA, Van kamp GJ, et al. Plasma endothelin levels are increased during septic shock. *Crit Care Med* 1992;20:1097-1101
76. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al. 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
77. Forfia PR, Zhang X, Ochoa F, et al. Relationship between plasma NOx and cardiac and vascular dysfunction after LPS injection in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1998;274:H193-H201
78. Groeneveld PHP, Kwappenberg KMC, Langermans JAM, et al. Nitric oxide (NO) production correlates with renal insufficiency and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis. *Intens Care Med* 1996;22:1197-1202
79. Groeneveld PHP, Kwappenberg KMC, Langermans JAM, et al. Relation between pro- and anti-inflammatory cytokines and the production of nitric oxide (NO) in severe sepsis. *Cytokine* 1997;9:138-142
80. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrate/nitrite, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-613
81. Schneider F, Lutun Ph, Couchot A, et al. Plasma cyclic guanosine 3'-5' monophosphate concentrations and low vascular resistance in human septic shock. *Intens Care Med* 19:99-104, 1993.
82. Hollenberg SM, Piotrowski MJ, Parrillo JE. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to endothelin-1 in septic rats. *Am J Physiol* 1997;272:R969-R974
82. Sanai L, Haynes WG, MacKenzie A, et al. Endothelin production in sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Intens Care Med* 1996;22:52-56
84. Doughty LA, Carcillo JA, Kaplan S, et al. Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:157-162
85. Battistini B, Forget M-A, Laight D. Potential roles for endothelins in systemic inflammatory response syndrome with a particular relationship to cytokines. *Shock* 1996;5:167-183
86. Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005;128:2864-2875
87. Voves C, Willemin WA, Zeerleder S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinol* 2006;17:445-451
88. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008;8:776-787
89. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth* 2010;104:3-11
90. Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005;128:2864-2875
91. Voves C, Willemin WA, Zeerleder S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinol* 2006;17:445-451
92. Jansen TC, van Bommel J, Woodward R, et al. Association between blood lactate levels, sequential organ failure assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med* 2009;37:2369-2374
93. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfaniodou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-457

94. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, et al. PROWESS Sepsis Study Group. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care* 2004;8:R82-R101
95. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 2005;33:341-348.
96. Zeerleder S, Schrouder V, Hack CE, et al. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thromb Res* 2006;118:205-212
97. Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2006;84:398-405
98. Raaphorst J, Groeneveld ABJ, Bossink AWJ, et al. Early inhibition of activated fibrinolysis predicts microbial infection, shock and mortality in febrile medical patients. *Thromb Haemost* 2001;86:543-549
99. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, et al. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:404-408
100. Revelly J-P, Tappy I, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240
101. Mikkelsen ME, Miliades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677
102. Gogos CA, Lekkou A, Papageorgiou O, et al. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: a prospective analysis of 139 consecutive cases. *J Infect* 2003;47:300-306
103. López-Aguirre Y, Pramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res* 1999;94:95-101
104. Stouthard JM, Levi M, Hack CE, et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* 1996;76:738-742
105. Kobayashi S, Gando S, Morimoto Y, et al. Serial measurement of arterial lactate concentration as prognostic indicator in relation to the incidence of disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Today* 2001;31:853-859
106. Jansen TC, van Bommel J, Woodward R, et al. Association between blood lactate levels, sequential organ failure assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med* 2009;37:2369-2374
107. Flierl MA, Rittisch D, Huber-Lang M, et al. Catecholamines-crafty weapons in the inflammatory arsenal of immune/inflammatory cells or opening Pandora's box? *Mol Med* 2008;14:195-204
108. Gornikiewicz A, Sautner T, Brostjan C, et al. Catecholamines up-regulate lipopolysaccharide-induced IL-6 production in human microvascular endothelial cells. *FASEB J* 2000;14:1093-1100
109. Abraham E, Kaneko DJ, Shenkar R. Effects of endogenous and exogenous catecholamines on LPS-induced neutrophil trafficking and activation. *Am J Physiol* 1999;276:L1-L8
110. Flierl MA, Rittisch D, Nadeau BA, et al. Upregulation of phagocyte-derived catecholamines augments the acute inflammatory response. *PLoS ONE* 2009;4:e4414
111. Beck GCP, Brinkkoetter P, Hanusch C, et al. Clinical review: immunomodulating effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 2004;8:485-491
112. 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
113. Póvoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, et al, on behalf of the Portuguese community-acquired sepsis study group. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009;37:410-416
114. Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Crit Care Med* 2006;34:589-597
115. Aninat C, Seguin P, Descheemaeker P-N, et al. Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes. *Crit Care Med* 2007;36:848-854
116. Kern H, Schröder T, Kaufuss M, et al. Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Crit Care Med* 2001;29:1519-1525