

Nouvelles pistes dans le traitement du sepsis — Modulation β -adrénergique au cours du sepsis

Novel approaches to the treatment of sepsis — β -adrenergic modulation during sepsis

E. de Montmollin · D. Annane

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Le sepsis est une des principales causes d'admission en réanimation, et son incidence croît chaque année [1]. Les déterminants de l'évolution d'une infection localisée vers un sepsis, un sepsis sévère puis un choc septique sont multiples et encore imparfaitement compris. De fait, malgré des progrès thérapeutiques constants, la mortalité liée au sepsis varie entre 40 % pour le sepsis sévère [2] et 60 % en cas de choc septique [3].

Une réponse inflammatoire systémique non contrôlée et une production excessive de cytokines sont constantes à la phase initiale du sepsis. C'est un facteur clé pour le développement d'un choc puis d'un syndrome de défaillance multiviscérale [4]. Il existe également une production intense de catécholamines au cours du choc septique, à la fois endogène en réponse au stress de l'agression et exogène par l'administration d'adrénaline ou de noradrénaline en traitement de l'hypotension artérielle. Or, le système β adrénergique, dont les récepteurs sont présents dans de nombreux organes, est un modulateur clé de l'homéostasie cardiovasculaire et de la fonction d'organe. Des taux élevés persistants de catécholamines plasmatiques ont été associés à une mortalité augmentée chez des patients de réanimation [5]. Le système β adrénergique joue donc vraisemblablement un rôle sous-estimé dans les phénomènes menant aux défaillances d'organe au cours du sepsis.

Cette revue synthétise les connaissances actuelles sur les effets des agonistes et antagonistes β adrénergiques sur l'inflammation et sur les défaillances d'organe au cours du sepsis.

E. de Montmollin (✉) · D. Annane
EA-4342, laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis, université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, F-92380 Garches, France
e-mail : edemontmollin@gmail.com

D. Annane
Service de réanimation polyvalente, hôpital Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, F-92380 Garches, France

Système β adrénergique

Dans l'organisme humain, le système β adrénergique est ubiquitaire. Le Tableau 1 recense les principaux organes contrôlés et les effets de sa stimulation. Il existe trois sous-types de récepteurs β adrénergiques : β_1 , β_2 et β_3 . Les récepteurs β_1 prédominent dans le cœur, et les β_2 sont concentrés dans le cœur, les muscles lisses des vaisseaux sanguins et des bronches. Les récepteurs β_1 et β_2 sont également présents sur de nombreuses cellules du système immunitaire [6].

Les agonistes mixtes β_1 et β_2 sont l'adrénaline et l'isoprotérénol, les agonistes sélectifs β_1 sont la noradrénaline, la dobutamine et la dopamine, et les agonistes β_2 sélectifs sont, entre autres, le salbutamol, le salmétérol, la terbutaline et la dorexamine. La classe thérapeutique des β bloquants regroupe les antagonistes des récepteurs β : ils peuvent être non sélectifs tel le propranolol ou sélectifs β_1 tels le métoprolol, l'aténolol, l'esmolol ou le landiolol.

Le récepteur β adrénergique, quant à lui, est un récepteur à sept domaines transmembranaires, couplé aux protéines G [7]. Après activation, la protéine Gs augmente la concentration intracytoplasmique d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) via une adénylate cyclase. L'AMPc active une protéine-kinase A (PKA) qui phosphoryle, parmi de nombreuses cibles intracellulaires, des canaux transmembranaires et module la transcription de nombreux gènes. Le récepteur β peut lui-même être phosphorylé par la PKA, induisant son découplage des protéines G (réponse aiguë), puis son internalisation et sa dégradation (réponse chronique). Au niveau cardiaque, il a été montré que les β bloquants restauraient l'expression membranaire des récepteurs β , ainsi que l'efficacité des voies de signalisation [8].

Modulation β adrénergique et inflammation

Réponse inflammatoire au cours du sepsis

Par définition, le sepsis correspond à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) déclenché par

Cible		Récepteur/effets
Myocarde	Inotropisme, chronotropisme	β_1 et β_2 : stimulation
Muscle lisse vasculaire	Artères et veines	β_2 : vasodilatation
Système respiratoire	Muscles lisses bronchiques	β_2 : bronchodilatation
Appareil digestif	Muscles lisses du tractus gastro-intestinal	β_2 : relaxation
	Sphincters du tractus gastro-intestinal	β_2 : contraction
Appareil urinaire	Détrusor, sphincters	β_2 : relaxation
Appareil reproductif	Utérus	β_2 : relaxation
Système nerveux	Muscles ciliaires	β_2 : relaxation
Métabolisme	Adipocytes	β_1 : induction lipolyse
	Foie	β_2 : induction glycolyse et néoglucogénèse

une infection le plus souvent bactérienne [9]. Dans la moelle osseuse, la myélopoïèse s'oriente vers la production de monocytes/macrophages aux dépens des polynucléaires neutrophiles [10]. Les monocytes activés vont sécréter une grande variété de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 1 (IL-1), l'IL-6, le *tumor necrosis factor α* (TNF- α), l'IL-12, ainsi que des médiateurs tardifs de l'inflammation, le *human mobility group box 1* (HMGB-1) et le *macrophage migration inhibitory factor* (MIF) [4].

De manière presque concomitante, une réponse physiologique régulatrice anti-inflammatoire se développe, avec la sécrétion d'IL-10, d'IL-1 *receptor antagonist* (IL-1ra) et de récepteurs solubles au TNF- α . Les monocytes sont donc progressivement « reprogrammés », permettant une diminution de l'activité inflammatoire. Par ailleurs, suite à l'orage cytokinique pro-inflammatoire initial, une apoptose importante des cellules immunitaires survient et participe à la phase secondaire d'anergie immunitaire [11].

Le sepsis se caractérise donc par une balance entre des signaux pro-inflammatoires et anti-inflammatoires envoyés aux cellules immunitaires effectrices [12]. L'excès d'inflammation systémique initial favorise le développement des défaillances d'organes, alors que dans un second temps, l'excès de médiateurs anti-inflammatoires associé à une apoptose inadéquate des cellules immunes compromet les défenses locales aux infections. Ce paradoxe est bien reflété par la difficulté actuelle de trouver des cibles thérapeutiques dans la modulation immunitaire au cours du choc septique.

Le système β adrénergique, modulateur de la réponse inflammatoire

Le système β adrénergique est un puissant modulateur du système immunitaire. En effet, la production et la maturation médullaire des monocytes sont sous l'influence du système β adrénergique via les récepteurs β_2 [13]. De plus, les organes lymphoïdes tels que le thymus, la rate et la moelle osseuse sont innervés par le système sympathique [6], et la

majorité des cellules lymphoïdes expriment des récepteurs β à leur surface. Le profil d'expression cytokinique au cours du sepsis dépend de la balance entre l'activité lymphocytaire CD4+ *T helper type 1* (Th1) ou *type 2* (Th2) [14]. Seuls les lymphocytes Th1 expriment à leur surface des récepteurs adrénergiques β_2 [15], et leur activation au cours du sepsis inhibe de façon sélective la fonction Th1 au profit d'une réponse Th2. L'adrénaline, par une activation β_2 adrénergique, inhibe donc l'activation macrophagique, la prolifération lymphocytaire T, et diminue la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β [13].

La modulation du système β adrénergique peut donc avoir des répercussions importantes sur l'orage inflammatoire du sepsis. Deux études dans un modèle de souris septique ont montré que le propranolol activait la voie Th1 et la production d'interféron γ aux dépens de la voie Th2 [16–17]. Par ailleurs, les animaux traités avaient une mortalité augmentée, probablement causée par l'excès d'activité Th1 liée au blocage β_2 adrénergique. Ces études n'ont cependant pas pris en compte les spécificités de modulation des voies β_1 et β_2 , or l'administration de l'agoniste spécifique β_2 salmétérol chez des souris en choc endotoxinique permettait une réduction du taux circulant de TNF- α [18], et l'administration de terbutaline à des rats ayant subi une ligation cœcale et perforation (CLP) permettait une réduction des taux plasmatiques d'IL-1 β [19].

Par ailleurs, à l'instar des β_2 agonistes, les β_1 bloquants sélectifs ont démontré une activité anti-inflammatoire au cours du sepsis. Une étude chez le rat a montré qu'un blocage β_1 adrénergique par l'esmolol réduisait les taux plasmatiques de TNF- α et d'IL-1 β [20]. Le landiolol, un autre β_1 bloquant sélectif, réduisait également les concentrations de TNF- α , d'IL-6 et d'HMGB-1 dans un modèle de souris septique [21]. De plus, une étude récente réalisée dans différents modèles septiques de rats a montré que l'administration de métoprolol réduisait la concentration plasmatique d'IL-6 [22]. Contrairement aux β_2 agonistes,

les mécanismes par lesquels les β_1 bloquants atténuent la production de cytokines pro-inflammatoires au cours du sepsis sont encore inconnus.

Les phénomènes apoptotiques vus au cours du sepsis sont également régulés en partie par le système β adrénergique, le blocage des récepteurs β_2 entraînant une apoptose des splénocytes. Ce phénomène, qui n'est pas observé avec le blocage β_1 , serait lié à un déséquilibre en faveur de la voie α adrénergique qui est, elle, proapoptotique [16].

La modulation β adrénergique permet donc au cours du choc septique d'atténuer l'orage inflammatoire initial soit en bloquant le système β_1 , soit en activant le système β_2 . Les études réalisées avec des β bloquants non sélectifs n'ont pas montré d'effet protecteur lié aux effets antagonistes des voies β_1 et β_2 adrénergiques. Le caractère bénéfique de cette modulation reste cependant à être démontré chez l'humain en choc septique.

Modulation β adrénergique et dysfonction septique d'organe

Modulation β adrénergique et cardioprotection

Physiopathologie de la dysfonction myocardique au cours du sepsis

La dysfonction myocardique, définie par une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, survient chez 50 % des patients en choc septique [23]. Cette dépression myocardique est en fait caractérisée par une dysfonction ventriculaire gauche et droite. La dysfonction systolique gauche survient de manière précoce et correspond à une cardiopathie dilatée aiguë réversible. Cette dilatation est considérée comme un mécanisme adaptatif bénéfique et est un facteur de meilleur pronostic au cours du choc septique [24]. Malgré la dysfonction systolique, le débit cardiaque reste normal, voire élevé au cours du choc septique, sous réserve d'un remplissage vasculaire adéquat [25]. Le maintien du débit se fait cependant au prix d'une tachycardie et d'une augmentation du travail myocardique. Une dysfonction diastolique peut également être présente, et semble être de mauvais pronostic [26]. Les mécanismes de la dysfonction myocardique septique sont multiples et mal connus [27] : dysfonction de la microcirculation, dysfonction mitochondriale, dérèglement du système nerveux autonome et apoptose des cardiomyocytes.

L'excès d'inflammation joue également un rôle dans la dépression myocardique. Chez des enfants en choc septique dans le cadre de méningococcémies, les taux d'IL-6 étaient directement corrélés à l'intensité de la dysfonction myocardique [28]. Sur des préparations de cardiomyocytes in vitro, l'ajout du sérum de ces mêmes patients entraînait une

diminution de la force contractile, et le retrait spécifique de l'IL-6 annulait l'effet inotrope négatif de ces sérums. Bien que principalement produite au niveau hépatique, l'IL-6 est également synthétisée au niveau du cardiomyocyte. Cette synthèse locale joue un rôle important, comme en témoigne une étude dans laquelle un modèle de souris transgénique surexprimant spécifiquement l'IL-6 au niveau cardiaque présentait une dysfonction myocardique bien plus sévère que le modèle sauvage au cours d'un sepsis [29].

Modulation β adrénergique et dysfonction myocardique septique

Au cours du sepsis, outre la décharge adrénergique endogène liée au stress, les patients reçoivent des doses importantes de catécholamines exogènes, principalement noradrénaline et adrénaline. Cet excès de stimulation β est considéré comme néfaste pour la fonction contractile myocardique, par analogie avec l'insuffisance cardiaque chronique ou cela a été bien démontré [30]. L'administration pendant 24 heures au cours d'un sepsis d'un agoniste mixte β_1 et β_2 a entraîné une hypertrophie myocardique aiguë, des dommages histologiques accrus et une sensibilité augmentée aux phénomènes d'ischémie-reperfusion [31]. Il a été montré qu'une stimulation β importante au cours du sepsis entraînait une diminution du taux d'AMPC dans le cardiomyocyte ainsi qu'une réduction de la performance contractile [32], en rapport avec une internalisation des récepteurs β et une réduction de leur densité membranaire [33]. L'administration de dobutamine chez des patients de réanimation, utilisée afin de maintenir un débit cardiaque élevé et une supposée meilleure perfusion d'organe, s'est soldée par une augmentation de mortalité dans le groupe traité, montrant bien l'effet délétère d'une stimulation β_1 excessive [34].

Par la suite, de nombreuses études expérimentales ont montré l'effet positif d'un blocage β_1 adrénergique sur la fonction cardiaque au cours du sepsis, avec une amélioration de la fonction systolique, une diminution de la consommation d'oxygène, ainsi qu'une augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche, témoin d'une meilleure relaxation myocardique [20–22]. Dans un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque, les β_1 bloquants ont également restauré la réponse contractile aux β agonistes et ont diminué l'expression génique et la synthèse intramyocardique de TNF- α et d'IL-1 β [35]. Une étude récente sur l'expression génique au sein du cœur de rats septiques sous métoprolol a également retrouvé une diminution d'expression des gènes de chémokines impliquées dans le chimiotactisme des cellules de la réponse immunitaire, comme le *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1), le *chemokine C-X-C ligand 9* (CXCL-9) et CXCL-10 [22].

L'effet bénéfique des β_1 bloquants sur la dysfonction myocardique du sepsis semble donc passer par une amélioration

de la fonction ventriculaire gauche, de la relaxation, de l'extraction et de la consommation myocardique en O₂. La diminution de l'inflammation, au niveau systémique et au sein même du cardiomyocyte, participe à ces effets bénéfiques, mais les mécanismes physiopathologiques exacts sous-tendant ces modifications ne sont pas encore compris.

Modulation β adrénergique et syndrome de défaillance multiviscérale

Syndrôme de défaillance multiviscérale au cours du sepsis

Le syndrome de défaillance multiviscérale est la cause principale de décès au cours du choc septique. Le nombre d'organes défaillants à l'admission en réanimation est fortement corrélé au taux de mortalité [36]. Les mécanismes entraînant une dysfonction d'organe au cours du sepsis sont multiples, mais il est actuellement admis que le facteur déclenchant est l'excès d'inflammation à la phase initiale de l'agression septique [37]. Les cytokines pro-inflammatoires entraînent une activation endothéliale diffuse qui conduit au recrutement de neutrophiles et de macrophages, permettant une amplification de la réponse inflammatoire au sein même des organes. Les neutrophiles activés entraînent des dommages histologiques par production excessive de protéases et de radicaux libres. De manière concomitante, l'endothélium lésé procoagulant et perméable entraîne une dysfonction microcirculatoire et favorise les phénomènes d'ischémie. Au niveau cellulaire, le choc septique est caractérisé par une altération de la respiration. Une dysoxie cellulaire s'installe en raison d'une dysfonction mitochondriale liée entre autre à l'agression par le NO produit en excès et par des dérivés réactifs de l'oxygène [38].

Modulation β adrénergique du syndrome de défaillance multiviscérale

Les premières études de modulation du système β adrénergique ont eu lieu dans les années 1960, où l'administration de propranolol dans un modèle canin septique améliorait la pression artérielle, le pH sanguin, ainsi que la survie [39]. Cet effet était mis sur le compte d'une normalisation des vascularisations splanchnique et pulmonaire qui étaient altérées par une stimulation β adrénergique excessive. Les études expérimentales entreprises depuis le début des années 1990 ont confirmé qu'une modulation β adrénergique pouvait améliorer la survie au cours du sepsis. Cependant, la notion de sélectivité β_1 ou β_2 a permis de préciser ces phénomènes. Ainsi, si le blocage spécifique β_1 adrénergique par le métoprolol améliore la survie de rats après une CLP [22], une stimulation β_2 par la terbutaline permet les mêmes résultats [19].

L'amélioration de la survie semble liée à une protection de la fonction d'organes tels que le foie, le rein et le poumon. L'administration de terbutaline au cours d'un sepsis a permis de diminuer l'intensité de la cytolysé hépatique et de limiter l'ascension du taux de créatininémie [19]. Ces phénomènes de protection d'organe sont corrélés à l'activité anti-inflammatoire des β_1 bloquants et des β_2 agonistes. Ainsi, la stimulation des récepteurs β_2 dans des reins de rats septiques a réduit la production locale de TNF- α tout en améliorant la sévérité de l'insuffisance rénale [40]. Au niveau hépatique et pulmonaire, la réduction de l'inflammation locale s'associe à une réduction de l'infiltration hépatique et pulmonaire en polynucléaires neutrophiles activés et à une diminution des dommages histologiques [19]. Un phénomène identique a été retrouvé après l'administration de landiolol, un antagoniste β_1 très sélectif [21].

Il n'existe pas aujourd'hui d'information sur l'effet d'une modulation β adrénergique sur la fonction mitochondriale au cours du sepsis. Cependant, il a été montré au cours de l'insuffisance cardiaque chronique et de l'infarctus du myocarde que le carvédilol, un β bloquant non sélectif, réduisait le stress oxydatif intracellulaire et entraînait une protection mitochondriale par inhibition de la transition de perméabilité [41].

Variabilité cardiovasculaire au cours du sepsis

Le système nerveux autonome, qui contrôle la fréquence cardiaque et la pression artérielle, est dérégulé au cours du sepsis. Les variations physiologiques de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont directement corrélées à son activité. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle permet d'évaluer la balance sympathovagale [42]. Chez les patients de réanimation, la perte de la variabilité cardiovasculaire est corrélée à la dysfonction d'organe [43] et est associée à une mortalité augmentée [44]. La perte de modulation sympathique précède l'apparition du choc septique à la fois dans les modèles de sepsis expérimentaux et en clinique [45].

Le contrôle de la balance sympathovagale par les β bloquants au cours du sepsis n'a pas encore été étudié. Cependant, dans des situations d'hyperadrénergisme chronique telles que l'insuffisance coronaire et l'insuffisance cardiaque chronique, le blocage sélectif β_1 par le métoprolol ou l'aténolol a permis la restauration d'une variabilité cardiovasculaire normale [46–47].

Tolérance hémodynamique des β bloquants au cours du choc septique

L'effet hypotenseur des β_1 bloquants a soulevé des réserves quant à son utilisation dans des situations d'hypotension tels le sepsis sévère ou le choc septique. De fait, l'administration

de métoprolol à des patients en choc septique entraînait l'augmentation des doses de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle équivalente chez 22,5 % d'entre eux. Cependant, le pH et le taux de lactate artériel de ces patients s'amélioraient, témoins d'une meilleure perfusion tissulaire [48]. Dans une autre étude chez l'humain en choc septique, l'utilisation d'esmolol diminuait la fréquence et le débit cardiaque sans altérer la consommation totale en O₂, reflet d'une meilleure extraction tissulaire [49]. Pour finir, une étude réalisée par notre laboratoire chez des cochons au cours d'un choc endotoxinique a montré qu'une administration d'esmolol visant à réduire la fréquence cardiaque de 20 % ne modifiait pas significativement la pression artérielle ni l'index cardiaque (données non publiées).

Conclusion

Le système β adrénergique joue un rôle majeur au cours du sepsis sévère et du choc septique en modulant la réponse inflammatoire et la fonction d'organe. La balance entre les signaux β 1 et β 2 semble être la clé du contrôle de la réponse inflammatoire septique. Les β 1 bloquants et les β 2 stimulants, en réduisant l'inflammation systémique et au sein même des organes, permettraient d'améliorer les défaillances d'organes au cours du sepsis et la fonction myocardique en particulier.

Cependant, le rapport bénéfice/risque de l'administration d'un traitement hypotenseur au cours d'un choc septique n'est pas clairement établi et soulève des inquiétudes justifiées. La modulation du système β adrénergique au cours du sepsis est une nouvelle approche thérapeutique prometteuse, mais qui nécessite des études expérimentales supplémentaires pour mieux caractériser ses effets avant de passer à une évaluation clinique.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–54
- Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al (2009) A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* 37:81–8
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168:165–72
- Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420:885–91
- Boldt J, Menges T, Kuhn D, et al (1995) Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill: a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med* 21:218–25
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES (2000) The sympathetic nerve: an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52:595–638
- Wallukat G (2002) The beta-adrenergic receptors. *Herz* 27:683–90
- Sigmund M, Jakob H, Becker H, et al (1996) Effects of metoprolol on myocardial beta-adrenoceptors and Gi alpha-proteins in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 51:127–32
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–74
- Santangelo S, Gamelli RL, Shankar R (2001) Myeloid commitment shifts toward monocytopenia after thermal injury and sepsis. *Ann Surg* 233:97–106
- Pinheiro da Silva F, Nizet V (2009) Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis* 14:509–21
- Pinsky MR (2004) Pathophysiology of sepsis and multiple organ failure: pro- versus anti-inflammatory aspects. *Contrib Nephrol* 144:31–43
- Muthu K, Deng J, Gamelli R, et al (2005) Adrenergic modulation of cytokine release in bone marrow progenitor-derived macrophage following polymicrobial sepsis. *J Neuroimmunol* 158:50–7
- Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, et al (1997) Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol* 158:4200–10
- Ramer-Quinn DS, Baker RA, Sanders VM (1997) Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor: a mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production. *J Immunol* 159:4857–67
- Oberbeck R, Schmitz D, Wilsenack K, et al (2004) Adrenergic modulation of survival and cellular immune functions during polymicrobial sepsis. *Neuroimmunomodulation* 11:214–23
- Schmitz D, Wilsenack K, Lendemans S, et al (2007) Beta-adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 72:286–94
- Sekut L, Champion BR, Page K, et al (1995) Anti-inflammatory activity of salmeterol: down-regulation of cytokine production. *Clin Exp Immunol* 99:461–6
- Tsao CM, Chen SJ, Shih MC, et al (2010) Effects of terbutaline on circulatory failure and organ dysfunction induced by peritonitis in rats. *Intensive Care Med* 36:1571–8
- Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 33:2294–301
- Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, et al (2009) An ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock* 31:515–20
- Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al (2010) Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 38:388–94
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–90
- Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, et al (1989) Responses of left ventricular function in survivors and nonsurvivors of septic shock. *J Crit Care* 4:19–25
- Court O, Kumar A, Parrillo JE (2002) Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 6:500–8

26. Zanotti Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, et al (2010) Ventricular dilation is associated with improved cardiovascular performance and survival in sepsis. *Chest* 138:848–55
27. Rudiger A, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35:1599–608
28. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al (2004) Role of interleukin-6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 363:203–9
29. Zhang H, Wang HY, Bassel-Duby R, et al (2007) Role of interleukin-6 in cardiac inflammation and dysfunction after burn complicated by sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2408–H16
30. Feldman AM, Bristow MR (1990) The beta-adrenergic pathway in the failing human heart: implications for inotropic therapy. *Cardiology* 77(Suppl 1):1–32
31. Piper RD, Li FY, Myers ML, Sibbald WJ (1999) Effects of isoproterenol on myocardial structure and function in septic rats. *J Appl Physiol* 86:993–1001
32. Romanosky AJ, Giaimo ME, Shepherd RE, Burns AH (1986) The effect of in vivo endotoxin on myocardial function in vitro. *Circ Shock* 19:1–12
33. Tang C, Yang J, Wu LL, et al (1998) Phosphorylation of beta-adrenergic receptor leads to its redistribution in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 274:R1078–R86
34. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717–22
35. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL (2000) Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 101:2103–9
36. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al (2008) Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 12:R158
37. Abraham E, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 35:2408–16
38. Fink MP (2002) Bench-to bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 6:491–9
39. Berk JL, Hagen JF, Beyer WH, et al (1969) The treatment of endotoxin shock by beta adrenergic blockade. *Ann Surg* 169:74–81
40. Nakamura A, Imaizumi A, Yanagawa Y, et al (2004) Beta (2)-adrenoceptor activation attenuates endotoxin-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 15:316–25
41. Oliveira PJ, Esteves T, Rolo AP, et al (2004) Carvedilol inhibits the mitochondrial permeability transition by an antioxidant mechanism. *Cardiovasc Toxicol* 4:11–20
42. No authors listed] (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 17:354–81
43. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, et al (2003) Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 18:156–63
44. Schmidt H, Muller-Werdan U, Hoffmann T, et al (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33:1994–2002
45. Goldstein B, Kempinski MH, Stair D, et al (1995) Autonomic modulation of heart rate variability during endotoxin shock in rabbits. *Crit Care Med* 23:1694–702
46. Niemela MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV (1994) Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 23:1370–7
47. Aronson D, Burger AJ (2001) Effect of beta-blockade on heart rate variability in decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 79:31–9
48. Schmittinger CA, Dunser MW, Haller M, et al (2008) Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care* 12:R99
49. Gore DC, Wolfe RR (2006) Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 139:686–94