

Schock

U. Müller-Werdan, M. Buerke, A. Christoph, R. R. Flieger, H. Loppnow, R. Prondzinsky, S. Reith, H. Schmidt, K. Werdan

- 6.1 Schockdefinitionen – 337**
 - 6.1.1 Hypovolämischer Schock – 340
 - 6.1.2 Kardiogener Schock – 342
 - 6.1.3 Extrakardial-obstruktiver Schock – 343
 - 6.1.4 Verteilungsschock – 343
 - 6.1.5 Septischer Schock – 343
 - 6.1.6 Anaphylaktischer Schock – 344
 - 6.1.7 Neurogener Schock – 346
 - 6.1.8 Nebennierenkrise – 346
 - 6.1.9 Seltene Schockformen – 346
- 6.2 Pathophysiologie des Schocks – 347**
 - 6.2.1 Störung der Makrozirkulation – 347
 - 6.2.2 Störung der Mikrozirkulation – 348
 - 6.2.3 Störung der Organperfusion – 349
 - 6.2.4 Sauerstoffmangel – 350
 - 6.2.5 Toxine – 351
 - 6.2.6 Mediatoren – 354
 - 6.2.7 Zellstoffwechsel und Apoptose im septischen Schock – 357
 - 6.2.8 Zelluläre Mechanismen der akuten septischen Kardiomyopathie – 359
 - 6.2.9 Reperfusionsschaden – 360
 - 6.2.10 Neurohumorale und para-/autokrine Adaptation – 360
 - 6.2.11 Autonome Dysfunktion – 363
- 6.3 Diagnostik und Monitoring des Schocks – 363**
 - 6.3.1 Klinische Diagnostik – 363
 - 6.3.2 Labordiagnostik – 365
 - 6.3.3 Technisch gestützte Diagnostik – 366
 - 6.3.4 Monitoring – 366
 - 6.3.5 Prädiktoren des kardiogenen Schocks – 369
- 6.4 Therapieprinzipien bei Schock – 369**
 - 6.4.1 Therapieziele – 369
 - 6.4.2 Kardiopulmonale Reanimation – 370
 - 6.4.3 Stabilisierung von Herz-Kreislauf-System und Lungenfunktion – 374
 - 6.4.4 Stress- und Schmerzbekämpfung – 375
 - 6.4.5 Therapie der metabolischen Azidose – 375
 - 6.4.6 Volumentherapie – 375
 - 6.4.7 Inotrope und vasoaktive Substanzen – 379
 - 6.4.8 Optimierung des Intravasalvolumens – 383
 - 6.4.9 Neue Therapieansätze zur Schockbehandlung – 383
 - 6.4.10 Gerinnungsaktive Substanzen – 383
 - 6.4.11 Hypothermie/Cooling – 384
 - 6.4.12 Pharmakotherapie des kritisch Kranken – 384
- 6.5 Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) – 384**
 - 6.5.1 Hypothesen zur Entstehung – 384
 - 6.5.2 Schweregradeinteilung durch Score-Systeme – 386
 - 6.5.3 Organdysfunktion der Lunge – 389
 - 6.5.4 Organdysfunktion der Niere (akutes Nierenversagen) – 390
 - 6.5.5 Organdysfunktion des Gehirns – 393
 - 6.5.6 Organdysfunktion des peripheren und autonomen Nervensystems sowie der Skelettmuskulatur – 393
 - 6.5.7 Organdysfunktion des Herzens und des Kreislaufs – 394
 - 6.5.8 Organdysfunktion des Gastrointestinaltrakts – 394
 - 6.5.9 Dysfunktion des Gerinnungssystems – 395
 - 6.5.10 Dysfunktion des Stoffwechsels und künstliche Ernährung – 397
 - 6.5.11 Dysfunktion des Endokriniums – 397
 - 6.5.12 Dysfunktion des Immunsystems – 398
- 6.6 Spezifische Schockformen – 398**
 - 6.6.1 Kardiogener Schock – 398
 - 6.6.2 Septischer Schock – 409
 - 6.6.3 Hypovolämischer Schock – 418
 - 6.6.4 Traumatischer Schock – 419
 - 6.6.5 Anaphylaktischer Schock – 419
- Literatur – 422**



Schock bezeichnet die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Erkrankungen, charakterisiert durch ein Herz-Kreislauf-Versagen mit vielfältigen Ursachen und Angriffspunkten, häufig mit letalem Ausgang.

6.1 Schockdefinitionen

U. Müller-Werdan, H. Schmidt, K. Werdan

Die Definition des Schocks hat seit der Erstbeschreibung des Begriffes »choc« durch den französischen Chirurgen Le Dran 1737 einen steten Wandel erfahren (Kumar u. Parrillo 2001). Neben den allen Schockformen gemeinsamen klinischen Charakteristika (arterielle Hypotonie, Tachypnoe, Tachykar-

die, Bewusstseinsstörung und Oligo- bis Anurie) finden sich entsprechend den unterschiedlichen Ursachen auch schockformenspezifische Befunde.

Definition

Unserem aktuellen Wissen gemäß (Janssens u. Graf 2004) lässt sich Schock definieren als »Zustand, der zu einer tiefgreifenden und ausgedehnten Reduktion der effektiven Durchblutung und/oder zu einer schweren Beeinträchtigung essenzieller Zellfunktionen lebenswichtiger Organe führt, die zunächst reversibel sind (Multiorgan-dysfunktionssyndrom, MODS) und schließlich – falls prolongiert – eine irreversible Zellschädigung verursachen«.

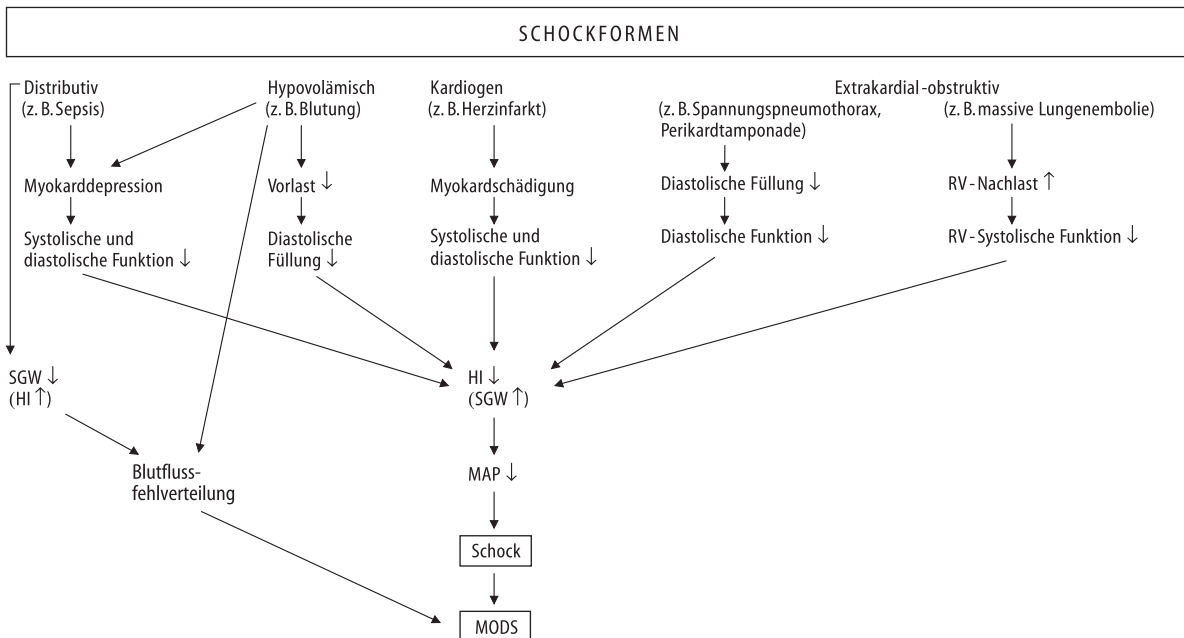
Die Reduktion der effektiven Gewebepfusion kann dabei hervorgerufen werden durch eine Abnahme der Herzleistung, durch Störungen der Makro- und Mikro-zirkulation mit verminderter Perfusion, durch eine kritische Abnahme des Blutvolumens, eine Beeinträchtigung der O₂-Aufnahme in der Lunge und der O₂-Abgabe im Gewebe. Zur Beeinträchtigung essenzieller Zellfunktionen kommt es im Gefolge einer exogenen Intoxikation, einer endogenen Überschwemmung mit Mediatoren (► Abschn. 6.2.6) oder endokrin/metabolischer Krisen.

Klar zu trennen vom Schockbegriff sind die **Synkope** und der Kollaps. Eine passagere kritische Herabsetzung der Gehirndurchblutung mit gleichzeitiger Bewusstlosigkeit wird als Synkope bezeichnet (Task Force on Syncope, European Society of Cardiology 2001). Nicht immer ist damit eine allgemeine Kreislaufinsuffizienz vergesellschaftet. Bei einem **Kollaps** überwiegen vagale Reaktionen, das Ereignis ist von kurzer Dauer, Organschäden infolge O₂-Mangels treten nicht auf.

wiegen vagale Reaktionen, das Ereignis ist von kurzer Dauer, Organschäden infolge O₂-Mangels treten nicht auf.

Von den zahlreichen Schockklassifikationsversuchen (Adams et al. 2001; Kumar u. Parrillo 2001) erscheint die Schockenteilung nach hämodynamischen Gesichtspunkten für den Kliniker am hilfreichsten (■ Tabellen 6.1, 6.2 und ■ Abb. 6.1):

- hypovolämischer Schock
infolge eines im Verhältnis zur Gefäßkapazität verminderten zirkulierenden Blutvolumens, charakterisiert durch erniedrigte diastolische Füllungsdrücke und -volumina des Herzens;
- kardiogener Schock
infolge eines Pumpversagens, hervorgerufen durch eine eingeschränkte Myokardkontraktilität, einen Verlust an funktionsfähiger Myokardmasse oder eine intrinsisch-strukturelle bzw. -mechanische Behinderung der Herzfunktion, charakterisiert durch erhöhte diastolische Füllungsdrücke und -volumina des Herzens;
- extrakardial-obstruktiver Schock
infolge einer Flussobstruktion im Herz-Kreislauf-System, charakterisiert entweder durch eine Behinderung der diastolischen Füllung oder eine exzessive Nachlasterhöhung;
- Verteilungsschock
infolge eines Verlustes der Vasomotorenkontrolle mit Dilatation von Arteriolen und Venolen, charakterisiert – nach adäquater Volumensubstitution – durch einen erhöhten Herzindex und einen erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand.



■ **Abb. 6.1.** Zusammenspiel von Schockursachen bei verschiedenen Schockformen. Im Falle des kardiogenen, hypovolämischen und obstruktiven Schocks resultiert die Hypotonie im Wesentlichen aus der Abnahme des Herzindex, mit konsekutivem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands. Im Falle des distributiven – insbesondere des septischen – Schocks ist die Hypotonie v. a. auf die Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstands zurückzuführen mit sekundärem Anstieg des

Herzindex. Bei zahlreichen Schockformen wird das hämodynamische Profil durch Komponenten der Hypovolämie, der Myokarddepression (ischämisch und infolge anderer Ursachen) und der Gefäßdysfunktion (mit Einfluss auf die Nachlast) mitbeeinflusst. *HI* Herzindex; *SGW* systemischer Gefäßwiderstand; *MAP* arterieller Mitteldruck; *MODS* Multiorgan-dysfunktionssyndrom; *RV* rechter Ventrikel. (Nach Kumar u. Parrillo 2001)

■ **Tabelle 6.1.** Schockklassifikationen

Schockklassifikation	Ursachen	Ausgelöst durch
Hypovolämischer Schock	Blutverlust Plasmaverlust/-umverteilung Flüssigkeits-/Wasserverlust Gesteigerte Gefäßkapazität (Vasodilatation)	Blutungen (gastrointestinal, retroperitoneal), Trauma Verbrennungen Trauma Anaphylaxie Dehydratation Erbrechen Diarrhö Polyurie Diabetische Entgleisung Sepsis Anaphylaxie Toxine Pharmaka
Kardiogener Schock	Myogen Mechanisch Rhythmogen	Myokardinfarkt (linker Ventrikel, rechter Ventrikel) Kardiomyopathien (ischämisch, hypertensiv, dilatativ, restriktiv, septisch, endokrin-metabolisch u. a.) Myokarditis Myokardkontusion Pharmakokardiotoxizität/Intoxikationen (Zytostatika – speziell Anthrazykline –, Kalziumantagonisten, β -Rezeptorenblocker, Antiarrhythmika) Hypoxie Herzklappenerkrankung (Stenose, Insuffizienz) Hypertrophische Kardiomyopathie (Ventrikel-)Septumdefekt Intrakavitäre Flussbehinderung (Vorhofthromben, Myxom, andere Herztumoren) Bradykardie schweren Ausmaßes Tachykardie schweren Ausmaßes
Extrakardial-obstruktiver Schock	Gestörte diastolische Füllungs-funktion Gestörte systolische Funktion (Nachlasterhöhung)	Direkte Venenobstruktion (V. cava superior, inferior) durch Kompression, Infiltration, Thrombus Erhöhter intrathorakaler Druck (verminderter, transmuraler Druckgradient) durch Spannungspneumothorax, infolge Asthma, bei mechanischer Beatmung Verminderte Dehnbarkeit des Herzens Konstriktive Perikarditis Perikardtamponade durch akute Ventrikelruptur bei Herzinfarkt, Trauma, Hämorrhagie (nach Antikoagulation, Fibrinolyse) oder chronisch maligner, urämischer, entzündlicher Genese, idiopathisch Rechter Ventrikel Lungenembolie Akute und exazerbierte chronische pulmonale Hypertonie Linker Ventrikel Aortendissektion Sattelembolus
Verteilungsschock (Distributiver Schock)	Septisch Toxisches Schocksyndrom Anaphylaktisch/anaphylaktoid Neurogen Endokrin Toxisch	Bakterien, Pilze, Vieren, Rickettsien Phäochromozytom, thyreotoxische Krise

■ Tabelle 6.2. Hämodynamische Schockprofile. Die hämodynamischen Profile gelten für Patienten im Schock (mittlerer Blutdruck <60–65 mmHg) mit den genannten Diagnosen (»Ursache«). (Mod. nach Kumar u. Parrillo 2001)

Schockklassifikation	Ursache	HI	SGW	PCD	ZVD	MVO ₂	Bemerkungen/Pulmonalkatheter-/PICCO-/Dopplerechokardiographie(DE)-Diagnostik
Hypovolämischer Schock	Blutung	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓	↓	
	Plasmaflüssigkeitsverlust	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓	↓	
Kardiogener Schock	Pumpversagen	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	↓	Funktionsverlust >40% des LV
	Mechanische Dysfunktion						
	Akuter Ventrikelseptumdefekt	↓↓ RV-HI >LV-HI	↑	n/↑	↑↑	↑/↑↑ (PA)	O ₂ -Sättigungssprung auf RV-Ebene RV-HI>LV-HI bei Links-rechts-Shunt DE: Shunt-Nachweis
	Akute Mitralinsuffizienz	↓↓	↑↑	↑↑	↑/↑↑	↓	Hohe v-Welle in PCD-Position DE: Mitralinsuffizienznachweis
	Rechtsherzinfarkt	↓↓	↑↑	↓/n/↑	↑↑	↓	Hohe RA- und RV-Drücke bei niedrigem oder normalem PCD; PCD mäßig erhöht bei großem LV-Hinterwandinfarkt
Extrakardial-obstruktiver Schock	Perikardtamponade	↓/↓↓	↑	↑↑	↑↑	↓	Dip-plateau-Phänomen bei RV- und LV-Druckregistrierungen; Druckungleich (<5 mmHg Differenzen) RA, RVEDP, PA diast., PCD, LVEDP; DE: Perikarderguss
	Lungenembolie	↓↓	↑	n/↓	↑↑	↓	EKG und DE diagnostisch hilfreich Hohe Rechtsherz-/Pulmonaldrücke bei normalem oder niedrigem PCD
	Aortendissektion	↓/↓↓	↑	↑	↑	↓	DE: Diagnose-weisend
Verteilungsschock	Sepsis	↑↑/↑/n	↓/↓↓	↓/n	↓/n	↑/↑↑	»Hyperdynamer Schock« (HI ↑, SGW ↓) nur nach adäquater Flüssigkeitssubstitution, zuvor »hypodynamer Schock«
	Anaphylaxie	↑↑/n selten	↓/↓↓	↓/n	↓/n	↑/↑↑	

HI Herzindex; SGW systemischer Gefäßwiderstand; PCD Pulmonalkapillardruck; ZVD zentraler Venendruck; MVO₂ gemischtvenöse O₂-Sättigung; PA Pulmonalarterie; RA rechter Vorhof; RV rechter Ventrikel; LV linker Ventrikel; RVEDP rechtsventrikulär-enddiastolischer Druck; LVEDP linksventrikulär-enddiastolischer Druck; DE Dopplerechokardiographie; ↑↑ bzw. ↓↓ mäßige bis ausgeprägte Zunahme bzw. Abnahme; ↑ bzw. ↓ geringe bis mäßige Zunahme bzw. Abnahme

6.1.1 Hypovolämischer Schock

Klassifikation

➤ Klinisch imponiert der Patient mit hypovolämischem Schock mit blasser, kühler Haut, mit Tachykardie (in schweren Fällen Bradykardie) und Tachypnoe, mit kollabierten peripheren Venen, vermindertem Jugularvenenpuls, Oligurie und Bewusstseinsstörung (Christ u. Lackner 2004).

Aufgrund der verminderten Vorlast sind die diastolischen Ventrikeldrücke und -volumina sowie der Herzindex und der Schlagvolumenindex reduziert, die gemischtvenöse O₂-Sät-

tigung kann erniedrigt und die arteriovenöse O₂-Differenz erhöht sein (■ Tabelle 6.2). Das klinische Erscheinungsbild wird vom Ausmaß des Volumenverlustes bestimmt (Christ u. Lackner 2004): ein Verlust von 15% (Stadium I) des zirkulierenden Blutvolumens wird in der Regel gut toleriert, lediglich die auftretende Tachykardie kann auffällig sein. Trotz einer kompensatorischen Steigerung der Myokardkontraktilität kann hämodynamisch ein geringer Abfall des Herzindex resultieren, verbunden mit einer leichten Zunahme des systemischen Gefäßwiderstands, insbesondere dann, wenn der Blutdruck durch Sympathikusaktivierung konstant gehalten wird.

6.1 · Schockdefinitionen

Bei einem Volumenverlust von 15–35% (Stadium II) beginnen die Kompensationsmechanismen zu versagen, es treten eine milde bis mäßige Hypotonie, eine Abnahme des Herzindex und eine Orthostase auf. Der systemische Gefäßwiderstand nimmt beträchtlich zu, und das Serumlaktat kann ansteigen. Traumapatienten, die 35–40% ihres Blutvolumens verloren haben (Stadium III), weisen eine ausgeprägte Tachykardie, Hypotension und Bewusstseinsstörungen auf.

Ein hypovolämischer Schock manifestiert sich bei einem Verlust von über 40% (Stadium IV) des zirkulierenden Volumens, es resultiert ein Abfall des Herzindex und der Gewebepfusion auf weniger als die Hälfte; die auftretende Laktatazidose kündigt eine ungünstige Prognose mit in der Regel irreversiblen hämorrhagischem Schock an. Besteht ein Blutverlust von 40% oder mehr über einen Zeitraum von 2 h oder

sogar länger, so muss bereits mit der Erfolglosigkeit der dann eingeleiteten Maßnahmen gerechnet werden.

- Prognostisch ungünstige Faktoren beim hypovolämischen Schock sind die Geschwindigkeit des Auftretens des Volumenverlustes (je rascher, desto ungünstiger) und eine vorbestehende Einschränkung der Herzfunktionsreserve (z. B. bei Zustand nach Herzinfarkt).

Der hypovolämische Schock ist mehr als nur eine mechanische, adaptativ-kompensatorische Reaktion auf den eingetretenen Verlust des zirkulierenden Blutvolumens. Er beinhaltet auch das Ingangsetzen fehlauflösender, überschießender Antworten des Organismus im Sinne einer systemisch-entzündlichen Reaktion (»SIRS«, ■ Tabelle 6.3). Letzteres dürfte entscheidend dazu beitragen, dass bei einem prolongierten hy-

■ **Tabelle 6.3.** Sepsis und SIRS-Terminologie. SIRS »systemic inflammatory response syndrome«. (Nach Müller-Werdan et al. 2003)

Begriff	Definition/Charakteristika
Infektion	Entzündliche Gewebereaktion auf Mikroorganismen oder Invasion von Mikroorganismen in normalerweise steriles Gewebe
Bakteriämie	Vorhandensein vitaler Bakterien im Blut
SIRS	Systemisch-entzündliche Reaktion auf verschiedene schwere klinische Insulte, charakterisiert durch 2 oder mehr der folgenden Symptome: Körpertemperatur >38°C oder <36°C Herzfrequenz >90/min Atemfrequenz >20/min oder p _a CO ₂ Leukozyten >12.000/mm ³ oder <4000/mm ³ oder >10% unreife (stabförmige) Formen
Sepsis	Systemische Reaktion auf eine Infektion, charakterisiert durch 2 oder mehr der folgenden, durch die Infektion hervorgerufenen Symptome: Körpertemperatur >38°C oder <36°C Herzfrequenz >90/min Atemfrequenz >20/min oder p _a CO ₂ <32 mmHg Leukozyten >12.000/mm ³ oder <4.000/mm ³ oder >10% unreife (stabförmige) Formen
Schwere Sepsis	Sepsis, assoziiert mit Organdysfunktion, Minderperfusion oder Hypotonie. Minderdurchblutung und Durchblutungsstörungen können beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Laktatazidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage
MODS (»multiple organ dysfunction syndrome«)	Vorhandensein einer dermaßen geänderten Organfunktion bei Akutkranken, dass die Homöostase ohne Intervention nicht mehr aufrechterhalten werden kann
Sepsisinduzierte Hypotonie	Systolischer Blutdruck <90 mmHg oder Reduktion um ≥40 mmHg des Ausgangswerts bei Fehlen anderer Hypotonieursachen
Septischer Schock	Sepsisinduzierter Schock mit Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution, einhergehend mit Durchblutungsstörungen; letztere können beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Laktatazidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage. Die Behandlung mit inotropen oder vasokonstriktorisches Substanzen kann zur Maskierung der Hypotonie zum Zeitpunkt der Feststellung von Durchblutungsstörungen führen
Refraktärer septischer Schock	Septischer Schock ohne rasches Ansprechen auf Volumengabe (z. B. 500 ml NaCl in 30 min) und Vasopressoren (z. B. Dopamin >10 µg/kgKG/min)
Akute septische Kardiomyopathie	Myokardschädigung im Rahmen einer Sepsis mit der Folge einer im Verhältnis zum systemischen Gefäßwiderstand verminderten Pumpfunktion des Herzens
CARS (»compensatory anti-inflammatory response syndrome«)	Kompensatorisches antiinflammatorisches Reaktionssyndrom, das sich – im Anschluss an die proinflammatorische Phase – als Anergie, als erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen oder als beides manifestiert
MARS (»mixed antagonistic response syndrome«)	antagonistisches Reaktionssyndrom, das sich aus mehreren SIRS- und CARS-Phasen zusammensetzt
PIRO	P = predisposition, I = insult/infection, R = response, O = organ dysfunction; developing a staging system for sepsis ^a

^a Levy et al. 2003

povolämischen Schock die eingeleitete Therapie trotz adäquater Volumensubstitution nicht mehr erfolgreich ist.

Ätiologie

Blutverluste, Plasmaverluste und exogene Flüssigkeits-/Wasserverluste zählen zu den häufigsten Ursachen dessen, was sich in komplizierter Verkettung der sekundären Reaktionen und Regulationen klinisch-symptomatologisch als »hypovolämischer Schock« manifestiert.

6.1.2 Kardiogener Schock

Klassifikation

Der kardiogene Schock ist die häufigste Todesursache von Infarktpatienten in der Krankenhausphase (Hollenberg 2003; Prondzinsky et al. 2004). Klinisch findet sich ein zentralisierter Kreislaufchock mit Low-output-Syndrom (Hypotonie, Oligurie, blasse, kühle Haut) und den Symptomen der akuten Links- und Rechtsherzinsuffizienz mit 3. Herzton, Halsvenen- und Lungenstauung bis hin zum Lungenödem.

Hämodynamisch (■ Tabelle 6.2) imponieren die Zunahme der Vorlast (Zunahme von Ventrikelvolumina, linksventrikulärem Füllungsdruck, Pulmonalkapillardruck und zentralem Venendruck) und eine Abnahme von Herzindex, Schlagvolumenindex und Schlagarbeitsindex, verbunden mit einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes.

Als Kriterien des infarktbedingten kardiogenen Schocks (Hochman et al. 1999; Prondzinsky et al. 2004) gelten das Zusammentreffen von

- systolischer Blutdruck <90 mmHg seit mindestens 30 min oder Notwendigkeit eines Vasopressoreinsatzes oder Notwendigkeit zur intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP); alternatives Kriterium:
- mittlerer arterieller Blutdruck <65 mmHg;
- Herzindex <2,2 l/min/m²;
- Pulmonalkapillardruck >15 mmHg;
- Zeichen der Endorganhypoperfusion: kühle Extremitäten oder Diurese <30 ml/h bei einer Herzfrequenz >60/min.

Aufgrund der verminderten Organdurchblutung und O₂-Anlieferung ist die O₂-Ausschöpfung erhöht (Erniedrigung der

gemischtvenösen O₂-Sättigung, Zunahme der arteriovenösen O₂-Extraktion), und es kommt zum Laktatanstieg.

Ätiologie

Vom kardiogenen Schock ist das perakute Kreislaufversagen zu trennen: Ein perakutes Kreislaufversagen mit plötzlich auftretender Bewusstlosigkeit (Synkope, synkopale Anfälle) kann verursacht sein durch einen akuten Herzstillstand (z. B. präautomatische Pause beim totalen AV-Block), durch eine extreme Verlangsamung der Herzschlagfolge (z. B. beim Karotissinussyndrom), durch eine plötzliche Verlegung der Hauptstrombahn (z. B. bei massiver Lungenembolie, beim seltenen Vorhofmyxom), durch ein unzureichendes Herzminutenvolumen während körperlicher Belastung (z. B. bei hochgradiger Aortenstenose) oder beim Stehen (z. B. infolge orthostatischer Fehlregulation).

Myokardfunktionsverlust. Die häufigste Ursache eines kardiogenen Schocks (■ Tabelle 6.4) ist ein mindestens 40%iger Myokardfunktionsverlust im Rahmen einer KHK: beim akuten, großen Myokardinfarkt – häufig bei proximalem Verschluss des R. interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie oder der LAD (»left anterior descendens«) – aber auch bei Rezidivinfarkten und in der Stunned-myocardium-Phase.

Akute Mitralinsuffizienz. Eine weitere Ursache eines kardiogenen Schocks ist die akute Mitralinsuffizienz infolge einer Sehnenfadenruptur oder einer Papillarmuskeldysfunktion/ruptur bei Myokardischämie, akutem Herzinfarkt (häufig infolge eines LAD-Verschlusses), Endokarditis, stumpfem Thoraxtrauma, Mitralklappenprolaps oder Klappenprothesendysfunktion.

➤ Die ischämische Papillarmuskelruptur tritt häufig 3–7 Tage nach akutem Herzinfarkt auf; ein neu aufgetretenes apikales Holo-systolikum kann der Ruptur vorausgehen.

Akute Aorteninsuffizienz. Als Schockursache ist die akute Aorteninsuffizienz meistens auf eine floride Endokarditis zurückzuführen, weiterhin auf eine Prothesendysfunktion oder eine Aortendissektion.

■ **Tabelle 6.4.** Ursachen des infarktbedingten kardiogenen Schocks; Daten von 1422 Patienten des Shock Trial und Shock Registry^a (Hochman et al. 2000; mod. nach Prondzinsky et al. 2004)

Schockursache		Häufigkeit (%)
Myokardiale Pumpfunktionseinschränkung	Linksventrikuläres Pumpversagen	78,5
	Rechtsventrikuläres Pumpversagen	2,8
Mechanische Infarkt komplikationen	Schwerwiegende Mitralinsuffizienz	6,9
	Ventrikelseptumruptur	3,9
	Tamponade der freien Wand	1,4
Andere Ursachen		6,7
Gesamtsterblichkeit aller infarktbedingten Schockpatienten		60
Sterblichkeit bei Vorliegen eines Infarkt-VSD		87,3

^a Die Mehrzahl der Patienten entwickelte den kardiogenen Schock infolge eines ST-Streckenhebungsinfarktes (STEMI). 6 Patienten fielen in mehrere Kategorien, und weitere 4 Patienten waren nicht eindeutig zu klassifizieren

Ventrikeldruptur. Die infarktbedingte Ventrikelseptumruptur tritt ebenfalls wenige Tage nach dem Infarkt, häufig bei LAD-Verschluss, auf. Bei einem therapiefraktären Hinterwandinfarkt ist auch an das Vorliegen eines begleitenden (selten eines isolierten) Rechtsherzinfarkts zu denken, der in 10–20% der Fälle zum kardiogenen Schock führt (Zehender et al. 1993).

Weitere Ursachen. Weitere Auslöser des Auftretens eines kardiogenen Schocks sind akute Myokarditis, Terminalstadien von Kardiomyopathien, dekompensiertes Hochdruckherz und Vitien, maligne brady- und tachykarde Rhythmusstörungen sowie traumatisch bedingte Myokardkontusionen und Intoxikationen mit negativ-inotropen Pharmaka.

6.1.3 Extrakardial-obstruktiver Schock

Die klinische Symptomatik und die hämodynamischen Befunde sind geprägt durch die Kombination krankheitsspezifischer Befunde mit einem Low-output-Syndrom.

Auch bei dieser Schockform ist der Zeitverlauf prognosebestimmend. Bei einer akuten Perikardtamponade durch ischämische Ruptur der freien Ventrikelwand (in der Regel 5–7 Tage nach Herzinfarkt) oder infolge einer Blutung bei Thoraxtrauma bzw. nach Thrombolysetherapie reichen bereits 150 ml Blut im Perikardbeutel zur Schockentwicklung aus; bei einem chronischen malignen oder entzündlichen Perikarderguss können dagegen 1–2 l Ergussflüssigkeit ohne Schockentwicklung toleriert werden. Bei einer akuten Lungenembolie ohne vorbestehende kardiopulmonale Erkrankung führt der Verschluss von 2 oder mehr Lappenarterien und damit von 50–60% des Lungengefäßbettes zum Schock; im Falle chronischer, rezidivierender Lungenembolien mit adaptativer Rechtsherzhypertrophie werden teilweise wesentlich höhere Anteile an Lungenstrombettverschlüssen ohne Schocksymptomatik toleriert.

6.1.4 Verteilungsschock

Der gemeinsame Nenner des Verteilungsschocks (■ Tabelle 6.1) ist der Verlust an peripherem Gefäßwiderstand. Neben den allgemeinen Schockzeichen mit arterieller Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, Oligurie und Bewusstseinsstörung imponieren warme, relativ gut durchblutete Extremitäten und ein erniedrigter diastolischer Blutdruck. Anamnese und charakteristische Befunde können häufig eine rasche ätiologische Einordnung ermöglichen: eine Urtikaria spricht für einen anaphylaktischen, eine Rückenmarksverletzung für einen neurogenen und Zeichen der Infektion für einen septischen Schock, der weitaus häufigsten Form des Verteilungsschocks.

Hämodynamisch imponiert beim Verteilungsschock eine ausgeprägte Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstandes, wobei jedoch in den einzelnen Organgefäßbetten der Widerstand erniedrigt, unverändert und auch erhöht sein kann. Initial (vor Volumentherapie) können Herzindex und ventrikuläre Füllungsdrücke erniedrigt sein, danach sind sie in der Regel erhöht (■ Tabelle 6.2).

6.1.5 Septischer Schock

Klassifikation

Definition

Der septische Schock, die häufigste Todesursache auf der Intensivstation, ist Folge einer Toxin-/Mediatorkaskade, die sowohl durch gramnegative als auch durch grampositive Bakterien ausgelöst werden kann, ebenso polymikrobiell und in seltenen Fällen auch durch Pilze oder Viren (► Abschn. 6.2.6).

- 64% der Patienten mit einer Sepsis entwickeln innerhalb von 24 h (Median) eine schwere Sepsis, und 23% der Patienten mit schwerer Sepsis innerhalb der nächsten 28 Tage (Median) einen septischen Schock (Moerer et al. 2005).

Die Letalität der Sepsis (ca. 10–15%) steigt bei der schweren Sepsis auf ca. 30% und beim septischen Schock auf 50–60% an. Circa 50% aller Sepsistodesfälle sind auf ein intractables MODS zurückzuführen, 40% auf ein therapiefraktäres Kreislaufversagen, und bei 10% ist eine nicht beherrschbare septische Kardiomyopathie (► Abschn. 6.6.2) die Ursache.

An der Verbesserung der Sepsisdefinitionen und -klassifizierung (■ Tabelle 6.3) wird permanent gearbeitet: Die PIRO-Klassifizierung ist Ausdruck des Bemühens um eine bessere Charakterisierung der Sepsis ähnlich der Tumorklassifizierung (Levy et al. 2003).

Wesentlich aussagekräftiger als die qualitative Sepsisdiagnose (■ Tabelle 6.3) sind quantitative Parameter zur Beschreibung des Schweregrads der Sepsis (z. B. der Sepsis-Score nach Elebute u. Stoner, ■ Abb. 6.22), des septischen Multiorganversagens (z. B. der APACHE-II-Schweregrad-Score, ■ Abb. 6.15), des Ausmaßes der septischen Gefäßschädigung (Abfall des systemischen Gefäßwiderstands) und der septischen Myokarddepression (Abnahme des linksventrikulären Schlagarbeitsindex). Sie erlauben nicht nur eine Abschätzung der Prognose der Sepsispatienten, sondern auch des Ansprechens auf die Therapie (Müller-Werdan et al. 1999).

■ Tabelle 6.5 zeigt das charakteristische Profil von Sepsispatienten im Vergleich zu Patienten mit Fieber, aber lediglich lokaler Infektion und im Vergleich zu Patienten mit kardialen Pumpversagen. Die Sepsispatienten sind durch einen hohen Sepsis-Score, eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit hohem Herzindex bei erniedrigtem systemischem Gefäßwiderstand und Schlagarbeitsindex und durch Störungen der O₂-Verwertung gekennzeichnet.

Ätiologie

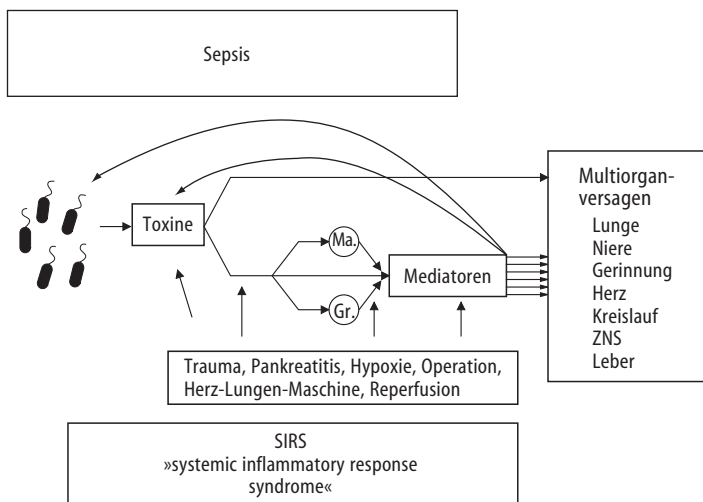
Der septische Schock wird hervorgerufen durch gramnegative und grampositive Erreger, aber auch durch polymikrobielle und seltener durch Pilz- und Virusinfektionen. Führende Erreger sind *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Bacterioides*, *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Salmonellen*, koliforme Keime und grampositive Bakterien (*Enterokokken*, hämolysierende *Streptokokken*, *Staphylococcus aureus* und *albus*), *Anaerobier* und *Candida*.

- Während in früheren Jahren der gramnegative septische Schock dominierte, wird heutzutage bereits jeder 2. septische Schock durch grampositive Kokken (vorwiegend *Staphylokokken*) hervorgerufen.

■ **Tabelle 6.5.** Herz-Kreislauf-Veränderungen und O₂-Metabolismus bei Patienten mit Sepsis, Fieber und kardialen Pumpversagen. (Nach Werdan et al. 1991; Boekstegers et al. 1994)

Parameter	Sepsis (n=14)	Fieber (n=11)	Kardiales Pumpversagen (n=7)
Sepsis			
Sepsis-Score (Elebute)	22 (4)	13 (4)	13 (3)
Multiorganversagen-Score (Apache II)	32 (6)	26 (4)	29 (3)
Hämodynamik			
Herzindex (l/min/m ²)	4,8 (1,4)	3,0 (0,5)	2,3 (0,2)
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (g · m/m ²)	37,5 (12,5)	36,6 (6,7)	21,4 (4,3)
Systemischer Gefäßwiderstand (dyn · s · cm ⁻⁵)	597 (149)	1115 (178)	1295 (180)
O₂-Transport			
Systemisches O ₂ -Angebot (ml/min/m ² , DO ₂)	648 (246)	446 (86)	332 (20)
Systemisches O ₂ -Verbrauch (ml/min/m ² , VO ₂)	160 (52)	146 (22)	123 (36)
Systemische O ₂ -Extraktion (%)	28 (16)	34 (9)	37 (11)
Lokaler mittlerer Muskel-pO ₂ (mmHg)	45,7 (12)	27,6 (5)	17,6 (4,3)

Werte als Mittelwerte (± Standardabweichung)



■ **Abb. 6.2.** Pathophysiologischeschema des Multiorganversagens bei Sepsis und SIRS. Ausgehend von der lokalen bakteriellen Infektion kommt es zur Einschwemmung von Bakterientoxinen in den Kreislauf. Die Toxine können einerseits direkt zur Organschädigung führen, andererseits aktivieren sie Mediatorzellen (Makrophagen, Granulozyten) zur Freisetzung von Mediatoren (Zytokine, reaktive O₂-Verbindungen u. a.). Die freigesetzten Mediatoren sollen die Bakterien zerstören und Toxine inaktivieren. Eine überschießende Mediatorfreisetzung führt allerdings auch zur Organschädigung mit Ausbildung eines Multiorganversagens (MODS). Auch nichtinfektiöse Insulte führen zur Aktivierung dieser Mediatorkaskade und zur Ausbildung eines MODS; das klinische Erscheinungsbild dieses eskalierenden »systemic inflammatory response syndrome« (SIRS) ist dem der Sepsis ähnlich

Die Inzidenz der schweren Sepsis liegt bei 6/1000 Krankenhaus- und 24–136/1000 Intensivstationaufnahmen, die Inzidenz des septischen Schocks bei 1,4/1000 Krankenhausaufnahmen und 61–87/1000 Intensivstationaufnahmen (Moerer et al. 2004).

Im Verständnis der Sepsis und des septischen Schocks ist allerdings in den letzten Jahren ein erheblicher Wandel eingetreten (■ Abb. 6.2). Stand früher die bakterielle oder Pilzinfektion mit Einschwemmung von Keimen in die Blutbahn ganz im Vordergrund der Betrachtungsweise, so sind es heute vielmehr die durch die mikrobiellen Toxine via Aktivierung von Mediatorzellen induzierten Zytokin- und Mediatorkaskaden, die für das MODS und den septischen Schock verantwortlich gemacht werden (► Abschn. 6.2.6). Diese Einschätzung wird unterstützt durch die Tatsache, dass nur bei jedem 2. oder 3. Patienten mit Sepsis eine positive Kultur gefunden wird und diese auch nicht prognosebestimmend ist.

Auch dass nichtinfektiöse Noxen (Trauma, Pankreatitis, herzchirurgische Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine) zu einem ganz ähnlichen klinischen Bild wie bei bakteri-

ell ausgelöster Sepsis und septischem Schock führen können, spricht für eine mehr oder weniger gemeinsame Zytokin-/Mediatorendstrecke als verantwortliche Schädigungskaskade sowohl bei infektiösen als auch bei nichtinfektiösen (SIRS, ■ Tabelle 6.3) systemisch-entzündlichen Schockformen.

6.1.6 Anaphylaktischer Schock

Klassifikation

Definition

Der anaphylaktische Schock ist ein akut eintretender, »warmer« Schockzustand, der durch anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen ausgelöst wird: der Blutdruckabfall infolge Vasodilatation mit relativer Hypovolämie kann einhergehen mit Larynxödem, Bronchospasmus, Angioödem, Urtikaria, Erythemen und Myokarddepression.

Klassische anaphylaktische Reaktionen sind IgE-vermittelte allergische Ereignisse in Reaktion auf ein Antigen, entsprechend einer Typ-I-Reaktion nach Gell u. Coombs, die perakut und generalisiert systemisch ablaufen.

Antibiotika, Insekten- und Schlangengifte, Impfstoffe, Seren, jodhaltige Kontrastmittel und Nahrungsmittel gehören zu den typischen auslösenden Allergenen. IgE-spezifische Effektorzellen der Immunantwort sind im Wesentlichen Mastzellen und Basophile, die nach Stimulation eine Vielzahl proinflammatorischer Mediatoren freisetzen und damit das klinische Erscheinungsbild der Anaphylaxie hervorrufen.

Davon abzugrenzen sind IgE-unabhängige Unverträglichkeitsreaktionen ohne vorausgehende Sensibilisierung mit einem sehr ähnlichen oder identischen klinischen Erscheinungsbild: Bei anaphylaktoiden Reaktionen (typischerweise ausgelöst z. B. durch Röntgenkontrastmittel, Salizylate und Opiate) kommt es durch chemische, physikalische oder osmotische Stimuli zur Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen.

Eine idiopathische Anaphylaxie kann typischerweise bei jungen Erwachsenen auftreten, häufig nachts oder postprandial; Auslösefaktoren und Effektorzellen sind unbekannt. Die Anaphylaxis factitia wird dem Münchhausen-Syndrom zugeordnet.

Daneben wurden auch Immunreaktionen vom Typ III nach Gell u. Coombs bei anaphylaktischen Reaktionen beschrieben, bei denen Komplexe aus IgG und spezifischem Antigenkomplement Komplement aktivieren und über die Anaphylatoxine C_{3a} und C_{5a} die Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen stimulieren. Charakteristischerweise tritt diese Reaktion bei Patienten mit hereditärem IgA-Mangel, dem häufigsten angeborenen Defekt des Immunsystems (1:500–700), im Rahmen von Bluttransfusionen auf: präformierte Antikörper gegen IgA im Serum dieser Patienten können die Mediatorkaskaden auslösen.

Der Begriff »anaphylaktoide Reaktion« kann auch als Überbegriff verwandt werden für akute Unverträglichkeitsreaktionen mit den Symptomen einer Anaphylaxie, ohne damit eine Aussage zum Pathomechanismus zu implizieren (Müller-Werdan u. Werdan 2000; Walther u. Böttiger 2004).

Ätiologie

Genaue Zahlen zur Inzidenz anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen sind aufgrund deren Unvorhersehbarkeit und Unberechenbarkeit nicht bekannt (Müller-Werdan u. Werdan 2000; Walther u. Böttiger 2004). Entsprechend einer retrospektiven epidemiologischen Studie muss mit etwa 21 Anaphylaxiefällen pro 100.000 Einwohner gerechnet werden, wobei zu 36% Nahrungsmittel, zu 17% Medikamente, Diagnostika oder Immuntherapeutika, zu 17% Insektenstiche und zu 15% unklare Ursachen zur Anaphylaxie führten (Yocum et al. 1999).

Antibiotika, jodhaltige Kontrastmittel. Etwa bei 1 von 2700 hospitalisierten Patienten kommt es nach einer älteren Studie zur medikamenteninduzierten Anaphylaxie. Nach Schätzungen ist bei Verabreichung von Penicillin bei einem von 10.000 Patienten mit einer Anaphylaxie zu rechnen, die in 9% der Fälle tödlich verläuft, so dass jährlich in den USA mit mehreren hundert Todesfällen zu rechnen ist. Auch die Einnahme von Cephalosporinen, neueren β -Laktamantibiotika und Fluoro-

chinolonen kann zur Anaphylaxie führen. Es wird geschätzt, dass etwa 3–7% der Patienten mit Penicillinallergie Kreuzreaktionen gegen ein Cephalosporin aufweisen. Etwa 200–800 Todesfälle gehen in den USA jährlich zu Lasten jodhaltiger Kontrastmittel.

Tierische Gifte. Typische Verursacher der Anaphylaxie sind Insektengifte, übertragen durch Stiche der Tiere der Ordnung Hymenoptera (u. a. Bienen, Wespen, Hornissen), und Schlangengifte (z. B. Klapperschlangen, Mokkassinschlangen), die neben toxischen auch schwere allergische Reaktionen hervorrufen können. Etwa 0,5–5% der Bevölkerung haben schon eine schwere allergische Reaktion auf einen Insektenstich durchgemacht, und 1% dieser Reaktionen kann in eine lebensbedrohliche Anaphylaxie münden.

Nahrungsmittel. In der Praxis ist bei akuten Reaktionen nach Mahlzeiten die Abgrenzung allergischer Reaktionen zu Nahrungsmittelintoleranzen und Bakterientoxinerkrankungen schwierig. Nahrungsmittelallergien bestehen bei etwa 1–6% der Kinder und sind im Erwachsenenalter seltener anzutreffen. Schwere anaphylaktische Reaktionen auf Nahrungsmittel sind eher selten, sind jedoch gehäuft für Erdnüsse, Sojabohnen, Eiweiß und Schalentiere beschrieben worden.

Latex, exotische Früchte. Zunehmend ist die Inzidenz latexallergischer Anaphylaxien. Diese können durch die Benutzung von Latexhandschuhen ausgelöst werden, es sind aber auch bei Einführen von Kathetern aus Latex und bei Kondomen Anaphylaxien beschrieben worden. Auch wenn keine exakten epidemiologischen Daten vorliegen, so ist davon auszugehen, dass etwa 7–18% der Ärzte und des Pflegepersonals auf Latex allergisch reagieren. Gefährdet sind neben Arbeitern aus der Latex-verarbeitenden Industrie v. a. Patienten, die sich mehreren operativen Eingriffen unterzogen haben, ganz besonders Spina-bifida-Patienten, die zu >50% sensibilisiert sind. Ein hohes Allergisierungspotenzial haben auch Schleimhautkontakte, z. B. bei urogenitalen Katheterisierungen oder Bariumkontrasteinläufen.

➤ Inzwischen stehen kommerzielle Tests zur Verfügung, die präoperativ innerhalb weniger Stunden eine Aussage darüber zulassen, ob bei einem Patienten Latex-spezifische IgE-Antikörper im Serum vorhanden sind. Überzufällig häufig ist die Latexallergie vergesellschaftet mit Nahrungsmittelallergien, häufig gegen exotische Früchte wie Avocado, Banane, Kiwi, Passionsfrucht oder auch Kastanien.

Prädisposition. Anaphylaktische Reaktionen treten nicht regelhaft auf, aber kommen ebenso wie alle anderen Formen der Typ-I-Allergie bei genetisch prädisponierten Individuen gehäuft vor.

➤ Bei Atopikern können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen stärker verlaufen, ebenso wie bei Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern oder β -Rezeptorenblockern.

Hat der Patient bereits eine oder mehrere Überempfindlichkeitsreaktionen erlitten, so ist bei einer weiteren Reaktion dann mit erhöhtem Risiko zu rechnen.

Virusinfektion. Bei Patienten, die an einer Virusinfektion erkrankt sind (Aids, infektiöse Mononukleose, Zytomegalie), ist

das Risiko unerwünschter und multipler Arzneimittelwirkungen erhöht.

Allergien. Häufig erlebt man anaphylaktische Reaktionen bei Allergikern und häufiger nach intravenöser als nach oraler Allergenzufuhr, weshalb der anaphylaktische Schock nicht selten iatrogen verursacht wird.

Narkosemittel, Muskelrelaxanzien. Anaphylaktoide Narkosezwischenfälle bis hin zum Herzstillstand treten nach einer umfangreichen französischen Studie mit einer Inzidenz von 1:4500–1:6000 Allgemeinanästhesien auf. In ca. 6% der Fälle kam es trotz adäquater Therapie zum Tod des Patienten. Auslösende Agenzien waren in 60–70% der Fälle Muskelrelaxanzien, in ca. 18% Latexprodukte und in ca. 5% kolloidale Volumenersatzmittel. Aufgrund struktureller Besonderheiten (quartäre Ammoniumgruppe) können alle Muskelrelaxanzien Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen. Aber auch Opiode, Lokalanästhetika und Narkotika wurden als potenziell anaphylaktoid wirkende Agenzien herausgestellt.

Kumulativer Mediatoreffekt. Der kumulative Effekt der freigesetzten Mediatoren besteht im Wesentlichen in einer erhöhten Gefäßpermeabilität, einer ausgeprägten Vasodilatation und einem Bronchospasmus. Autoptisch wurde bei tödlich verlaufenden Anaphylaxien ein Ödem der Lungen mit oftmals flüssigkeitsgefüllten Alveolen, ein Ödem der oberen Atemwege, einschließlich des Larynx und der Epiglottis, der Haut und der viszeralen Organe gefunden. Im Zusammenhang mit Ödemen der oberen Atemwege kommt es oft zu einer pulmonalen Überblähung oder auch zu einer ausgeprägten Bronchokonstriktion.

6.1.7 Neurogener Schock

Definition

Der neurogene Schock wird durch einen Verlust der peripheren Vasomotorenkontrolle infolge einer Dysfunktion oder einer Verletzung des Nervensystems hervorgerufen.

Das klassische Beispiel dafür ist der meist mit einer Rückenmarkverletzung assoziierte spinale Schock (Hund u. Abel 2002). Dem Verlust des Venentonus mit erhöhter venöser Kapazität scheint hier die entscheidende Bedeutung zuzukommen, wobei auch der Arteriolentonus reduziert sein kann. In letzterem Falle kommt es nach Flüssigkeitssubstitution zu einer Steigerung des Herzindex. Eine – allerdings selbstlimitierende und vorübergehende – neurale Fehlregulation findet sich auch als Ursache der vasovagalen Synkope und bei der Spinalanästhesie.

6.1.8 Nebennierenkrise

Klassifikation

Definition

Die Addison-Krise kündigt sich mit unspezifischen Symptomen an wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, abdominalen Schmerzen, Myalgien, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Schwäche, Verwirrtheit und Agitation oder Delir. Bei Exsikkose kann es zu hohem Fieber kommen.

Das initiale hämodynamische Profil ähnelt dem des hypovolämischen Schocks; nach adäquater Volumensubstitution demaskiert sich ein hyperdynamer, vasopressorrefraktärer Schock (Claussen et al. 1992; Parkar u. Taylor 2001), der einem septischen Schock ähneln kann. Überlagern sich beide Schockformen, so sind das Erkennen der Nebenniereninsuffizienz (Kortisolbestimmung, ACTH-Test) und die eingeleitete Kortikoidbehandlung oft lebensrettend.

Ätiologie

Zur Addison-Krise (Parkar u. Taylor 2001) kann es einerseits bei Patienten mit chronischer, substituierter Nebennierenrindeninsuffizienz bei besonderen Krankheits- oder Operationsbelastungen ohne ausreichende Steigerung der Kortikoidmedikation kommen; andererseits kann auch eine beidseitige Nebennierenblutung im Gefolge einer Sepsis (Meningokokken, gramnegative Bakterien), einer HIV-Infektion, einer Pilzinfektion, einer malignen Infiltration, eines anaphylaktischen Schocks (Lefevre et al. 1996) oder auch eine Einblutung unter Antikoagulation zur akuten Nebenniereninsuffizienz führen (Rao et al. 1989).

6.1.9 Seltene Schockformen

Seltene Schock- und Synkopenformen sind in der **Übersicht 6.1** aufgeführt.

Mit dem Begriff »vasalperipherer Schock« werden jene akuten Zustände von Kreislaufinsuffizienz bezeichnet, de-

Übersicht 6.1. Ursachen für seltene Schock- und Synkopenformen

- Intoxikationen, z. B. durch Barbiturate, Narkotika, Tranquilizer
- Zentralnervöse Läsionen, z. B. Hirntrauma, Sonnenstich
- Endokrine Krisen, z. B. Nebennierenrindeninsuffizienz, thyreotoxische Krise, Coma diabeticum
- Fettemboliesyndrom
- Miktionssynkope
- Hustenschlag
- Kollapszustände
- Menière-Syndrom
- Bauchtraumen
- Magensaftaspiration
- Schmerz
- Wärmestau (Hitzschlag) oder Unterkühlung
- Extreme psychische Reaktion (»Ohnmacht«)

ren Ursachen direkt auf die Funktion der peripheren Widerstandsgefäße und auf die Gefäßkapazität einwirken.

6.2 Pathophysiologie des Schocks

U. Müller-Werdan, H Loppnow, H. Schmidt, K. Werdan

■ Abbildung 6.3 verdeutlicht die Komplexität des Schockgeschehens. Die folgende auszugsweise Besprechung einzelner Schockkomponenten kann demzufolge immer nur einen Teilaspekt beleuchten.

6.2.1 Störung der Makrozirkulation



Die Betrachtung der hämodynamischen Schockauswirkungen muss neben dem arteriellen Schenkel und der Mikrozirkulation auch den venösen Schenkel des Kreislaufsystems miteinbeziehen (■ Abb. 6.4a–c).

Der venöse Rückstrom zum Herzen ist proportional dem Quotienten

$$(p_{cm} - p_{RA})/R_v$$

(p_{cm} mittlerer Zirkulationsdruck (intravasaler Venendruck bei ruhendem Herzen); p_{RA} rechtsatrialer Mitteldruck; R_v venöser Gefäßwiderstand, p_{cm} entspricht dabei dem Quotienten aus V_s/C , V_s Blutvolumen, das den Venendruck bestimmt; es errechnet sich aus der Differenz des gesamten Blutvolumens V_t und dem Blutvolumen V_o (Blutvolumen bei Atmosphärendruck, d. h. nach passiver Exsanguination verbleibendes Blutvolumen); C Compliance.)

In einem geschlossenen Kreislaufsystem ist der Herzauswurf (Herzzeitvolumen, determiniert durch Herzfrequenz, Vorlast, Nachlast und Kontraktilität) mit dem venösen Rückstrom (venöses Minutenvolumen, determiniert durch mittleren Zirkulationsdruck, rechtsatrialen Druck und venösen Gefäßwiderstand) identisch. Demzufolge lassen sich die rechtsventrikuläre Frank-Starling-Kurve (x) und die venöse Rückstromkurve

(xx) graphisch kombinieren (■ Abb. 6.4a–c). Der venöse Rückstrom korreliert linear invers mit dem rechtsatrialen Druck p_{RA} bis $p = 0$ mmHg (= Atmosphärendruck), bei dem die großen Venen intermittierend kollabieren und damit den venösen Rückstrom limitieren und das gezeigte Plateau produzieren.

Die Steigung der venösen Rückstromkurve ist der Reziprokwert des venösen Gefäßwiderstandes ($1/R_v$). Der Schnittpunkt der venösen Rückstromkurve mit der x -Achse repräsentiert dabei den mittleren Zirkulationsdruck p_{cm} ; Veränderungen des p_{cm} verschieben dabei die venöse Rückstromkurve nach links bzw. nach rechts ohne Änderung der Steigung; Änderungen des venösen Widerstandes R_v ändern die Steigung der Kurve, eine Zunahme von R_v führt zu einer Abflachung, eine Abnahme zu einer größeren Steilheit der Kurve (ausführliche Diskussion in Kumar u. Parrillo 2001).

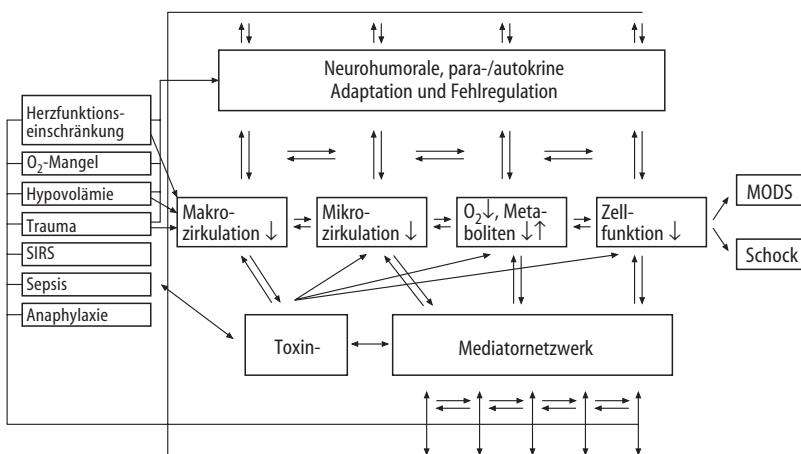
Kardiogener Schock

Der Verlust von Myokardmasse beim akuten Herzinfarkt mit Minderung der Kontraktilität führt zur Abflachung der Frank-Starling-Kurve und zur Zunahme des Vorhofdrucks (■ Abb. 6.4a, A–B). Durch das positiv-inotrop wirkende Dobutamin (ohne wesentlichen Einfluss auf den venösen Rückfluss) kann die Kontraktionskraft des Herzens gesteigert und damit der Herzauswurf erhöht werden (■ Abb. 6.4a, B–C). Im Gegensatz zum Dobutamin würden die Katecholamine Noradrenalin und Dopamin nicht nur positiv-inotrop wirken, sondern auch die venöse Kapazität reduzieren und damit den mittleren Zirkulationsdruck erhöhen.

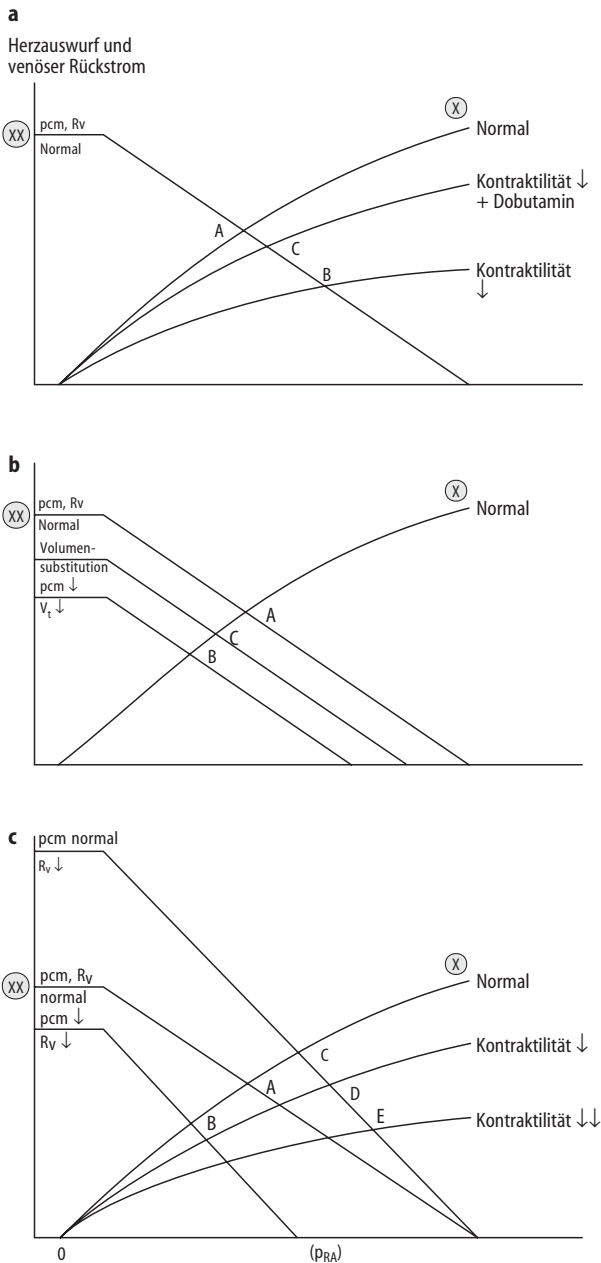
Hypovolämischer Schock

Hypovolämie vermindert das zirkulierende Blutvolumen und damit auch den mittleren Zirkulationsdruck p_{cm} (■ Abb. 6.4b, A–B). Die resultierende Abnahme des venösen Rückstroms und damit des Herzauswurfs kann durch Volumenssubstitution ausgeglichen werden (■ Abb. 6.4b, B–C).

Das hämodynamische Bild des hämorrhagischen hypovolämischen Schocks ist nicht nur durch den Blutvolumenverlust geprägt, sondern auch durch eine initiale kompensatorische Vasokonstriktion, die im weiteren Verlauf von einer therapeutisch schwer beeinflussbaren Vasodilatation gefolgt wird. Für letztere wird zum einen eine Hochregulation der spinalen Stickoxidsynthese verantwortlich gemacht (Lu et al. 1999; ► Abschn. 6.2.6), zum anderen eine Aktivierung der Poly-



■ Abb. 6.3. Schock – Pathogenese und Pathophysiologie



■ **Abb. 6.4.** Darstellung der Interaktion von venösem Rückstrom und rechtsventrikulärer Herzfunktion bei **a** kardiogenem Schock, **b** hypovolämischen Schock und **c** septischem Schock. p_{RA} rechtsatrialer Mitteldruck im rechten Vorhof; pcm mittlerer venöser Zirkulationsdruck; R_v venöser Gefäßwiderstand; V_t Gesamtblutvolumen; x rechtsventrikuläre Frank-Starling-Kurve; xx venöse Rückstromkurve. Weitere Erläuterungen s. Text

(ADP-Ribose)-Synthetase (PARS), einem Schlüsselenzym der Apoptose (► Abschn. 6.2.7).

Septischer Schock

Der septische Schock (Thiemermann 2000a) beeinflusst das venöse System in zweierlei Hinsicht: einerseits führen die aktive Dilatation kleiner Venen und Venolen sowie der Plasmaabfluss ins Interstitium zur Steigerung der Venenkapazität bei gleichzeitiger Abnahme des Blutvolumens; eine Abnahme des

pcm und damit des venösen Rückstroms und konsekutiv des Herzauswurfs ist die Folge. Andererseits findet sich im septischen Schock auch eine Dilatation der großen Venen und ein arteriovenöses Shunting, beides mit der Folge einer Verminderung des venösen Widerstandes (R_v) und damit einem verstärkten venösen Rückstrom zum Herzen.

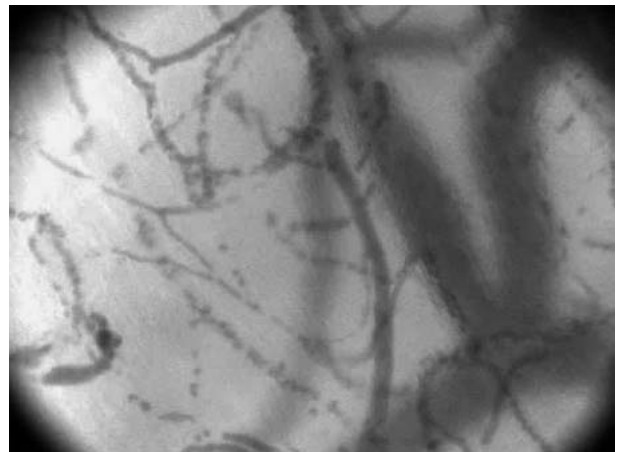
Vor adäquater Volumensubstitution reicht die Abnahme des R_v allerdings nicht aus, um die Reduktion des pcm auszugleichen: Der Herzauswurf bleibt vermindert (■ Abb. 6.4c, A–B). Durch eine adäquate Volumensubstitution lässt sich der pcm normalisieren; aufgrund des weiterhin erniedrigten venösen Widerstands (R_v) führt dies, bei Fehlen einer Myokarddepression, dann sogar zu einem supranormalen venösen Rückstrom und einem supranormalen Herzzeitvolumen (■ Abb. 6.4c, B–C). Die Graphik verdeutlicht, dass die R_v -Abnahme bis zu einem gewissen Grad eine meist vorhandene mäßige Myokarddepression maskieren kann. Erst bei einer ausgeprägten Kontraktilitätsminderung wird diese als Einschränkung des Herzauswurfs manifest (■ Abb. 6.4c, C–D), was bei ca. 20% aller Sepsispatienten zutrifft (Kumar u. Parrillo 2001).

6.2.2 Störung der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation und deren erkrankungsbedingte Störungen können heutzutage beim Patienten mit der orthogonalen Polarisations-Spektral-Bildgebung (»orthogonal polarization spectral imaging«, OPS; Groner et al. 1999) sichtbar gemacht werden (■ Abb. 6.5).

- Eine regelrechte Durchblutung auf Mikrozirkulationsebene (Gefäße bis 100–150 µm Durchmesser) ist Voraussetzung für eine adäquate Gewebepfusion; ein normales Herzzeitvolumen und ein normaler Blutdruck sind dafür noch nicht ausreichend.

Die regionale Durchblutung auf Mikrozirkulationsebene wird durch lokale intrinsische (Autoregulation) und durch extrinsische Faktoren (autonomes Nervensystem und humorale Faktoren) geregelt (Holtz 2000). Der Blutfluss zu den einzelnen Organen wird durch den Tonus der präkapillären Arteriole und prä- und postkapillären Sphinktergefäße sowie durch lokale Veränderungen der metabolischen Aktivität gesteuert.



■ **Abb. 6.5.** Sichtbarmachung der sublingualen Mikrozirkulation mit der orthogonalen Polarisations-Spektral-Bildgebung (OPS) bei einem Patienten mit Schock. Weitere Erläuterungen s. Text

Intrinsische Kontrollfaktoren

Intrinsische Kontrollfaktoren (Autoregulation) des Blutflusses sind endotheliale Dehnungsrezeptoren: plötzliche Änderungen des Perfusionsdrucks können so mit entgegengesetzten Änderungen des Gefäßwiderstands gegenreguliert werden, um die Durchblutung aufrechtzuerhalten. Eine Durchblutungssteigerung zur Deckung erhöhter metabolischer Aktivitäten kann über die Freisetzung verschiedener Metaboliten (z. B. CO_2 , H^+ mit vasodilatierender Wirkung erzielt werden.

Extrinsische Kontrollfaktoren

Die extrinsische Kontrolle des Vasomotorentonus wird im Wesentlichen über das autonome Nervensystem erzielt. Die Freisetzung von Acetylcholin über Parasympathikusfasern führt in Endothel- und Gefäßmuskelzellen über die Bildung von Stickoxid und zyklischem Guanosinmonophosphat zur Vasodilatation. Eine Steigerung des Sympathikotonus führt zur lokalen Noradrenalinfreisetzung und damit, über eine Besetzung vaskulärer α -Adrenozeptoren, zur Vasokonstriktion. Stress bewirkt über eine Sympathikusaktivierung die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark. Das Renin-Angiotensin-System kontrolliert Blutdruck und -fluss unter Basalbedingungen.

Kapillargefäßtonus

Die Mikrozirkulation wird durch prä- und postkapilläre Gefäßregionen kontrolliert, die beide auf intrinsische und extrinsische Kontrollmechanismen ansprechen. Änderungen des Tonus dieser Gefäßregionen sind insofern bedeutungsvoll, als zwischen diesen beiden Gefäßregionen (auf der Kapillarebene) ein aktiver Stoffwechsel und die Flüssigkeitsregulation über die Kapillarwand stattfindet. Das Öffnen mikroanatomischer oder funktioneller Shunts führt zu einem Mismatch von Stoffwechsel und O_2 -Versorgung; das Nichtöffnen von Gefäßsphinktern metabolisch aktiver Regionen führt zu Ischämie und zum anaeroben Stoffwechsel mit Laktatproduktion.

Ein erhöhter präkapillärer Tonus (wie bei Sympathikusstimulation) führt zur Erhöhung des systemischen Blutdrucks und zur Senkung des lokalen hydrostatischen Drucks. Der erniedrigte hydrostatische Druck favorisiert die Volumenumverteilung aus dem Interstitium zurück in den Kreislauf. Ein relativ zum präkapillären Tonus erhöhter postkapillärer Tonus führt zum Gefäßpooling von Blut und zum Verlust von Flüssigkeit ins Interstitium infolge des erhöhten hydrostatischen Drucks.

Die Störung der Mikrozirkulation ist ein wesentliches Charakteristikum des Schocks. Die diesen Störungen zugrunde liegenden, bei den einzelnen Schockformen qualitativ und quantitativ unterschiedlich relevanten Mechanismen sind in der **Übersicht 6.2** aufgeführt.

Septischer Schock

Mit der OPS-Methode (Groner et al. 1999) lässt sich bei schwerer Sepsis zeigen, dass die sublinguale Mikrozirkulation in ihrer Gefäßdichte reduziert – 4,5(4,2–5,2)/mm bei Sepsis vs. 5,4(5,4–6,3)/mm bei Gesunden – und der Anteil der perfundierten kleinen Gefäße ($<20\ \mu\text{m}$) vermindert ist – 48(33–61)% vs. 90(89–92)%. Diese Veränderungen sind bei Versterbenden ausgeprägter als bei Überlebenden. Die topische Applikation

Übersicht 6.2. Vasomotorenstörung und Mikrozi- kulationsschädigung im Schock

- Verlust der Vasomotorenregulation mit Mismatch von Gewebedurchblutung und metabolischer Aktivität durch
 - Gewebeazidose
 - Gewebekatecholaminverarmung
 - Mediatorinduzierte Katecholaminresistenz der Gefäßmuskulatur
 - Freisetzung von vasodilatierenden und vasokonstringierenden Prostaglandinmetaboliten
 - Verminderter Sympathikotonus infolge zerebraler Durchblutungsstörungen
 - Mediatorinduzierte Bildung von Stickoxid in Gefäßmuskelzellen
- Verlust der Endothelintegrität durch
 - Reaktive O_2 -Verbindungen, gebildet von aktivierten neutrophilen Granulozyten und während der Reperfusion
 - Freisetzung vasoaktiver Faktoren wie Histamin, Bradykinin, plättchenaktivierendem Faktor, Leukotriene, Tumornekrosefaktor
 - Leukozyten-Endothel-Interaktion via Adhäsionsmoleküle (Integrine, Selektine)
- Folgen des Verlustes der Endothelintegrität
 - Erhöhte Kapillarpermeabilität
 - Exsudation von Plasmaproteinen ins Gewebe
 - Abfall des plasmaonkotischen Drucks
 - Entwicklung eines interstitiellen Ödems
 - Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens
- Intravasales »clotting« von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten mit Verstärkung der Endothelschädigung und Verschlimmerung des Mismatches durch
 - Mikrothromben
 - Primäre Endothelschädigung durch zirkulierende Zytokine
 - Reaktive O_2 -Verbindungen, generiert durch neutrophile Granulozyten und während der Reperfusion
 - Komplementaktivierung
- Verminderte Erythrozytendeformierbarkeit infolge durch reaktive O_2 -Verbindungen hervorgerufener Membranschäden

von Acetylcholin kann diese Veränderungen wieder rückgängig machen (De Backer et al. 2002; Ince 2002).

6.2.3 Störung der Organperfusion

- Die Durchblutung der einzelnen Organe kann über einen weiten Blutdruckbereich organspezifisch konstant gehalten werden (**Übersicht 6.6**), für den Menschen wird diese Autoregulation für einen Bereich von 60–100 mmHg angegeben (Bond 1993).

■ **Tabelle 6.6.** Organspezifische Gefäßleitfähigkeit bei Normotonie und bei lokaler, durch Exsanguination oder durch Endotoxininfusion ausgelöster Hypotonie in Hunden. Die Angaben zur Autoregulation beziehen sich auf Messungen mit lokaler Blutdrucksenkung im entsprechenden Organgefäßbett; n. a. nicht angegeben. (Mod. nach Bond 1993)

Organperfusion	Herzzeitvolumen	Autoregulation (mmHg)	Gefäßleitfähigkeit (ml/mmHg/min)			
			Kontrolle (100 mmHg)	Hypotonie (60 mmHg) Lokal	Hämorrhagie	Endotoxin
Gehirn	3,6%	30–200	1,08(100%)	1,51(140%)	1,46(135%)	0,59(55%)
Herz	4,7%	40–100	1,41(100%)	2,05(145%)	1,99(141%)	2,12(150%)
Mesenterialkreislauf	25,1%	>60	7,53(100%)	9,26(123%)	4,52(60%)	15,01(199%)
Nieren	25,4%	>60	7,62(100%)	7,62(100%)	3,05(40%)	14,48(190%)
Skelettmuskel	28,2%	50–100	8,46(100%)	10,99(130%)	5,25(62%)	11,67(138%)
Haut	12,9%	n. a.	3,87(100%)	3,10(80%)	1,43(37%)	4,64(120%)
Gesamt	99,9%	n. a.	29,97(100%)	34,53(115%)	17,70(59%)	48,51(162%)

Außerhalb dieses Bereichs müssen extrinsische Adaptationsmechanismen zum Tragen kommen, soll es nicht durch ein Mismatch von Durchblutung und metabolischer Aktivität zum Organversagen und Schock kommen.

Hypovolämischer Schock und andere hypodynamische Schockformen

Bei Hypovolämie und anderen hypodynamischen Schockformen wird der Blutfluss in Gehirn und Herz autoregulatorisch aufrechterhalten, in allen anderen Organgefäßbetten ist er jedoch teilweise erheblich eingeschränkt, damit der systemische Blutdruck möglichst stabil gehalten werden kann (■ Tabelle 6.6). Für diese Vasokonstriktion sind v. a. ein erhöhter Sympathikotonus und die Freisetzung von Katecholaminen aus der Nenniere verantwortlich.

Diese adaptativen Mechanismen reichen aus, um bei gering bis mäßig eingeschränktem Herzzeitvolumen lebenswichtige Organe adäquat zu perfundieren; bei ausgeprägter Hypotonie kommt es jedoch zur Organischämie und zum Organversagen. Selbst nach Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse können die Störungen auf Mikrozyklationssebene über Tage persistieren, v. a. im Gehirn, in den Nieren, in der Leber und in anderen Splanchnikusorganen (Wang et al. 1990). Die irreversible Phase eines schweren hämorrhagischen Schocks ist aufgrund experimenteller Befunde durch die Vasodilatation präkapillärer Sphinkter charakterisiert.

Die Splanchnikusperfusion beim kritisch Kranken variiert sehr stark in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, kompensatorischen Mechanismen und therapeutischen Interventionen (Jakob u. Takala 2000): Im Falle einer systemischen Hypoperfusion oder Hypoxämie wird die Splanchnikusperfusion reduziert, wobei der Leberblutfluss auch unter diesen Bedingungen aufgrund intrinsischer Kontrollmechanismen relativ hoch gehalten wird (Jakob et al. 2002).

Sepsis und septischer Schock

➤ Bei Sepsis und septischem Schock finden sich bereits bei noch relativ adäquaten Blutdruckwerten Störungen der Organdurchblutung, die eine primäre Schädigung auf Mikrozyklationssebene nahe legen (Thiemermann 2000a).

Mit Ausnahme der Hirnstrombahn zeigen alle anderen Strombahngebiete (Splanchnikusbereiche, Niere, Skelettmuskel,

Haut) eine starke Abnahme des Gefäßwiderstandes (■ Tabelle 6.6).

Sie beruht auf einer sepsisinduzierten aktiven Vasodilatation und dem Verlust der extrinsischen Vasomotorenkontrolle (Bond 1993), wodurch die Durchblutung ausschließlich vom Herzzeitvolumen abhängig wird.

Eine Ausnahme von dieser Regel stellt die Hirndurchblutung dar, die in der Sepsis weiterhin die Fähigkeit zur Autoregulation beibehält: Bei Patienten mit Sepsis ist die Hirndurchblutung bereits vor der Ausbildung des Schockzustandes um ein Drittel reduziert, wobei diese Durchblutungsbeschränkung jedoch nicht als Ursache der septischen Enzephalopathie angesehen wird. Im Koronargefäßsystem fällt dagegen der Widerstand noch stärker ab als in den anderen Organen und demzufolge ist die Koronarperfusion bei Patienten mit septischem Schock sogar häufig erhöht (Dhainaut et al. 1993).

Die Splanchnikusperfusion ist bei Patienten mit schwerem SIRS, Sepsis und septischem Schock relativ erhöht, jedoch immer noch inadäquat im Verhältnis zum gesteigerten regionalen O₂-Verbrauch, so dass die O₂-Extraktionsrate hoch sein muss. Eine adäquate Flüssigkeitssubstitution sowie Katecholamine mit β-Adrenozeptor-stimulierender Wirkung steigern die Splanchnikusperfusion und das regionale O₂-Angebot, nicht jedoch den regionalen O₂-Verbrauch; Stickoxidhemmer dagegen wirken auf die Splanchnikusregion ungünstig (Jakob u. Takala 2000).

6.2.4 Sauerstoffmangel

Die Schädigung der Zellfunktion kommt durch ein komplexes Wechselspiel verschiedener auslösender Noxen und gehemmt/geschädigter Zellfunktionen zustande (■ Abb. 6.3). Die einzelnen Komponenten besitzen je nach Schockform unterschiedliche Relevanz.

➤ Zentrale Bedeutung bei der Zellschädigung haben der O₂-Mangel, Toxine und Mediatoren sowie reaktive O₂-Verbindungen. Letztere entfalten ihre schädliche Wirkung auch in der Reperfusionphase nach adäquater initialer Schockbehandlung.

Hypoxie führt zur Induktion des hypoxieinduzierten Faktors (HIF), der eine Reihe kompensatorischer Mechanismen auslöst.

Zu den geschädigten Zellfunktionen zählen: der Energiestoffwechsel, Zellmembranfunktionen, Zellkernprozesse einschließlich Genexpression und Apoptose, Zellmetabolismus und (im Falle der Herzmuskelzelle) die Beeinträchtigung intrinsischer Mechanismen. Letztere können, wie beim septischen Schock, das Schockgeschehen mit auslösen und im weiteren Verlauf auch perpetuieren. Die folgende Diskussion konzentriert sich auf die schockbedingte Schädigung der Herzmuskelzelle.

Energiestoffwechsel unter Hypoxie und Anoxie

Bei Hypoxie oder milder Ischämie akkumulieren ADP und $\text{NADH}+\text{H}^+$. Unter diesen Bedingungen scheint der erhöhte zelluläre ADP-Spiegel die treibende Kraft für die mitochondriale ATP-Produktion darzustellen. Bei schwerer Ischämie oder Koronarverschluss akkumulieren $\text{NADH}+\text{H}^+$ und FADH_2 und kommen damit als Regulatoren nicht mehr in Frage. Auch das angestiegene ADP bestimmt unter diesen Bedingungen nicht mehr die Geschwindigkeit der ATP-Produktion, weil nun der sehr niedrige O_2 -Partialdruck zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird. Da die mitochondrialen O_2 -Reserven nur sehr klein sind, stirbt der Kardiomyozyt nach Erreichen dieses Zustands rasch ab.

Bei Hypoxie und experimenteller Anoxie ist die Atmungskette gehemmt. Bei einer vollständigen Blockade der Atmungskette kann die ATP-Produktion nur noch via anaerobe Glykolyse erfolgen, in der Glukose über Pyruvat zu Laktat umgewandelt wird. Dabei können pro Molekül Glukose nur 2 Moleküle ATP gebildet werden, im Gegensatz zu den 38 Molekülen ATP, die bei voller oxidativer Verstoffwechslung pro Glukosemolekül anfallen.

Der Gehalt an energiereichen Phosphaten im Herzen lässt sich in vivo mit der NMR-Spektroskopie bestimmen. Dabei wurden bei gesunden Probanden für Kreatinphosphat $11\pm 2,7 \mu\text{mol/g}$ Feuchtgewicht und für ATP $6,9\pm 1,6 \mu\text{mol/g}$ Feuchtgewicht ermittelt; dies entspricht einem KP/ATP-Quotienten von ca. 2.

Bei Patienten mit KHK fand sich unter Ruhebedingungen ein im Vergleich zu Herzgesunden gering vermindertes myokardiales KP-ATP-Verhältnis von $1,45\pm 0,31$. Unter Belastung sank diese Größe bei den Koronarkranken auf $0,91\pm 0,24$ ab, während sie bei den Herzgesunden konstant blieb. Bei Patienten mit Kardiomyopathie liefern die entsprechenden Untersuchungen uneinheitliche Ergebnisse; ein Abfall des KP/ATP-Quotienten scheint hier mehr von der Schwere der Herzinsuffizienz als von der zugrunde liegenden Form der Kardiomyopathie abzuhängen.

Ischämiebedingte Zellfunktionsschädigung

Schock. Die systemische und regionale Minderperfusion spielt als Verursacher der ischämisch bedingten Zellschädigung bei den meisten Schockformen eine prägende Rolle. Sind die neurohumoralen Adaptationsmechanismen (■ Abb. 6.9) nicht mehr in der Lage, die schockinduzierte Organischämie und Hypoxie zu kompensieren, so sind die Hemmung des aeroben Zellstoffwechsels, die Abhängigkeit der Energieproduktion von der allein nicht ausreichenden anaeroben Glykolyse, die daraus resultierende zelluläre Energieverarmung mit Laktatanstieg und Azidose die Folge.

Diese schwerwiegende ischämisch bedingte Zellschädigung ist jedoch keine simple Hypoxiefolge auf die mitochon-

driale ATP-Produktion allein: Die Mitochondrien zeigen auch noch bei sehr niedrigem O_2 -Partialdruck (Michaelis-Konstante $< 1 \mu\text{M}$) eine adäquate ATP-Produktion. Demzufolge garantiert diese hohe O_2 -Affinität auch eine regelrechte Funktion der Atmungskette, selbst in der Hypoxie, sieht man von Extrembedingungen einmal ab.

Der so gestörte Substrat- und Energiestoffwechsel verursacht zahlreiche Zellschäden, die sich als Destruktion von Mitochondrien, als Beeinträchtigung der strukturellen und funktionellen Zellmembranintegrität, in Form zytotoxischer Effekte und schließlich als Zelltod manifestieren. Leber und Niere scheinen auf einen Abfall des Zell-ATP besonders empfindlich zu reagieren.

Sepsis und septischer Schock. Die Bedeutung eines Energiemangels in der Sepsis ist noch nicht eindeutig geklärt. Zumindest lässt sich nachweisen, dass der ATP-Gehalt im Skelettmuskel bei Nichtüberlebenden stärker vermindert ist als bei Überlebenden (Brealey et al. 2002). Zytokine (Zell et al. 1997), exzessive Produktion von Stickoxid und reduzierte zelluläre Glutathionreserven (Brealey et al. 2002) scheinen ursächlich für die der verminderten Energieproduktion in der Sepsis zugrunde liegenden Hemmung der Atmungskette zu sein, wie für den Skelettmuskel (Brealey et al. 2002) und den Herzmuskel (Gellerich et al. 1999) gezeigt.

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse darf allerdings nicht vergessen werden, dass nicht nur Ischämie und Hypoxie zur Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion und ATP-Produktion führen können, sondern auch Mediatoren, insbesondere Zytokine (■ Übersicht 6.3; ■ Tabelle 6.7; Zell et al. 1997).

Der erhöhte Blutlaktatspiegel bei Patienten in Schock und Sepsis wird häufig ausschließlich als Ausdruck einer lokalen Hypoxie und Ischämie angesehen. Bei vergleichbarer Einschränkung des O_2 -Metabolismus (O_2 -Transport, O_2 -Verbrauch, Skelettmuskel- pO_2) finden sich im Tierexperiment jedoch bei septischem Schock höhere arterielle Laktatspiegel als bei kardial-obstruktivem Schock. Dies lässt vermuten, dass die Laktatproduktion in der Sepsis nicht nur Folge der eingeschränkten O_2 -Versorgung ist, sondern auch andere Ursachen haben kann (De Backer 2003).

6.2.5 Toxine

Endotoxin

- Von den zahlreichen Toxinen menschenpathogener Bakterien kommen in der Sepsis und im septischen Schock dem Endotoxin gramnegativer Keime sowie den Superantigenen und den Porenbildnern grampositiver Erreger die größte Bedeutung zu.

Endotoxin ist ein in der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien lokalisiertes Lipopolysaccharid (LPS).

Endotoxin gelangt entweder durch Zerfall von Bakterien im Intravasalraum (auch nach Gabe von Antibiotika in unterschiedlichem Ausmaß) oder durch Translokation von Bakterien und Endotoxin aus dem primären Infektionsherd oder aus dem Darm in die Blutbahn. Es kann quantitativ im peripheren Blut nachgewiesen werden, sobald die Clearancekapazität des retikuloendothelialen Systems für Endotoxin erschöpft ist (»spillover«). Bei Patienten mit gramnegativem septischem Schock finden sich Endotoxinplasmaspiegel in der Größen-

■ **Tabelle 6.7.** Zytokine u. a. Mediatoren bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herzkrankung	Zytokine/Mediatoren	Wirkungen
Schock, septische Kardiomyopathie	► Abschn. 6.2.8	
Myokarditis	IL-1 α , - β , IL-6, TNF- α TNF- α , IL-1, IL-6 IFN- γ Anti-TNF- α -AK	Erhöhte Plasma-/Serumspiegel bei einigen Patienten Pathogenetische Bedeutung bei der experimentellen Myokarditis Protektiv bei Autoimmunmyokarditis Besserung der Autoimmunmyokarditis
Dilatative Kardiomyopathie	iNOS $\uparrow\uparrow$ /cNOS $\downarrow\downarrow$	Verminderte β -adrenerge Responsivität
Hypertrophische Kardiomyopathie	G-CSF \uparrow , TNF- α \uparrow	Pathogenetische Bedeutung der erhöhten Plasma-/Serumspiegel?
Akuter Herzinfarkt, instabile Angina	TNF- α sTNFRI, IL-1ra, IL-6	Plasma-/Serumspiegel \uparrow , bes. bei ausgedehnten Infarkten Plasma-/Serumspiegel \uparrow
Nach Operationen mit Herz-Lungen-Maschine	TNF- α , IL-6, IL-8	Erhöhte Plasmaspiegel nach hypothermem CPB können zur postoperativen Myokardischämie und zu segmentalen Kontraktionsstörungen beitragen
Ischämiebedingte Arrhythmien	Endotoxin	Präkonditionierung induzierter Arrhythmien, evtl. über Induktion der iNOS
Myokardischämie, Ischämie-/Reperfusionsschädigung	Adhäsionsmoleküle TNF- α NO	Expression triggert Leukozyten-Endothel-Interaktion Zumindest teilweise für Reperfusionsschädigung verantwortlich Reduzierte Freisetzung oder Aktivität bei Koronararterien
Schwere Herzinsuffizienz	TNF- α , IL-6 TNF- α NO	Serumspiegel \uparrow bei einigen Patienten Erhöhte Serumspiegel korrelieren mit kardialer Kachexie Gefäßfreisetzung von NO: basale Freisetzung: erhalten oder sogar verstärkt; ACh-stimuliert: vermindert
Kardiogener Schock	IL-6 NO	Serumspiegel $\uparrow\uparrow$ vergleichbar wie bei septischem Schock Hemmung der NO-Synthese verbessert Patientenprognose ^a
Essenzielle Hypertonie	G-CSF, GM-CSF ROS NO	Plasmaspiegel gering erhöht bei wenigen Patienten? Gesteigerte Produktion in zirkulierenden neutrophilen Granulozyten Verminderte Produktion in zirkulierenden neutrophilen Granulozyten
Transplantatabstoßung	TNF- α IL-2	Plasmaspiegel \uparrow , Expression von TNF- α -positiven Entzündungszellen Plasmaspiegel \uparrow , Expression von CD4-IL-2-positiven Zellen
Kawasaki-Syndrom	TNF- α TNF- α , IL-1, IFN- γ	Serumspiegel in akuter und subakuter Phase signifikant höher als in Abheilung Mögliche Rolle bei der Entstehung der Gefäßschädigung; Induktion zirkulierender, zytotoxischer Antikörper gegen Endothelzellantigene

IL Interleukin; TNF- α Tumornekrosefaktor; IFN- γ Interferon γ ; Anti-TNF α -AK Antikörper; iNOS induzierbare Stickoxidsynthase; cNOS konstitutive Stickoxidsynthase; G-CSF Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF Granulozyten-/Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor; sTNFRI löslicher TNF-Rezeptor I; IL-1ra Interleukin-1-Rezeptorantagonist; NO Stickoxid; ROS reaktive O₂-Verbindungen; CPB kardiopulmonaler Bypass; ACh Azetylcholin; \uparrow erhöht; \downarrow vermindert

^a Cotter et al. 2003c

ordnung von 10–200 pg/ml. Dennoch ist der quantitative Nachweis von Endotoxin z. Z. noch mehr von wissenschaftlichem als von praktisch-klinischem Interesse (Cohen 2000).

Zum Zeitpunkt einer systemischen Endotoxinämie haben die Endotoxine verschiedene Reaktionen in Gang gesetzt, nämlich die pyrogene Reaktion, die Stimulation der humora-

len Immunantwort, die Aktivierung des Gerinnungs-, Komplement- und Kallikrein-Kinin-Systems sowie verschiedene Freisetzungsreaktionen im Gewebe (biogene Amine, Proteasen und Peptide, Eikosanoide), z. T. vermittelt durch die Zytokine, Tumornekrosefaktor α (TNF- α und die Interleukine 1, 6 und 8 (IL-1, -6, -8; ■ Abb. 6.6).

■ Übersicht 6.3. Sepsis- und schockrelevante Substanzen/Faktoren mit kardiodepressiven Wirkungen

- Mikrobielle Toxine
 - Endotoxin
 - Pseudomonas-Exotoxin A
 - Streptolysin O
 - Staphylokokken- α -Toxin
 - Toxinschocksyndromtoxin 1
 - Clostridium-perfringens- α -Toxin
 - Fusarium-T-2-Toxin
- Katecholamine (Exzess)
- Zytokine
 - Tumornekrosefaktor α (TNF- α)
 - Interleukin 1 (IL-1)
 - Interleukin 2 (IL-2)
 - Interleukin 6 (IL-6)
 - Interleukin 8 (IL-8)
 - Interferon γ (IFN- γ)
- Andere Mediatoren:
 - Stickoxid (NO)
 - Reaktive O₂-Verbindungen (einschließlich Peroxinitrit)
 - Plättchenaktivierender Faktor (PAF)
 - Eikosanoide (Thromboxane, Prostaglandine, Leukotriene)
 - Komplementfaktoren
 - Endorphine
 - Renin/Angiotensin
- Toxin-/mediatoraktivierte Blutzellen
 - Neutrophile Granulozyten
 - Eosinophile Granulozyten
 - T-Lymphozyten
 - Thrombozyten
- Gestörte Myokardfunktion durch
 - Energieverarmung
 - Hypoxie, Ischämie, Reperfusion
- Kardiodepressive Faktoren mit noch nicht geklärter Struktur (Übersicht in Hallström et al. 1993)
 - »Myocardial depressant factor(s)« (MDF)
 - »Pancreatic cardiodepressant factor« (MDF)
 - »Early lipid-soluble cardiodepressant factor« (ECDF)
 - »Myocardial depressant substance« (MDS)
 - »Cardiodepressant factor(s)« (CDF)
- »Low molecular weight peptide in cardiogenic shock«

Diese Wirkungen entfaltet das Endotoxinmolekül durch eine rezeptorvermittelte Bindung an Zielzellen mit Auslösung zellspezifischer Proteinexpressionen. Diese Bindung an die Zielzelle erfolgt über den Toll-like-Rezeptor 4 (Read u. Wyllie 2001), mit Unterstützung weiterer Moleküle wie zirkulierendes Lipoproteinbindungsproteinmoleküls (LBP), des – je nach Zellart – membrangebundenen oder zirkulierenden CD14-Moleküls, des Adapterproteins MD2 und eines Kaliumkanal-moleküls.

Die Folge der Endotoxinrezeptorbindung ist im Falle der Monozyten/Makrophagen eine Zytokininduktion und -frei-

setzung; bei den Endothelzellen führt dies zur Expression von Adhäsionsmolekülen, was wiederum Voraussetzung für die Anlagerung von Blutzellen an das Endothel ist.

Endotoxin ist zweifellos ganz entscheidend für die schlechte Prognose bei gramnegativem Schock mitverantwortlich. Darüber sollte jedoch nicht vergessen werden, dass es in niedrigen Konzentrationen über eine nur moderate Mediatorfreisetzung bei der Infektabwehr durchaus günstig wirken kann (mäßiges Fieber, Steigerung der Immunabwehr, Abtötung der Keime). Die durch Endotoxin induzierte Hypotension scheint mit der Zeit eine Abschwächung zu erfahren (Mailman et al. 1999).

Auch bei der Entstehung und Perpetuierung der Herzinsuffizienz scheint Endotoxin eine Rolle zu spielen (Rauchhaus u. Müller-Werden 2001). Aus kardiologischer Sicht bietet das Endotoxin aber auch Überraschungen: neben der deletären direkten und indirekten kardiodepressiven Wirkung (► Abschn. 6.2.8) lassen sich auch protektive Effekte auf das Herz nachweisen (McDonough et al. 1995; Song et al. 1994; Yao et al. 1993).

Superantigene, porenbildende und weitere Toxine

- Grampositive Erreger verursachen mindestens ebenso viele Sepsiserkrankungen wie gramnegative Keime.

Da grampositive Bakterien keine Lipopolysaccharide synthetisieren und in ihre Zellwand integrieren, scheidet Endotoxin als Induktor einer grampositiven Sepsis aus. Hierfür kommen einerseits Peptidoglykane (■ Abb. 6.6), die wie Endotoxin an CD14 binden können, und die Lipoteichonsäuren der Zellmembran in Frage und andererseits Toxine, die entweder als Superantigene, als Porenbildner oder als ADP-ribosylierende Toxine ihre zytotoxische Wirkung entfalten.

Peptidoglykane und Lipoteichonsäuren wirken pyrogen, aktivieren Komplement und B-Lymphozyten. Dabei werden die Makrophagen aktiviert und sezernieren Zytokine, teils in größeren Mengen als nach Endotoxinstimulation.

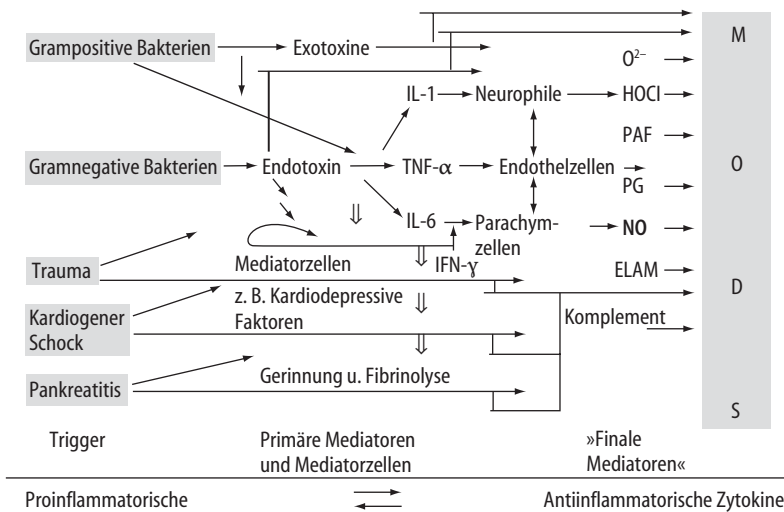
Superantigene

Definition

Toxine mit Superantigeneigenschaften, wie z. B. das Toxinschocksyndromtoxin 1 bestimmter Staphylokokken, besitzen wie konventionelle Antigene die Fähigkeit, T-Lymphozyten zu aktivieren. Unter Umgehung bestimmter Kontrollmechanismen stimulieren sie jedoch nicht nur 0,01% der Zellen, wie konventionelle Antigene, sondern 2–10–25% aller T-Lymphozyten gleichzeitig.

Die Folge ist eine Überaktivierung der T-Zellen mit massiver Zytokinfreisetzung, insbesondere TNF- α , und evtl. letalem Schockverlauf. Die Bedeutung der Superantigene bei der Pathogenese der Sepsis kann gegenwärtig noch nicht ausreichend abgeschätzt werden (Visvanathan u. Zabriskie 2000).

Endotoxin und Toxine grampositiver Keime können sich in ihrer Wirkung verstärken und über die Toll-like-Rezeptoren miteinander kommunizieren (Li et al. 2003): Bei gleichzeitigem Vorhandensein beider Toxinklassen reicht die Kombination bereits sehr geringer Toxinmengen zur Schockauslösung bei Tieren aus. Da es auch bei grampositiver Sepsis und bei nichtinfektiösen Schockformen infolge einer bakteriellen



■ **Abb. 6.6.** Toxin- und Mediatornetzwerke bei Sepsis und SIRS. *TNF-α* Tumornekrosefaktor α ; *IL-1* Interleukin 1; *IL-6* Interleukin 6; *IFN- γ* Interferon γ ; *Neutrophile* neutrophile Granulozyten; *O₂⁻* Superoxidation; *HOCl* hypochlorige Säure; *PAF* plättchenaktivierender Faktor; *PG* Prostaglandine; *NO* Stickoxid; *ELAM* Adhäsionsmolekül ELAM; *MODS* Multiorgan dysfunktionssyndrom; *SIRS* Systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Translokation im Darm zur Endotoxinämie kommen kann, besitzt diese Toxininteraktion möglicherweise auch eine klinische Bedeutung.

Porenbildende Toxine (»Porenbildner«)

Definition

Porenbildende Toxine (»Porenbildner«) sind von Bakterien sezernierte Proteintoxine, die an Zellmembrankomponenten (vorwiegend Lipide) binden und auf diese Weise die Zellmembran mit Ausbildung 1–30 nm großer Löcher schädigen.

Prototypen dieser Toxinklassen sind das α -Toxin des *Staphylococcus aureus*, das Streptolysin-O des *Staphylococcus pyogenes* A und das E.-coli-Hämolyysin, neben mindestens 14 anderen Toxinen grampositiver und mindestens 11 gramnegativer Bakterien. Ihre klinische Relevanz, v. a. bei grampositiven Infektionen, wird z. Z. wahrscheinlich noch unterschätzt. Insbesondere die prokoagulatorische Wirkung auf das Gerinnungssystem und die Endothelzellschädigung mit der Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie scheinen wesentliche Komponenten der Schockauslösung durch die Porenbildner zu sein.

Pseudomonas Exotoxin A, Peptidoglykan und weitere Toxine

Das *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A ist ein ADP-ribosylierendes Toxin, das hochselektiv den ribosomalen Elongationsfaktor 2 der Proteinsynthese ADP-ribosyliert und damit inaktiviert. Das Toxin stellt einen wesentlichen Virulenzfaktor der *Pseudomonas*sepsis dar. An Kardiomyozyten führt Exotoxin A über eine partielle Proteinsynthesehemmung zu einer Störung der Neusynthese von β -Adrenozeptoren und damit zur Kontraktilitätsabschwächung auf Katecholamine (Müller-Werdan et al. 1997).

Das Peptidoglykan ist Hauptbestandteil der Zellwand grampositiver Bakterien. Es wird ebenso wie Endotoxin von CD14- und Toll-like Rezeptoren gebunden; die Bindung an letztere bewirkt eine Zellaktivierung.

Weitere bakterielle Toxine wie die Lipoteichonsäure, Lipoarabinomannan von Mykobakterien oder Nannuronan führen

ebenfalls über einen CD14- und Toll-like Rezeptor-abhängigen Weg zur Aktivierung von Leukozyten.

Immunstimulatorische DNA

Bestimmte bakterielle DNS-Sequenzen sind in der Lage, antigenpräsentierende Zellen (Monozyten) zu aktivieren. Diese DNS-Abschnitte sind reich an nichtmethylierten CpG-Motiven. Oligodeoxynukleotide mit CpG-Motiven werden von Toll-like-Rezeptoren 9 erkannt; diese DNS-Abschnitte werden in die Zellen aufgenommen und führen nach einer Azidifizierung in den Endosomen zu einer Aktivierung sowohl von mitogen aktivierten Proteinkinasen als auch dem Transkriptionsfaktor NF- κ B.

6.2.6 Mediatoren

Das Verständnis um die Bedeutung von Toxinen und Mediatoren im Schockgeschehen fußte zunächst auf Erkenntnissen, die bei der Aufklärung der Pathogenese des septischen Schocks gewonnen wurden (■ Abb. 6.6). Heutzutage kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die **Mediatorkaskade** die gemeinsame Endstrecke nicht nur des septischen Schocks darstellt (■ Abb. 6.6), sondern dass auch ein hypovolämischer, traumatischer, anaphylaktischer und sogar der kardiogene Schock Komponenten dieser Kaskade als auslösende oder unterhaltende Ursachen beinhalten.

Dieses Konzept spiegelt sich auch in der aktuellen Terminologie von Sepsis und SIRS (»systemic inflammatory response syndrome«, ■ Tabelle 6.3) wider: Ausgehend von infektiösen oder nichtinfektiösen Stimuli (■ Abb. 6.6) kommt es zur Aktivierung von Mediatorzellen, die primäre Mediatoren wie den Tumornekrosefaktor α freisetzen. Diese primären Mediatoren beeinflussen weitere Zielzellen, die einerseits geschädigt werden können, andererseits (wie z. B. die neutrophilen Granulozyten) finale Mediatoren auf diesen Stimulus (wie z. B. reaktive O₂-Verbindungen oder Stickoxid) freisetzen. Die Mediatorfreisetzung soll zwar eigentlich zur Bekämpfung der Bakterien, zur Neutralisierung von Bakterientoxinen und zur Schadensbegrenzung nichtinfektiöser Insulte dienen, die aggressiven Verbindungen schädigen dabei jedoch auch das Herz-Kreislauf-System und weitere vitale Or-

gane: eine Verschlimmerung der Schocksymptomatik und die Ausbildung eines Multiorganfunktionsyndroms (MODS) sind die Folgen.

Zytokine

- Zytokine, insbesondere TNF- α und IL-1, stehen am Anfang des Mediatornetzwerks von Schock und Sepsis.

Bakterielle Toxine, aber auch SIRS-Stimuli, können Monozyten und Makrophagen zur Bildung und Freisetzung insbesondere von TNF- α aktivieren (■ Abb. 6.6; Loppnow 2001). Als Resultat der direkten und indirekten Zytokinwirkungen stehen beim septischen Schock die häufig irreversible Herz-Kreislauf-Schädigung und das MODS.

Die Bedeutung der Zytokine beschränkt sich jedoch nicht nur auf den septischen Schock: auch beim hämorrhagischen Schock finden sich erhöhte TNF-Serumspiegel; beim kardiogenen Schock sind die Interleukin-6-Spiegel vergleichbar hoch wie beim septischen Schock (Prondzinsky et al. 2004), und das akute Lungenversagen bei hypovolämischem und traumatischem Schock lässt sich durch den Einsatz von Anti-TNF- α -Antikörpern bessern. Erhöhte Zytokinserum- und -plasmaspiegel finden sich darüber hinaus auch bei zahlreichen infektiösen und nichtinfektiösen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (■ Tabelle 6.7). Derzeit muss allerdings noch häufig die Frage offenbleiben, ob Zytokine dabei kausale Bedeutung haben, ein sekundäres Phänomen von Krankheitswert oder nur ein unwichtiges Epiphänomen darstellen (ausführliche Diskussion in Müller-Werdan et al. 1996; Rauchhaus u. Müller-Werdan 2001).

Das Verstehen der Zytokinwirkmechanismen (Loppnow 2001; Rauchhaus u. Müller-Werdan 2001) – gezeigt am Beispiel des TNF- α – bietet die Möglichkeit einer – bisher leider weder beim septischen Schock noch bei Herzinsuffizienz erfolgreichen – kausalen Therapie, z. B. mit Anti-TNF- α -Antikörpern. An der Zielzelle bindet TNF- α (als Trimer) an einen der beiden TNF-Rezeptoren (TNFR₁ mit einem MG von 55.000; TNFR₂ mit einem MG von 75.000) und löst damit verschiedene zelluläre Signale aus (► Abschn. 6.2.8). Unterschiedliche Stimuli (Fieber, Endotoxin, TNF- α selbst und andere Zytokine) können zur proteolytischen Spaltung der TNF-Rezeptoren und ihrer Freisetzung als lösliche TNF-Rezeptoren ins Plasma führen. Deren Bedeutung ist jedoch bisher noch unklar: In niedrigen Konzentrationen scheinen sie ein Reservoir für das gebundene TNF- α darzustellen, in höheren Konzentrationen das TNF- α und damit seine zytotoxische Wirkung zu neutralisieren.

Zytokine sind nicht nur schädlich; es ist vielmehr die massiv gesteigerte Produktion und damit die Dysbalance von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF, IL-1, IL-2, IL-8, IFN und dem plättchenaktivierenden Faktor (PAF) mit den antiinflammatorischen Substanzen und Mechanismen (IL-10, Interleukin-1-Rezeptorantagonist, lösliche TNF-Rezeptoren, Glukokortikoide und auch Fieber), die letztlich bei Schock und Sepsis die ungünstige Prognose determiniert. So zeigt eine hohe Interleukin-6/Interleukin-10-Relation bei kritisch Kranken eine ungünstige Prognose an (Taniguchi et al. 1999).

- Die Tatsache, dass niedrige Zytokinkonzentrationen (z. B. TNF- α) bei Sepsis durchaus zur Abwehrreaktion in protektiver Weise beitragen können, belastet das kausale Therapiekonzept der Unterbrechung dieser Zytokin-/Mediatorkaskade.

Zytokine und Gerinnung. Bei schwerer Sepsis und bei septischem Schock kommt es regelhaft auf Endothelzellebene zu Störungen der Gerinnung und Fibrinolyse im Sinne einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC, Verbrauchskoagulopathie), allerdings individuell in jeweils sehr unterschiedlichem Ausmaß: Gerinnungsvorgänge sind gesteigert, Fibrinolyseaktivitäten vermindert, und das Verarmen an Gerinnungsfaktoren wie des aktivierten Protein C trägt zur Proinflammation bei (Dempfle 2003).

Zytokin-Genpolymorphismen. Die Prognose eines Schockpatienten hängt wahrscheinlich nicht nur von seinem Phänotyp, sondern auch von seinem Genotyp ab, wie bisher v. a. für Patienten mit Sepsis und septischem Schock gezeigt worden ist.

Männliche Sepsispatienten, die homozygot sind für das Allel TNFB₂ des TNF-Polymorphismus (NcoI-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus), produzieren höhere TNF-Plasmaspiegel und haben eine ungünstigere Prognose als die Sepsispatienten mit dem Genotyp TNFB₁/B₁ bzw. TNFB₁/B₂. Verknüpft mit dem TNF-Polymorphismus und ohne eigenständige prognostische Aussagekraft sind Polymorphismen der Hitzeschockproteine HSP70-HOM C/T und HSP70-2 G/A bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Während sich für die Genotypverteilung des Interleukin 1 β keine Unterschiede zwischen Sepsispatienten und Gesunden zeigen, findet sich das Allel A₂ des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra) bei Patienten mit schwerer Sepsis häufiger als bei Gesunden. Dies könnte auf eine erhöhte Sepsisempfindlichkeit bei dieser Allelkonstellation hinweisen.

Nicht nur Genpolymorphismen proinflammatorischer Zytokine, sondern auch die antiinflammatorischer scheinen Relevanz zu besitzen: Sepsispatienten mit spezifischen Interleukin-10-Genpolymorphismen sezernieren geringere Mengen dieses antiinflammatorischen Zytokins und haben eine erhöhte Sterblichkeit (Lowe et al. 2003).

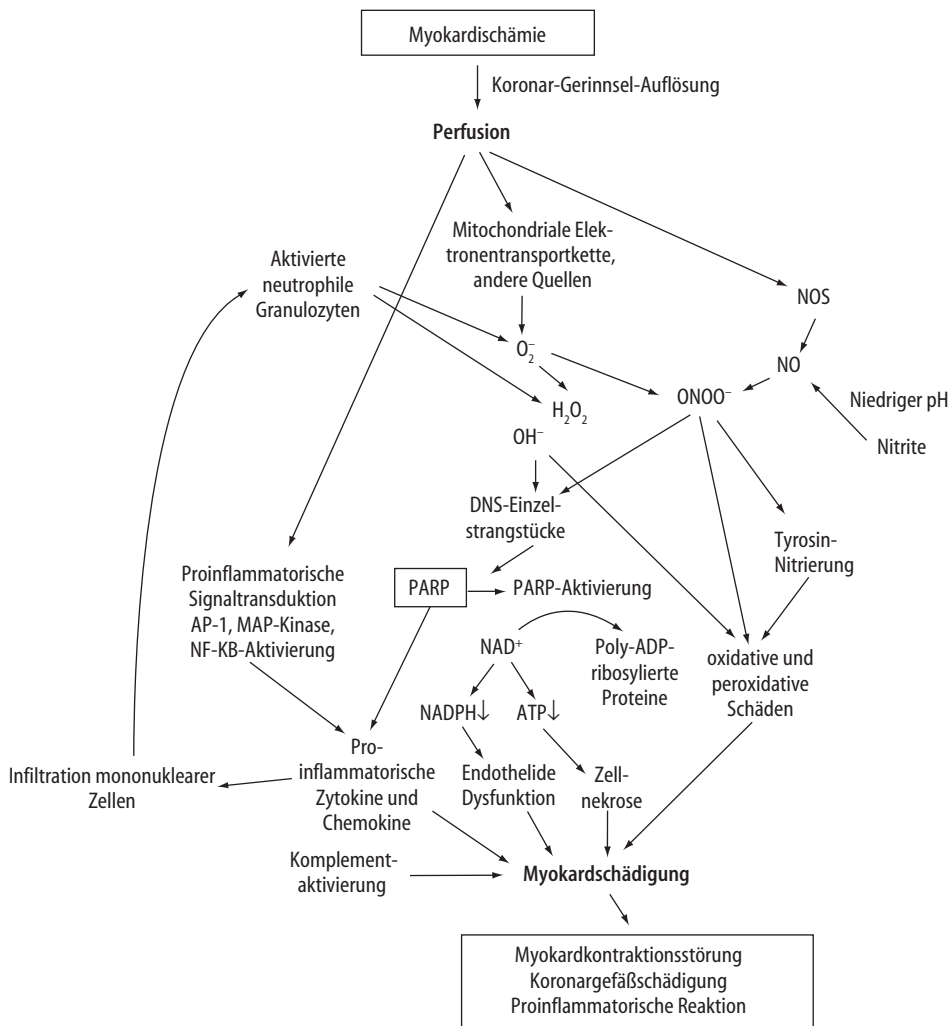
Reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS)

- Reaktive O₂-Verbindungen stellen im Schockgeschehen eine wichtige Gruppe terminaler Mediatoren dar (de Vega et al. 2002; Motoyama et al. 2003).

Dabei handelt es sich um Moleküle mit einem ungepaarten Elektron in der äußeren Hülle. Ursprungsort von freien Radikalen sind zum einen aktivierten Mediatorzellen, wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Endothelzellen, sowie andererseits (in der Reperfusionphase der Schockbehandlung) das Hypoxanthin als Abbauprodukt des ATP. Das Superoxidion (O₂⁻), das Hydroxylradikal (OH \cdot), das Wasserstoffperoxidmolekül (H₂O₂), die hypochlorige Säure (HOCl) neutrophiler Granulozyten und das Peroxinitritradikal (ONOO⁻) sind dabei die wichtigsten Verbindungen (■ Abb. 6.7).

Peroxinitrit – gebildet aus dem Stickoxid- und dem Superoxidradikal – ist ein potentes und hochreaktives Oxidans mit ausgeprägter zytotoxischer Wirkung, das besonders zur Endothelschädigung führen kann, die Thrombozytenaggregation steigert und die Ansprechbarkeit der Koronargefäße auf Vasodilatoren vermindert (Lamy et al. 2001).

Treten die so entstandenen Sauerstoffradikale bzw. reaktiven Verbindungen in Kontakt mit einer Zielzelle, so können sie auf verschiedene zelluläre Strukturen wirken: auf die Zellmembran, das Zytosol, den Zellkern und die Mitochondrien.



■ **Abb. 6.7.** Ischämie-/Reperfusionsschaden durch reaktive Sauerstoffverbindungen am Beispiel der Myokardischämie/-reperfusion. Die Verminderung des Sauerstoffangebotes im Rahmen der Ischämie beeinflusst die Mitochondrienfunktion und führt zur Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen. Aus O_2^- und NO^* entsteht $ONOO^-$. $ONOO^-$ und OH^- führen zu DNS-Einzelstrangbrüchen, was wiederum zur Aktivierung der PARP führt. Die PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Aktivierung führt zur Bildung von Poly-ADP-Ribose, was zur Reparatur der DNS-Schäden benötigt wird. Die PARP verbraucht aber dazu große Mengen von ATP und NAD^+ und führt damit rasch zur ATP- und NAD^+ -Verarmung der Zelle. Die zelluläre Energieverarmung hält die Mitochondrien in reduziertem Zustand, was zu deren anhaltender Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen auch in der Reperusionsphase führt. Die Zellverarmung an NAD^+ und ATP hat eine Zelldysfunktion zur Folge. Die $NADPH$ -Depletion reduziert die endotheliale NO-Produktion. Die zelluläre Dysfunktion wird weiter verstärkt durch die PARP-ausgelöste Genexpression pro-

inflammatorischer Mediatoren via PARS-Aktivierung von AP-1, NF- κ B und MAP-Kinasen. Die durch reaktive Sauerstoffverbindungen induzierte Expression von proinflammatorischen Mediatoren und von Adhäsionsmolekülen führt in Verbindung mit der endothelialen Dysfunktion zur Einwanderung von neutrophilen Granulozyten und deren Aktivierung. Letzteres schließt den »Teufelskreis« durch ein positives Feedback auf die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen, PARS-Aktivierung und Zellschädigung. AP-1 Activator Protein-1 (Transkriptionsfaktor); ATP Adenosintriphosphat; DNS Desoxyribonukleinsäure; H_2O_2 Wasserstoffperoxid; NOS Stickoxidsynthase; O_2^- Superoxidanion; OH^* Hydroxylradikal; $ONOO^-$ Peroxynitritanion; PARS Poly(ADP-Ribose)-Synthetase. (Mod. nach Szabó u. Liaudet 2002)

en. Schließlich wird durch diesen oxidativen Stress eine Reihe von Genen aktiviert (»stress-response genes«), die zur Bildung von Antioxidanzien, O_2^- -radikalabbauenden Enzymen, Zytokinen und Transkriptionsfaktoren führen. Sie dienen einerseits der Reparatur von Zellschäden durch die Sauerstoffradikale und führen, falls dies nicht möglich ist, zum gerichteten Zelltod, der Apoptose. Ein Beispiel des Schädigungsmusters reaktiver Sauerstoffverbindungen bei Ischämie und Reperfusion im Herzen gibt ■ **Abb. 6.7.**

Stickstoffmonoxid (NO)

Das zunächst als »endothelial-derived relaxing factor« klassifizierte Stickoxid (NO) wird enzymatisch aus Arginin gebildet. 3 Isoenzymformen der NO-Synthase sind dazu in der Lage: 2 konstitutive Formen (cNOS), die zur Aktivierung die Bindung von Calmodulin an das Enzym nach einer Anhebung des Zell- Ca^{2+} benötigen, und eine induzierbare, Ca^{2+} -unabhängige Form, die permanent Calmodulin gebunden hat (iNOS; Holtz 2000; Thiemermann 2000b).

Die cNOS-Isoformen sind ständig vorhanden. Sie können sofort aktiviert werden und produzieren geringe Mengen an NO, das dann zahlreiche physiologische Funktionen erfüllt. Die cNOS-Isoenzyme können weiterhin in die neuronale Form (nNOS oder NOS I, lokalisiert im Zytosol von zentralen und peripheren Neuronen) und in die endotheliale Form (eNOS oder NOS III, überwiegend membrangebunden) eingeteilt werden. Die eNOS-Isoform besitzt sowohl parakrine als auch autokrine Aktivität; sie wird überwiegend durch den Scherstress der Gefäße aktiviert, das gebildete NO diffundiert in die glatten Gefäßmuskelzellen und führt zur Erschlaffung. Die eNOS ist nötig, um die Gefäße in einem partiell relaxierten Zustand zu halten, der durch Noradrenalin und Endothelin antagonisiert wird. Sie reguliert damit den Gefäßtonus, die Organperfusion und den Blutdruck. Weiterhin hemmt das von der eNOS produzierte NO die Adhäsion von Thrombozyten und Neutrophilen an Endothelzellen und möglicherweise auch die Proliferation von Gefäßmuskelzellen.

Die induzierbare Form der Stickoxidsynthese (iNOS oder NOS II) wurde zuerst in Makrophagen gefunden, sie kommt jedoch in vielen Zelltypen vor. Ihre Induktion durch zahlreiche Triggersubstanzen (■ Tabelle 6.8) dauert einige Stunden, das Enzymmolekül ist relativ langlebig (Halbwertszeit mehrere Stunden), und es kann durch die iNOS-Aktivität in kurzer Zeit lokal sehr viel Stickoxid gebildet werden. Demzufolge besteht die Möglichkeit, dass das zur Verfügung stehende Enzymsubstrat Arginin die Produktion von Stickoxid durch iNOS limitiert, was im Falle der wesentlich geringeren NO-Produktionsraten durch die cNOS-Aktivität nicht der Fall ist. Reaktive Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen (RNOS) – insbesondere das aus dem Stickoxid- und dem Superoxidradikal entstehende Peroxinitritradikal – wirken, überschießend produziert, im Zellstoffwechsel hochtoxisch (► Abschn. 6.2.6; Lamy et al. 2001).

Ein dritter, für das Schockgeschehen möglicherweise sehr bedeutungsvoller Bildungsweg ist die nichtenzymatische Reduktion von Nitrit zu NO in minderdurchblutetem Gewebe. Im ischämischen, azidotischen Myokard findet sich Nitrit in mikromolaren Konzentrationen. Mittels Elektronenspinresonanzspektren ließ sich nachweisen, dass in diesem hochreduktiven Stoffwechsellmilieu Nitrit in großen Mengen nichtenzymatisch zu Stickoxid reduziert wird (Zweier et al. 1995).

Das entstandene Stickoxid kann entweder am Ort der Bildung reagieren (autokrine Wirkung) oder in benachbarte Zellen diffundieren (parakrine Wirkung).

- Ein Großteil der Stickoxidwirkungen (Vasodilatation, Kardiodepression) beruht auf der Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase durch Stickoxid, mit Bildung des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP), des Gegenspielers des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP).

Bildung und Wirkung des Stickoxids können auf verschiedenen Stufen blockiert werden: Die Induktion der iNOS kann durch Glukokortikoide unterdrückt werden; die Stickoxidsynthesen lassen sich durch Argininanaloga wie L-NMMA (NG-Monomethyl-L-Arginin; Thiernemann 2000b) hemmen, und die Aktivität der Guanylatzyklase kann durch Methylenblau blockiert werden.

In der Schockauslösung und der Schocktherapie ist Stickoxid ein entscheidender Mediator (■ Tabelle 6.8; Thiernemann 2000a). Die Hemmung der zellulären O₂-Verwertungs-

störung in den Organen durch NO-Inhibition einer Reihe mitochondrialer Enzyme (Aconitase, NADH-Ubichinon-Reduktase, Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase; Brealey et al. 2002; Thiernemann 2000a) könnte dabei eine Ursache für die erhöht gefundenen O₂-Partialdrücke im Skelettmuskel von Sepsispatienten sein (■ Tabelle 6.5).

Weitere Hormone und Mediatoren

Natriuretische Peptide wie das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das B-Typ-natriuretische Peptid (»brain natriuretic peptide«, BNP) sind Indikatoren einer mit einer ungünstigen Prognose gekoppelten Herzfunktionseinschränkung. Darüber hinaus können Zytokine der Interleukin(IL)-6-Familie die Sekretion von ANP und BNP induzieren.

Im septischen Schock steigen Plasma-ANP (82,7±9,9 vs. 14,9±1,2 pg/ml) und Plasma-BNP (12,4±3,6 vs. 5,5±0,7 pg/ml) an. Der ANP-Anstieg korreliert dabei mehr mit dem IL-6-Anstieg und weniger mit der kardiovaskulären Dysfunktion, während der BNP-Anstieg die Pumpfunktionseinschränkung des Herzens (Abnahme des Herzindex) widerspiegelt (Witthaut et al. 2003).

In die Schockpathogenese sind noch zahlreiche weitere Hormone und Mediatoren – Endothelin, Vasopressin (► Abschn. 6.4.7), Adrenomedullin, Adhäsionsmoleküle, Hitzeschockproteine, Arachidonsäurederivate u. a. – involviert (Thiernemann 2000a; Müller-Werdan et al. 1996; Müller-Werdan u. Werdan 2005; Schlag u. Redl 1993)

6.2.7 Zellstoffwechsel und Apoptose im septischen Schock

Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sind im septischen Schock in charakteristischer Weise verändert (Müller-Werdan et al. 1996; Werdan et al. 2005): für die gesteigerte Proteolyse wird das Interleukin 1 verantwortlich gemacht, zusammen mit der Wirkung erhöhter Glukagon- und Cortisolspiegel. Dieser gesteigerte Proteinkatabolismus betrifft zwar vorwiegend den Skelettmuskel (und damit auch die Atemmuskulatur), er dürfte jedoch auch für den Herzmuskel nicht ohne Folgen sein. Die anfallenden Aminosäuren werden einerseits zur Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber und andererseits für die Glukoneogenese genutzt. Die erhöhten Glukosespiegel könnten in ausreichender Menge das Substrat für glukoseabhängige Zellen zur Verfügung stellen.

Allerdings wird die Glukoseaufnahme des wesentlichen glukoseverbrauchenden Körperkompartiments, des Skelettmuskels, in der Sepsis zunehmend gehemmt. Ein wesentlicher Grund dafür ist die verminderte Aktivität des Pyruvatdehydrogenasekomplexes (PDH) des Skelettmuskels bereits in der frühen Sepsisphase, während die Aktivität der Leber-PDH erst bei höheren Sepsisschweregraden gehemmt wird.

Die Hemmung der Pyruvatoxidation im Skelettmuskel führt zur Freisetzung von Pyruvat und Laktat, das in der Leber zur Glukoneogenese verwendet wird. Die gesteigerte Lipolyse ist im septischen Schock überwiegend die Folge der erhöhten Katecholamin-, Kortisol- und Glukagonspiegel. Der Tumornekrosefaktor hemmt die endotheliale Lipoproteinlipase und trägt dadurch zur Erhöhung der Triglyzeridspiegel bei.

■ **Tabelle 6.8.** Stickoxid (NO) und Schock. (Mod. nach Burchardi et al. 2000)

Schockart	Werte im Patientenplasma	Initialphase	Nach Stunden	Prolongierter Schock
Septischer Schock	Nitrit ↑ Nitrat ↑	eNOS-Aktivierung → Hypotonie	iNOS-Induktion durch TNF-α, IL-1 → exzessive NO-Produktion durch iNOS in Gefäßwand → Vasodilatation → Gefäßhyporeagibilität auf Vasokonstriktoren (Noradrenalin, regional unterschiedlich: Endothelin) → O ₂ -Diffusionsbarriere (verminderte O ₂ -Extraktion) durch O ₂ -Verbrauch (Bildung von Nitrit und Nitrat aus NO und O ₂) → Kreislaufschock mit Minder- und Fehlperfusion sowie reduzierter O ₂ -Extraktion → exzessive NO-Produktion durch iNOS im Myokard → Myokarddepression (▶ Abschn. 6.2.8) → exzessive NO-Produktion durch iNOS lokal (Organe) → verminderte O ₂ -Extraktion durch zelluläre O ₂ -Verwertungsstörung (Hemmung der mitochondrialen Atmung durch NO) → Zytotoxizität durch Bildung von Peroxinitritradikalen	Prolongierte Endotheldysfunktion (Beeinträchtigung der endothelabhängigen Vasodilatation infolge verminderter NO-Produktion) durch → Down-Regulation von eNOS durch TNF u. a. Zytokine → Endothelzellschädigung infolge zytotoxischer NO-Wirkungen → Inaktivierung von NO durch O ₂ -Radikale
Hämorrhagischer Schock	Nitrit ↑ Nitrat ↑		iNOS-Induktion in der Gefäßwand → exzessive NO-Produktion durch iNOS → Gefäßhyporeagibilität gegenüber Vasokonstriktoren (Noradrenalin u. a.)	s. septischer Schock
Anaphylaktischer, traumatischer und Verbrennungsschock	Nitrit ↑		Pathogenetische Bedeutung von NO unklar	

eNOS endotheliale Stickoxidsynthase; iNOS induzierbare Stickoxidsynthase; TNF-α Tumornekrosefaktor α; IL-1 Interleukin 1; IFN-γ Interferon γ; PAF plättchenaktivierender Faktor

Ein Beispiel für die dramatischen Stoffwechselveränderungen im septischen Schock liefert die Substratutilisation des Herzens: während das gesunde Herz überwiegend Fettsäuren zur Energieproduktion verbrennt, schrumpft deren Anteil im septischen Schock auf 12% (Dhainaut et al. 1993).

Apoptose – der gerichtete Zelltod – findet sich bei Patienten mit Sepsis v. a. in Lymphozyten und intestinalen Epithelzellen, nicht dagegen in nennenswertem Maße im Herzen und anderen parenchymatösen Organen. Bei nichtseptischen Schockzuständen ist die Apoptose ein noch selteneres Phänomen wie bei der Sepsis (Hotchkiss et al. 1999; Moldawer 1999).

6.2.8 Zelluläre Mechanismen der akuten septischen Kardiomyopathie

Zahlreiche der im Schock und in der Sepsis gebildeten Mediatoren (Übersicht und Literaturangaben in Werdan 2000; Krishnagopalan et al. 2002; Müller-Werdan et al. 1996; Müller-Werdan u. Werdan 1999) können eine Myokarddepression hervorrufen und damit zum Bild der akuten septischen Kardiomyopathie beitragen. Welche von den zahlreichen beschriebenen Wirkungen auf die Herzmuskelzelle jedoch tatsächlich klinische Relevanz besitzen, ist bisher nur mit Einschränkung zu beantworten.

Die z. Z. am meisten favorisierte »negativ-inotrope Kaskade« ist die Endotoxin-TNF- α /IL-1-NO-cGMP-Kaskade (Abb. 6.8). Zirkulierendes Endotoxin stimuliert Mediatorzellen zur systemischen und myokardialen Freisetzung von Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukin 1 (IL-1). TNF- α und (wohl von geringerer Bedeutung) IL-1 induzieren dann die Bildung der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS) im Herzen. Das von ihr gebildete Stickoxid (NO) stimuliert die lösliche Guanylatzyklase des Kardiomyozyten, und der daraus resultierende Anstieg des cGMP führt schließlich über eine Hemmung des Ca^{2+} -Einstroms in die Zelle oder über eine Desensibilisierung der Myofilamente gegenüber Ca^{2+} zur Kardiodepression (Kumar u. Parrillo 2001; Müller-Werdan u. Werdan 1999).

Alle Einzelschritte sind weitgehend belegt. Die Gabe von Endotoxin führt bei Probanden zur hyperdynamischen

Herz-Kreislauf-Situation mit Blutdrucksenkung, Vasodilatation und Steigerung des Herzindex bei gleichzeitiger Abnahme des Schlagarbeitsindex als klinischem Inotropieparameter (Suffredini et al. 1989). Auch der Anstieg des zirkulierenden TNF- α nach Endotoxinapplikation ist bei Probanden gezeigt worden (Michie et al. 1988), und erhöhte TNF- α -Plasmaspiegel finden sich auch im septischen Schock. Bei therapeutisch mit TNF behandelten Tumorpatienten kann es zur ausgeprägten Myokarddepression kommen. Im Tierexperiment führt die Gabe von TNF- α zu einer bis mehrere Tage anhaltenden Myokarddepression (Müller-Werdan et al. 1996).

Der Nachweis der direkten depressorischen Wirkung des TNF- α auf die Funktion des Kardiomyozyten lässt sich im Zellkulturrexperiment führen: TNF- α hemmt in klinisch relevanten Konzentrationen nach mehrstündiger Einwirkungs-dauer die »positiv-inotrope« Wirkung des β -Adrenozeptoragonisten Isoproterenol und auch die hoher Ca^{2+} -Konzentrationen. Die depressorische TNF- α -Wirkung kann durch Anti-TNF- α -Antikörper neutralisiert werden. Auch die Induktion einer induzierbaren Stickoxidsynthase in Kardiomyozyten durch TNF- α und IL-1 ist experimentell gut belegt, ebenso wie bei Patienten mit septischem Schock eine erhöhte Aktivität der iNOS und ein cGMP-Anstieg im Herzen.

Es spricht also vieles dafür, dass die diskutierte »negativ-inotrope« Kaskade für die Myokarddepression in der Sepsis und im septischen Schock wesentlich mitverantwortlich ist. Dennoch scheint dies nicht der einzige kardiodepressive Mechanismus zu sein:

- einerseits kann TNF- α im Experiment auch stickoxidunabhängig negativ-inotrop wirken,
- andererseits wird durch TNF- α nicht nur die positiv-inotrope Wirkung von β -Adrenozeptoragonisten, sondern auch die von α -Adrenozeptoragonisten gehemmt.

Letzteres ist über eine alleinige Induktion der Stickoxidsynthase nicht zu erklären; so hemmt Endotoxin, das in Kardiomyozyten die Stickoxidsynthase stimuliert, zwar auch die positiv-inotrope Wirkung von β -Adrenozeptoragonisten, nicht aber die von α -Adrenozeptoragonisten (Müller-Werdan et al. 1996).

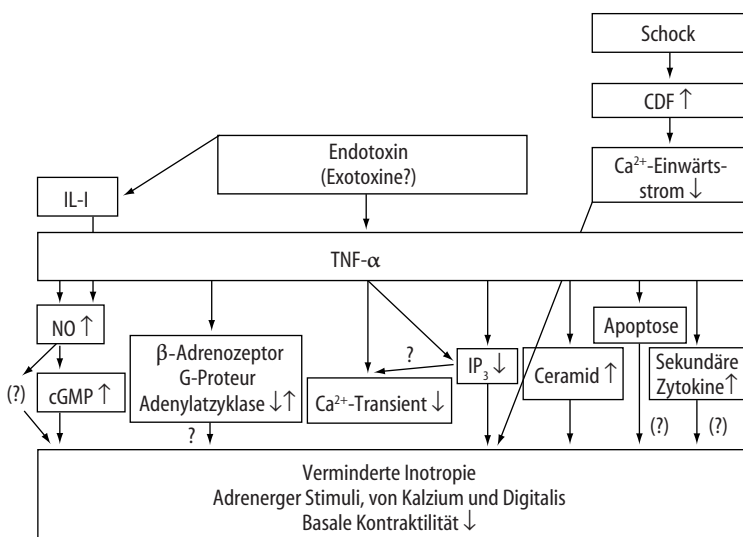


Abb. 6.8. Kardiodepression in der Sepsis – Resultat der Beeinträchtigung mehrerer inotroper Signaltransduktionswege. IL-1 Interleukin 1; TNF- α Tumornekrosefaktor α ; CDF kardiodepressiver Faktor; NO Stickoxid; cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat; IP₃ Inositoltriphosphat. Weitere Erläuterungen s. Text

Aufbauend auf experimentellen Befunden dieser Art kann davon ausgegangen werden, dass neben der Stickoxid-cGMP-Kaskade auch noch andere Mechanismen für die negativ-inotrope Wirkung von TNF- α verantwortlich sein müssen (■ Abb. 6.8). Die belegte Hemmung des Phosphoinositolstoffwechsels durch dieses Zytokin erklärt die Hemmung der positiv-inotropen Wirkung von α -Adrenozeptoragonisten, und die ebenfalls dokumentierte Abschwächung des Ca²⁺-Transients durch TNF schwächt alle inotropen Effekte ab. Ebenfalls belegt ist die Hemmung des Ca²⁺-Einwärtsstroms durch einen kardiodepressiven Peptidfaktor, der sich in Hämofiltraten von Patienten mit kardiogenem und septischem Schock in Konzentrationen nachweisen lässt, die diese Hemmwirkung in humanen Herzmuskelzellen hervorrufen (Hallström et al. 1993).

6.2.9 Reperfusionsschaden

Die Gewebeschäden sind nicht allein durch den Mangel an Sauerstoff während der Ischämiephase, sondern auch durch die Reperfusion und Reoxygenation der ischämischen Organe bedingt (Abella u. Becker 2002). Bei der enzymatischen Reaktion der in der Ischämiephase akkumulierten ATP-Abbauprodukte Hypoxanthin und Xanthin mit Sauerstoff kommt es zur Bildung freier Sauerstoffradikale (Wasserstoffperoxid, Superoxidradikal, Hydroxylradikal), die durch Lipidperoxidation die Aktivierung des Prostaglandinsystems und eine Denaturierung von Zellmembranproteinen bewirken.

Katalysiert wird diese Radikalproduktion durch das Enzym Xanthinoxidase, das in der Ischämie durch Umwandlung aus der Xanthindehydrogenase (nicht zur Radikalbildung befähigt) entsteht. Dieser Umwandlungsprozess läuft in den Geweben bei Ischämie unterschiedlich schnell ab (Darm: 10 s; Herzmuskel: 8 min; Leber, Milz, Niere, Lunge: 40 min), was die unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Gewebe auf Reperfusionsschäden mit erklären soll

Freie Sauerstoffradikale rufen darüber hinaus eine verstärkte Akkumulation polymorphkerniger Leukozyten hervor, begünstigen das Leukozytensticking sowie über den »respiratory burst« die Bildung weiterer Sauerstoffradikale aus polymorphkernigen Leukozyten (■ Abb. 6.7). Demzufolge kommt der Leukozyten-Endothel-Interaktion – Leukozyten-einwanderung, -rollen, feste Adhäsion, Gefäßtransmigration – via Adhäsionsmoleküle – Selektine, Integrine, Immunoglobulinsuperfamilie, Cadherine – bei dem Ischämieperfusionsschaden eine große Bedeutung zu (Finney et al. 2002). Exzessive Stickoxid- und damit Peroxinitritbildung, Komplementaktivierung (Ciurana u. Hack 2002) und Apoptoseinduktion (Abella u. Becker 2002) tragen wahrscheinlich ebenfalls entscheidend zum komplexen Ischämieperfusionsschädigungsmuster bei.

Ein weiterer Kandidat ist das Kernenzym Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP; Synonym: PAR-Synthetase, PARS; Liaudet et al. 2001; Szabo u. Liaudet 2002; ■ Abb. 6.7): Proinflammatorische Zytokine im Kreislaufchock produzieren reaktive Sauerstoffverbindungen via Stimulation der Xanthinoxidase, De-novo-Expression der induzierbaren Stickoxidsynthase, Induktion einer mitochondrialen Dysfunktion und Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten mit Expression der NADPH-Oxidase. Als Folge davon werden die Sauerstoffradikale Peroxinitrit, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikale

gebildet, durch Interaktion von Superoxidanionen, Stickoxid und der eisenkatalysierten Oxidation von Superoxidanionen.

Der so entstehende oxidative Zellstress induziert die Bildung des Transkriptionsfaktors AP-1 und löst DNS-Einzelstrangbrüche aus. Die DNS-Schäden aktivieren die PARP. Die PARP-Aktivierung verbraucht ATP sowie Redoxäquivalente (NADPH), induziert damit eine Endothelzellschädigung sowie den Zelltod und potenziert die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren AP-1 und »nuclear factor Kappa B (NF κ B)«.

Letzteres hat die verstärkte Transkription und Translation der AP-1- und NF κ B-abhängigen Gene für iNOS, ICAM, MIP-1 α , TNF- α und Komplement-C3 zur Folge. Das aus C3 gebildete C5 und die gesteigerte endotheliale Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 führt zu einer verstärkten Einwanderung von aktivierten Leukozyten in den inflammatorischen Fokus und bewirkt damit eine Intensivierung der Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen. Der Teufelskreis wird mit der Triggerung weiterer DNS-Strangbrüche durch den oxidativen Stress geschlossen.

Da natürliche Schutzstoffe gegen die Effekte der Sauerstoffradikale (Scavenger-Substanzen, Superoxiddismutase (Elsakka et al. 2001), Glutathion, Glutathionperoxidase, Katalase) im Intrazellulärraum nur in geringer Konzentration vorliegen, können sie den als Folge der Reperfusion und Reoxygenation eintretenden Reperfusionsschaden, der durch Endothelläsion, intrazelluläres Ödem und letztlich deletären Einstrom von Kalziumionen in die Zellen charakterisiert ist, nicht verhindern.

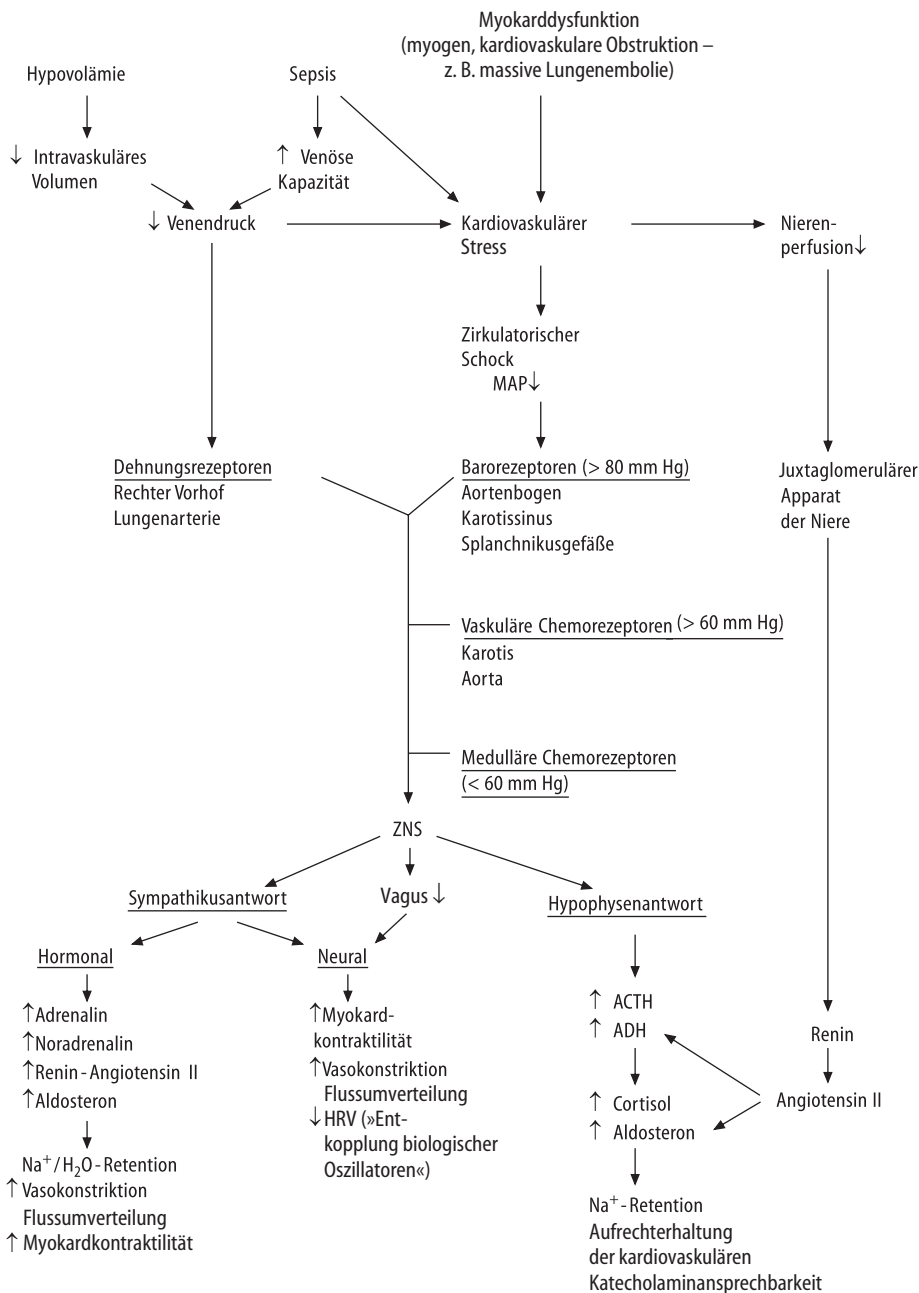
➤ Der Reperfusionsschaden wird als wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Entwicklung des MODS im Schock gesehen.

Noch ausstehend ist der Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer Antioxidanzientherapie (Mullan u. McCloskey 2002), der in zahlreichen Studien für folgende Substanzen nicht erbracht werden konnte: Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionperoxidase, Ascorbinsäure, Glutathion, Harnsäure, α -Tocopherol, Karotinoide, der Xanthinoxidasehemmer Allopurinol, Lazaroide, Pyruvat (Fink 2003), der Hemmung der Komplementaktivierung (Ciurana u. Hack 2002), von PARP-Inhibitoren (Szabó u. Liaudet 2002; Liaudet et al. 2001) oder der Inhibition der MAP-Kinasen (Tulleken et al. 2001).

6.2.10 Neurohumorale und para-/autokrine Adaptation

Zur Kompensation der schockbedingten Kreislaufveränderungen stehen dem Organismus verschiedene Sensoren des kardiovaskulären Systems zur Verfügung, die ihre Information zentralnervös gesteuert an die Regelsysteme des Sympathikus und des Endokriniums weiterleiten (■ Abb. 6.9; Bond 1993; Kumar u. Parrillo 2001; Schmidt et al. 2001; Schmidt u. Müller-Werdan 2003). Die einzelnen Sensoren und Regelsysteme werden dabei in unterschiedlichen Schockphasen aktiv.

In der **Präshockphase** (Tachykardie, Oligurie; noch keine Hypotonie, getrübbtes Sensorium, Azidose) werden v. a. die Dehnungsrezeptoren des Niederdrucksystems (rechter Vorhof, Pulmonalarterien) aktiviert, so dass bei einer Abnahme des Intravasalvolumens oder einer Zunahme der venösen Kapazität eine Sympathikusaktivierung des medullären Vaso-



■ **Abb. 6.9.** Neurohumorale Schockadaptation. In der frühen kardiovaskulären Stressphase kann die neurohumorale Adaptation auf die gesteigerte Aktivität des juxtaglomerulären Apparates und die Niederdruckmechanorezeptoren des rechten Vorhofs und der Lungenarterien limitiert sein. Im Falle der Schockprogression kommt es zu einer sequenziellen Stimulation der Hochdruckbarorezeptoren sowie der vasculären und medullären Chemorezeptoren. Die Folge davon ist eine verstärkte neurohumorale Aktivität mit Steigerung der Hypophysensekretion von ACTH und ADH und einer intensiven Sympathikusstimulation durch das medulläre Kreislaufzentrum mit dem Ziel einer Volumenretention, einer Anhebung des Venentonus, einer Steigerung der Herzfunktion und einer Blutflussumverteilung zugunsten der Vitalorgane. MAP mittlerer arterieller Blutdruck; ZNS Zentralnervensystem; ACTH adrenokortikotropes Hormon; ADH antidiuretisches Hormon; HRV Herzfrequenzvariabilität; weitere Erläuterungen s. Text. (In Anlehnung an Kumar u. Parrillo 2001)

motorenzentrums resultiert. Auch die Barorezeptoren des Aortenbogens, des Karotissinus und der Splanchnikusgefäße zeigen bereits einen geringen Blutdruckabfall an und aktivieren damit ebenso Sympathikusfasern des medullären Vasomotorenzentrums.

Sinkt der mittlere Blutdruck auf Werte unter 80–90 mmHg, so kommt die Aktivität der Barorezeptoren des Aortenbogens zum Erliegen, ebenso die des Karotissinus bei Druckwerten unter 60 mmHg. Ab diesem Bereich tragen die vasculären Chemorezeptoren, die unter physiologischen Bedingungen eher im Hintergrund stehen, entscheidend zur zentralen Sympathikusaktivierung bei: Die Abnahme des pO_2 , die Zunahme des pCO_2 und der Abfall des pH-Werts sind ihre Aktivatoren.

Der stärkste Stimulus für die Sympathikusaktivierung des medullären Vasomotorenzentrums sind jedoch bei mittleren Blutdruckwerten unter 60 mmHg die medullären Chemorezeptoren: Sie werden bei einer Zunahme des pCO_2 in Kombination mit einer zerebralen Ischämie aktiv und stimulieren das Herz-Kreislauf-System maximal im Sinne der Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutdrucks.

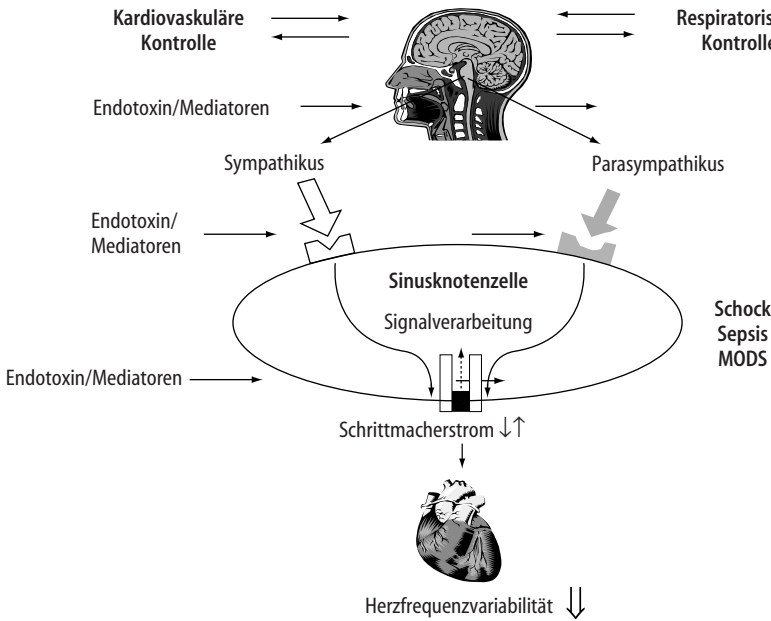
Auch das antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin) spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Während die ADH-Freisetzung aus der Hypophyse unter physiologischen Bedingungen der Regulation hypothalamischer Kerne auf Änderungen der Serumsmolarität folgt, dominiert bei extensiver Hypovolämie die Stimulation von Dehnungsrezeptoren die ADH-Freisetzung und führt damit zur Wasserretention. Der juxtaglo-

meruläre Apparat der Niere reagiert auf seine Minderperfusion bei Hypovolämie und Schock mit einer Freisetzung von Renin.

Die Kompensationsmechanismen im Schock dienen dazu, den O₂-Transport zu lebenswichtigen Organen sicherzustellen. Sie laufen bei verschiedenen Schockstadien und Schockformen in qualitativ ähnlicher Weise, quantitativ aber unter-

schiedlichem Ausmaß ab und lassen sich jeweils einer der 4 Kategorien zuordnen:

- Aufrechterhaltung des venösen Zirkulationsdrucks,
- Optimierung der Herzfunktion,
- Blutumverteilung zur Aufrechterhaltung der adäquaten Durchblutung der Vitalorgane,
- Erleichterung der O₂-Abgabe im Gewebe.



■ **Abb. 6.10.** Extrinsische und intrinsische Modulatoren der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Schock, Sepsis und Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS). Die sympathovagale Modulation der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität auf der Ebene des Sinusknotens ist das Ergebnis mehrerer Reflexmechanismen. Zu den kardiovaskulären Kontrollstationen zählen die depressorische Region der Medulla oblongata, der dorsale Vagus-kern, pressorische Sympathikusneurone und der arterielle Baroreflex. Zu den respiratorischen Kontrollstationen zählen die Atemzentren im Bereich der Pons und der Medulla oblongata, die pulmonalen Dehnungsrezeptoren und die peripheren/zentralen Chemorezeptoren. Bei Patienten mit Schock, Sepsis und MODS kön-

nen Bakterientoxine und möglicherweise auch Mediatoren modulierend auf die Signale des autonomen Nervensystems eingreifen. Diese Modulation kann sowohl auf der Ebene von Sympathikus und Parasympathikus, auf der Ebene des ZNS, als auch auf der Ebene der Zielzelle (Schrittmacherzellen im Sinusknoten) erfolgen, wobei in letzterem Falle Toxine und Mediatoren die rezeptorvermittelte Sympathikus-/Parasympathikus-signalübertragung bis hin zur Beeinflussung der an der Schrittmacherfunktion beteiligten Ionenkanäle modulieren. Eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität im Sinne eines »uncoupling of biological oscillators« (► Abschn. 6.5.1) ist die Folge

■ **Tabelle 6.9.** Autonome Dysfunktion bei Patienten mit schockbedingtem Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS), charakterisiert als Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität, der Baroreflex- und der Chemoreflexsensitivität. (Aus Schmidt u. Müller-Werdan 2003)

Parameter	Einheit	MODS-Patienten	n	Normalbereich	p-Value	
HRV-TD	SDNN	ms	57,7±30,7	85	141±39	<0,0001
	SDANN	ms	51,2±29,7	85	127±35	<0,0001
	pNN50	%	4,8±8,4	85	9±7	<0,0001
	rMSSD	ms	26,9±26,6	85	27±12	0,9
HRV-FD	TP	ms ²	616,5±1401,3	85	3466±1018	<0,0001
	LF	ms ²	129,3±405,1	85	1170±416	<0,0001
	HF	ms ²	112,3±267,3	85	975±203	<0,0001
	VLF	ms ²	191,3±661,1	85	1782±965	<0,0001
	LF/HF		1,1±0,9	85	1,5–2	0,001
Baroreflex-Sensitivität	ms/mmHg	1,6±1,5	48	>6,1	<0,0001	
Chemoreflex-Sensitivität	ms/mmHg	0,5±0,4	61	0,9±0,5	<0,0001	

HRV-TD Zeitdomäne der Herzfrequenzvariabilität; HRV-FD Frequenzdomäne der Herzfrequenzvariabilität

6.2.11 Autonome Dysfunktion

Zusätzlich zu den intrinsischen Anpassungsmechanismen der neurohumoralen und auto-/parakrinen Regelkreise im Schock können Bakterientoxine (Endotoxin) und möglicherweise auch Mediatoren eine Fehlstellung der Stellglieder induzieren (Schmidt et al. 2001; Schmidt u. Müller-Werdan 2003): Sowohl die Baro- als auch die Chemoreflexsensitivität und ebenso die Herzfrequenzvariabilität zeigen bei kritisch Kranken im schockbedingten MODS ausgeprägte, prognosebestimmende Einschränkungen (■ Tabelle 6.9; ► Abschn. 6.5.1).

Auf welcher Ebene Toxine und Mediatoren diese autonome Dysfunktion bewirken – Zentralnervensystem, autonomes Nervensystem, Zielzelle (■ Abb. 6.10) – bleibt noch zu klären; experimentell ist bei spontan schlagenden neonatalen Kardiomyozyten («Schrittmacherzellen») durch Züchtung der Zellen in Endotoxin eine Einschränkung der Schlagfrequenzvariabilität zu erzielen, ohne dass dabei das autonome Nervensystem involviert ist (Schmidt et al. 2001).

6.3 Diagnostik und Monitoring des Schocks

U. Müller-Werdan, A. Christoph, K. Werdan



Schock bedeutet für den Patienten immer eine lebensbedrohliche Notfallsituation. Er erfordert ein sofortiges Handeln, beginnend in der Prähospitalphase (Christ u. Lackner 2004), fortgesetzt in der Notaufnahme (Laggner 2004) und schließlich auf der Intensivstation.

Bei der Erstversorgung müssen Basisdiagnostik und Basis therapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt begonnen werden. Diese Basisversorgung dient primär der Kreislaufstabilisierung und gilt für alle Schockformen. Sie mündet nach Feststellung der Schockform in eine schockformspezifische Behandlung. Je kürzer die Schockdauer ist, je schneller die Stabilisierung des Kreislaufs erreicht wird und je früher die schockformspezifische Behandlung begonnen werden kann, um so günstiger die Prognose.

Patienten, bei denen ein Kreislaufschock vermutet wird, sollten auf der Intensivstation weiter betreut und behandelt werden. Die in der ■ Übersicht 6.4 aufgeführten technischen Untersuchungen schließen sich an.

Patienten mit unklarer Schockätiologie oder mit einer sich nach Volumensubstitution nicht rasch stabilisierenden Kreislaufstabilität sollten baldmöglichst einem invasiven hämodynamischen Monitoring unterzogen werden (► Abschn. 6.3.4).

6.3.1 Klinische Diagnostik

Die Symptome einer akuten Kreislaufinsuffizienz können alle Grade von vorübergehendem Schwindel bis zum Vollbild eines Kreislaufschocks mit Bewusstlosigkeit und Krämpfen durchlaufen und werden zusätzlich durch die Eigenart der Schockursache (Verbrennung, Blutung, Herzinfarkt, Sepsis etc.) geprägt. Der Blutdruck kann dabei initial noch normal oder durch die maximale Sympathikusaktivierung sogar leicht an-

■ Übersicht 6.4. Schockerstversorgung – Richtwerte für MAP (arterieller Mitteldruck), PAOP (Pulmonalkapillarokklusionsdruck) und HI (Herzindex) aus Kumar u. Parrillo (2001)

Schockdiagnose und Schockschweregradeinschätzung

- Klinische Diagnose
 - Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Oligurie, Enzephalopathie (Verwirrtheit), Hypotension (systolischer Blutdruck <90 mmHg), Zentralisierung (kalte Peripherie) vs. Hyperzirkulation (warme Peripherie), Anamnese!
- Technische Untersuchungen
 - Blutbild, Thrombozyten, Quick-Wert, PTT, Kreatinin, Na, K, Ca, CK-MB, Troponin, D-Dimere, arterielle Blutgase, Laktat, EKG, Thoraxröntgenaufnahme, evtl. bildgebende Verfahren, evtl. Herzkatheter

Basistherapie

- Herz-Kreislauf-Stabilisierung
 - MAP >60–65 mmHg; höhere Werte bei koronarer Herzkrankheit
 - PAOP = 10–15 mmHg (bei kardiogenem Schock müssen ggf. höhere Werte akzeptiert werden – ein PAOP <10 mmHg zeigt beim septischen Schock eine Hypovolämie an, ein oberer Zielwert ist nicht ausreichend validiert)
 - HI >2,1 l/min/m² (kardiogener, obstruktiver Schock)
 - HI >4,0–4,5 (septischer Schock, erstversorgter traumatischer/hämorrhagischer Schock)
- Optimierung der O₂-Versorgung
 - ggf. Intubation, Atemunterstützung und maschinelle Beatmung nach Standardkriterien
 - Hämoglobin 8–10 g/dl
 - Arterielle O₂-Sättigung >92%
 - Gemischtvenöse O₂-Sättigung >60%
 - Versuch der Serumlaktatnormalisierung (Werte <2,2 mmol/l anstreben)

Behandlung einer Multiorganandysfunktion

- Beseitigung der Enzephalopathie
- Aufrechterhaltung einer Urinausscheidung >0,5–0,7 ml/kgKG/h

Schockformenspezifische Versorgung (► Abschn. 6.4)

**Diagnosesicherung der vorliegenden Schockform, möglichst weitgehende ätiologische Abklärung
Beginn und Durchführung der schockformspezifischen, möglichst kausalen Therapie**

gehoben sein. Zahlreiche, schockunabhängige Notfallkrankheitsbilder mit möglicher kausaler Therapie können klinisch die Schockdiagnose erschweren.

Im Schock machen die Patienten in der Regel einen schwerkranken Eindruck. Sie sind apathisch oder verwirrt, somnolent oder gar bewusstlos. Im hypodynamen Schock ist ihre Haut blass, die Akren fühlen sich kühl an und sind von kaltem Schweiß bedeckt. Die arteriellen Pulse sind weich, die Extremitätenvenen (Jugularvenen) sind im hypovolämischen Schock fast blutleer, beim akuten Rechtsherzversagen erscheinen die Halsvenen prall gefüllt. Der Muskeltonus

und die Reflexerregbarkeit sind herabgesetzt. Meist klagen die Kranken über starken Durst. Beschleunigte Atmung, Abfall des Blutdrucks, Tachykardie und periphere Zyanose sind häufige Begleitsymptome. Schmerzen, Bluterbrechen, Meteorismus, erhöhte Bauchdeckenspannung, Fieber, Herzrhythmusstörungen und Orthopnoe weisen auf spezielle Ursachen oder auf Komplikationen, eine warme, trockene Haut auf ein septisches Geschehen, ein Laryngospasmus auf eine Anaphylaxie hin.

Eigen- und Fremdanamnese, falls verfügbar, können durch Hinweise auf die Schockentstehung und Schockursache die klinische Untersuchung komplettieren.

Auch der zeitliche Verlauf erlaubt oft wertvolle Rückschlüsse auf die Ursache. Geläufig ist:

- der dramatische Beginn
 - bei einem plötzlichen Herzstillstand (Adams-Stokes-Anfall),
 - bei massiver Lungenembolie,
 - bei Anaphylaxie;
- der subakute Beginn
 - beim Myokardinfarkt,
 - bei larviert verlaufenden inneren Blutungen,
 - unter starker Schmerzeinwirkung,
 - im Verlauf einer Peritonitis;
- der schleichende Beginn des Volumenmangelsyndroms
 - bei einer allgemeinen Dehydratation, z. B. im Gefolge anhaltenden Erbrechens,
 - im diabetischen Koma,
 - im Verlauf polyurischer Nierenerkrankungen.

Die Entwicklung eines septischen Schocks kann foudroyant oder protrahiert einsetzen.

Mit zunehmendem Blutdruckabfall vermindert sich auch die Blutdruckamplitude, von den verschiedenen Formen des Verteilungsschocks abgesehen. Auch der reguläre Blutdruck des Patienten muss bedacht werden: bei einem Hypertoniker kann ein aktuell normaler Blutdruck bereits eine erhebliche Minderperfusion anzeigen. Ein 3. und 4. Herzton, ein Vitiumgeräusch, prall gefüllte Jugularvenen und ein hepatojugulärer Reflux können den kardiogenen Schock anzeigen.

Beim obstruktiven Schock variieren die Symptome. Die Lungenembolie manifestiert sich durch relativ akut auftretende Dyspnoe und die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Die Perikardtamponade kann sich durch das Kussmaul-Zeichen, einen Pulsus paradoxus und sehr leise Herztöne äußern. Der septische Schock ohne Neutropenie manifestiert sich in der Regel mit einem Fokus, mit Fieber, Schüttelfrost und warmen

Extremitäten. Blutungen und thromboembolische Komplikationen können bei diesen Patienten auf eine Verbrauchskoagulopathie hinweisen. Kranke mit einem septischen Fieber und Neutropenie weisen häufig keinen Fokus auf; der septische Schock kann sowohl mit hohem Fieber als auch mit Hypothermie einhergehen.

- Das klinische Bild des Schockpatienten ändert sich mit der Behandlung (Lagner 2004): Der unbehandelte Patient mit septischem Schock in der Notaufnahme ist ein Patient mit zentralisiertem, »kühlem« Schock, der behandelte Patient mit septischem Schock auf der Intensivstation zeigt das »klassische« Bild des »warmen«, hyperzirkulatorischen Schocks (■ Tabelle 6.10).

Das Vorgehen bei klinischem Schockverdacht im Rahmen der Erstversorgung zeigt die ■ Übersicht 6.4. Empfehlungen zur klinisch-hämodynamischen Basisdiagnostik bei kardiogenem Schock sind der ■ Übersicht 6.5 zu entnehmen.

■ Übersicht 6.5. Klinisch-hämodynamische Basisdiagnostik des kardiogenen Schocks

Klinische Zeichen der Kreislaufzentralisation und Organdysfunktion

- Agitiertheit
- Blasse, kühle, schweißige Haut
- Zyanose
- Oligurie (Urinvolumen <20 ml/h)

Hämodynamische Zeichen

- Systolischer Blutdruck <90 mmHg^b oder ein Blutdruckabfall um mindestens 30 mmHg vom Ausgangswert für mindestens 30 min^c
- Systolischer Blutdruck >90 mmHg, aber Notwendigkeit einer Katecholamingabe und/oder einer intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) zur Stabilisierung des Blutdrucks, mit entsprechenden klinischen Zeichen^c

Parameter des erweiterten invasiven hämodynamischen Monitoring, wie in Studien für den infarktbedingten kardiogenen Schock eingesetzt (nicht zwingend erforderlich)

- Mittlerer arterieller Blutdruck <65 mmHg
- Herzindex <2,2 l/min/m²
- Pulmonalkapillardruck >15 mmHg
- Zeichen der Endorganhypoperfusion: kühle Extremitäten oder Diurese <30 ml/h
- Herzfrequenz >60/min



■ **Tabelle 6.10.** Herz-Kreislauf-Status von Sepsispatienten in der Notaufnahme und auf der Intensivstation im Vergleich. (Nach Donnino 2002)

Sepsispatienten in der Notaufnahme ^a	Sepsispatienten auf der Intensivstation
Zentralisierter, »kühler« Schock »Unbehandelte Sepsisfrühphase« Gefäße noch reagibel: RR ↔ »Hypovolämie« ZVD ↓, HI ↓, S _{cv} O ₂ ↓, SVR ↔/↑	Hyperzirkulatorischer, »warmer« Schock »Anbehandelte, statische Sepsisphase« Effektive Behandlung: Normovolämie und Normo-/(Hypo)tonie »Hyperzirkulation«: ZVD ↔, HI ↑, S _{cv} O ₂ ↑, SVR ↓

HI Herzindex; RR mittlerer Blutdruck; S_{cv}O₂ zentralvenöse O₂-Sättigung; SVR systemischer Gefäßwiderstand (»systemic vascular resistance«); ZVD zentraler Venendruck

^a Die Prognose der Sepsispatienten in der Notaufnahme kann anhand des »Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Score« abgeschätzt werden (Shapiro et al. 2003)

Anamnese und körperliche Untersuchung

- Genaue Erhebung der Krankenvorgeschichte (Patienten, Angehörige oder mitbehandelnde Ärzte) ist unverzichtbar
- Aktuelle Anamnese, Medikamenteneinnahme und die körperliche Inspektion und Untersuchung^e mit besonderer Beachtung der folgenden Punkte:
 - Vorgeschichte
 - Kardiale Vorerkrankungen
 - Interventionen (periphere Gefäße, Karotiden, Koronararterien)
 - Kardiochirurgische Eingriffe
 - Aktuelle Medikation
 - Allgemeinzustand, Bewusstsein (Eintrübung, Unruhe)
 - Inspektion
 - Hautzustand
 - Operationsnarben (Thorakotomie, Venenentnahmen)
 - Klinische Zeichen der Hypoperfusion
 - Hautperfusion und Hautkolorit (blass, marmoriert)
 - Hauttemperatur (kühl, kalt-schweißig)
 - Pulsqualität und Herzrhythmus
 - Tachykard/bradykard
 - Regulär/irregulär
 - Peripheres Pulsdefizit
 - Auskultation der Lunge
 - Lungenödem, Pleuraergüsse
 - Auskultation des Herzens
 - Abgeschwächte Herztöne
 - 3. und 4. Herzton, Galopprrhythmus
 - Systolische Geräusche (Aortenklappenstenose, Mitralinsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt)
 - Diastolische Geräusche (Aorteninsuffizienz, Mitralklappenstenose)
 - Zeichen des Linksherzinsuffizienz
 - Lungenödem
 - Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
 - Gestaute Halsvenen (Beobachtung in 15–30° Oberkörperhochlagerung)
 - Periphere Ödeme/Anasarka
 - Abgeschwächtes Atemgeräusch basal (Pleuraergüsse)
 - Hepatomegalie/Aszites

^a Adams et al. 2001

^b Hasdai et al. 2000a; Hollenberg 2001; Menon et al. 2000a

^c Califf u. Bengtson 1994

^d Hochman et al. 1999

^e Alpert u. Becker 1993; Bengur u. Meliones 1998; Califf u. Bengtson 1994; Hollenberg et al. 1999; Moscucci u. Bates 1995

lyglobulie mit Hämatokritanstieg kann bei nichthämorrhagischem hypovolämischem Schock und beim septischen Schock mit Extravasation gefunden werden. In der Stressphase des Kreislaufschocks findet sich initial eine Thrombozytose, die jedoch bei zunehmender Sepsis rasch in eine Thrombozytopenie und nach adäquater Volumensubstitution eines massiven hämorrhagischen Schocks in eine Verdünnungsthrombozytopenie übergehen kann.

Die Blutgas- und Elektrolytanalyse können bei hypovolämischem Schock mit exzessiven Durchfällen eine metabolische Azidose ohne Anionenlücke anzeigen, bei hypovolämischem Schock mit Erbrechen eine metabolische Alkalose. Eine metabolische Azidose mit Anionenlücke (meist infolge erhöhter Laktat Spiegel) weist häufig auf eine prolongierte Gewebeminderperfusion hin. Kreatinin und Harnstoffstickstoff zeigen zu Schockbeginn in der Regel keine Veränderungen. Ein Anstieg des Harnstoffstickstoffs bei normalem Kreatinin kann bei Anämie ein Hinweis auf eine gastrointestinale Blutung sein. Die Blutgasanalyse überwacht die adäquate Oxygenierung und weist auf Störungen des Säure-Basen-Haushalts im Schock hin.

Laktat. Erhöhte arterielle Serumlaktat Spiegel, besonders seriell gemessen, weisen auf eine ausgeprägte O₂-Gewebeminderversorgung hin; Werte über 2 mEq/l sprechen für eine Zunahme des Letalitätsrisikos, das bei einem Laktatanstieg von 2 auf 8 mEq/l etwa von 10 auf 90% ansteigt. Die Wertigkeit des Laktats als prognostischer Marker ist jedoch aus einigen Gründen eingeschränkt:

- Es ist ein relativ später Marker der Minderperfusion.
- Da das Laktat von der Leber verstoffwechselt wird, kann ein Lebersversagen zu »falsch-hohen« und eine besonders aktive Leberfunktion zu »falsch-niedrigen« Laktat Spiegeln führen.
- Glykolyse und Alkalose können ischämieunabhängig ebenfalls einen Laktatanstieg hervorrufen.

Ungeachtet dieser Einschränkungen kann ein erhöhter Laktat Spiegel als Ausdruck einer ausgeprägten Gewebeminderperfusion angesehen werden; serielle Messungen können die Effektivität der Schockbehandlung belegen.

Prokalzitonin. Ein erhöhter Serumprokalzitoninwert spricht für eine schwere mikrobielle Infektion bzw. Sepsis (DeWerra et al. 1997; Müller-Werdan et al. 1999): bei Werten bis 0,5 ng/ml ist eine schwere mikrobielle Infektion unwahrscheinlich, bei Werten über 0,5 ng/ml wahrscheinlich, mit Spitzenwerten bei Sepsis von 30 ng/ml und darüber.

Troponine und CK-MB. Die Marker des myokardialen Zellschadens haben eine zentrale Bedeutung für Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie des kardiogenen Schocks. Mit einer Erhöhung der kardialen Troponine T und I (cTnT, cTnI) ist ab 2 h nach Eintritt des Myokardschadens im Sinne eines Non-ST- bzw. ST-Segmenthebungs-Infarkts zu rechnen. Ein Anstieg der CK-MB (normal 6–10% der gesamten CK) ist nach 4–6 h zu erwarten. Die CK-MB ist weiterhin ein wichtiger Marker in der Diagnostik des Re-Infarkts und der Infarkt- ausdehnung.

6.3.2 Labordiagnostik

In der frühen Schockphase besteht häufig eine mäßige Leukozytose, in der späten Schockphase und auch bei Sepsis kann eine Leukopenie auftreten. Die Beeinflussung des roten Blutbildes hängt von der Schockursache ab. Eine scheinbare Po-

Die Höhe der Troponin- und CK-MB-Anstiege und das Flächenintegral korrelieren zwar mit der Infarktausdehnung und der ungünstigen Prognose, ein Cut-off-Wert für den infarktbedingten kardiogenen Schock kann allerdings nicht angegeben werden.

Ein nicht unerheblicher Anteil (>50%) der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigt erhöhte Troponinserumspiegel und weist damit auf eine Myokardschädigung in der Sepsis hin. Patienten mit erhöhten Troponinwerten haben eine ungünstigere Prognose (Spies et al. 1998). Ursache für diese Herzschädigung sind neben Sepsis-verursachten Gerinnungsstörungen im Bereich der Koronarzirkulation v. a. auch Myokardischämien bei Patienten mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit. Das Auftreten von Herzinfarkten bei Sepsispatienten ist zumindest häufiger als angenommen und wird nicht selten übersehen (Hoffmann u. Welte 2002). Eine engmaschige Kontrolle von EKG, Troponinspiegel und Herzfunktion (z. B. echokardiographisch) bei Herzpatienten in der schweren Sepsis ist auf jeden Fall empfehlenswert.

ANP, Pro-NT-BNP und NBP. BNP und die Vorstufe Pro-NT-BNP sind bei Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom erhöht. Ein eindeutiger Cut-off für den kardiogenen Schock ist allerdings nicht definiert.

Bei schwerer Sepsis und septischem Schock scheint das serielle Pro-NT-BNP-Monitoring innerhalb der ersten 7 Tage nach Diagnosestellung prognostische Bedeutung zu haben: während bei den später Versterbenden die Pro-NT-BNP-Spiegel stark erhöht bleiben oder sogar weiter ansteigen, sinken sie bei den Überlebenden signifikant ab.

Gerinnungsparameter. Da Patienten mit akuten kardialen Erkrankungen in der Regel antithrombotische, antithrombozytäre und fibrinolytische Substanzen singular oder in Kombination erhalten, ist die standardmäßige Bestimmung von Parametern der Blutgerinnung obligat:

- Thrombozyten,
- aPTT,
- Prothrombinzeit,
- Fibrinogenkonzentration,
- D-Dimere (bei Verdacht auf Beinvenenthrombose, Lungenembolie).

6.3.3 Technisch gestützte Diagnostik

Sobald die Umstände dies gestatten, sollten vorrangig ein EKG und eine Thoraxröntgenaufnahme angefertigt werden. Bildgebende (Janssens 2001; Müller-Werdan u. Werdan 2005) und invasive Verfahren (s. unten), evtl. kombiniert mit interventionellen Maßnahmen, ergänzen die Diagnostik und bieten erste therapeutische Ansätze.

6.3.4 Monitoring

Das Monitoring und entsprechende therapeutische Konsequenzen sind in den **Übersichten 6.4 und 6.6** wiedergegeben (Müller-Werdan et al. 1999). Fortlaufend registriertes EKG- und Pulsmonitoring sind selbstverständlich.

Das Basismonitoring für den Patienten mit kardiogenem Schock zeigt **Übersicht 6.7**.

Übersicht 6.6. Monitoring des Schockpatienten als Basis einer kontrollierten und optimierten Therapie

- I. Bestätigung der korrekten Schockdiagnose
 - Differenzialdiagnose des Schocks: Rechtsherzkatheterisierung (**Übersicht** Tabelle 6.2)
 - Intraarterielle Druckmessung: Ungenauigkeit der nichtinvasiven Blutdruckmessung mit Manschette im Schock
 - Quantifizierung von Schweregrad und funktioneller Relevanz der Herzfunktionseinschränkung (**Übersicht** Tabelle 6.2)
- II. Gewährleistung des sofortigen Erkennens und der raschen Behandlung von Blutdruckänderungen
 - Blutdruckinstabilität im Schock
- III. Elimination von Ursachen, die zur Myokarddepression, Gefäßdysregulation und Stoffwechsellage führen
 - Korrektur einer Hypoxie
 - Korrektur einer Azidose
 - Korrektur von Hypophosphatämie und Hypokalzämie
 - Korrektur von sonstigen Elektrolytstörungen
- IV. Hämodynamisches Monitoring zur Therapieoptimierung
 - Volumensubstitution: Optimierung der Vorlast
 - Pulmonalkapillardruck
 - Rechsatrialer Druck
 - Substitution großer Flüssigkeitsmengen. **Cave:** Lungenödem!
 - Therapie mit inotropen und vasoaktiven Substanzen
 - Optimierung des Herzzeitvolumens/-index
 - Nach Erzielen des optimalen Herzzeitvolumens/-index: pharmakologische Blutdrucksteigerung mit Nachlasterhöhung, falls erforderlich
 - Gewährleistung der exakten Infusionsgeschwindigkeit
 - Optimierung der Organdurchblutung
 - Bei Oligurie
 - Monitoring der Urinausscheidung
 - Maximierung des Herzzeitvolumens/-index mittels Volumensubstitution
 - Pulmonale Shunts: **Cave:** mögliche Zunahme durch Pharmaka!
 - Eingeschränkte Hirndurchblutung: Herzkreislauf Stabilisierung, Karotisstenosen?
 - Eingeschränkte Gastrointestinaltraktdurchblutung: Monitoring mit Magenmukosa-pH-Tonometrie (??)
 - Pulsoxymetrie: **Cave:** in der Frühphase des Schocks nur bedingt verwertbar
 - Magenmukosa-pH-Tonometrie bzw. -pCO₂: weitere Validierung vor genereller Empfehlung erforderlich
- V. Rhythmusmonitoring
 - Antiarrhythmika nur bei eindeutiger Indikation
 - Elektrische Kardioversion **▼**

- VI. Optimierung der Atmung/Beatmung und Reduktion der Herzarbeit
- Optimierung der Oxygenierung;
Kontrollparameter: p_aO_2 (arterieller O_2 -Partialdruck); S_aO_2 (arterielle O_2 -Sättigung)
 - Erhöhte Atemarbeit durch Atemunterstützung reduzieren (v. a. bei eingeschränktem Herzzeitvolumen/Herzindex)
 - Belastung des Herzens durch Überdruckbeatmung (»positive endexpiratory pressure«, PEEP), kontrollierte mechanische Ventilation (CMV), intermittierende Ventilation (IMV) u. a. Beatmungsformen bedenken
 - Anxiolyse, Analgesie, Fiebersenkung
 - **Cave:** myokarddepressive Medikation: Anästhetika, Barbiturate, Meperiden, Kombination von Opioiden und Benzodiazepinen
- VII. Fokussanierung, Antibiotika bei Infektion/Sepsis
- VIII. Kausale Therapie: soweit möglich, der rein symptomatischen Behandlung vorziehen

■ Übersicht 6.7. Basismonitoring bei Patienten mit kardiogenem Schock – zwingend erforderliche apparative Untersuchungen

Kontinuierlich

- Monitor-EKG mit Herzfrequenz und Herzrhythmus
Die kontinuierliche monitorgestützte Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus ist obligat.
- Blutdruckmessung
Bei Patienten im kardiogenen Schock besteht die Indikation zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung. Die Anlage einer arteriellen Verweilkatheter erlaubt die repetitive Abnahme von notwendigen Blutgasanalysen und Material für weiterführende Laboranalysen.
- Atemfrequenzmonitoring
- Pulsoxymetrie
- Körperkerntemperaturmonitoring
- Urinvolumenmonitoring mittels Blasenverweilkatheter

Intermittierend

- Röntgenübersichtsaufnahme der Thoraxorgane
Bei Aufnahme des Patienten; nach Durchführung invasiver Prozeduren (Anlage zentralvenöser Katheter, Intubation) oder bei gezielter Fragestellung (Pneumonie, Lungenödem, Pleuraergüsse), z. B. einmal täglich
 - Herzgröße, Herzform
 - Zentrale Gefäße (z. B. Aneurysma)
 - Pulmonale Perfusion
 - Lungenödem
 - Pleuraergüsse
 - Infiltrate
 - Kontrolle von zentralen Venenzugängen
- Computertomographie zur weitergehenden Differenzialdiagnose bei Infiltraten
 - Verdacht auf Lungenembolie
 - Verdacht auf Aortendissektion

- 12-Kanal-EKG
Sofort nach Aufnahme und im weiteren Verlauf in Abhängigkeit von der Klinik und der Ursache des kardiogenen Schocks, zumindest einmal täglich. Die Papierdokumentation eines 12-Kanal-EKG zum Nachweis eines akuten oder alten Myokardinfarkts oder einer myokardialen Ischämie ist obligat. Darüber hinaus können relevante Rhythmusstörungen wie AV-Blockierung, Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, gehäufte VES bzw. ventrikuläre Tachykardien nachgewiesen werden.
- Echokardiographie
Die transthorakale Echokardiographie und in Abhängigkeit von der Fragestellung die transösophageale Echokardiographie ist in der Diagnostik des Patienten mit kardiogenem Schock unverzichtbar.⁹ Diese Bildgebung ist so schnell wie möglich nach Aufnahme des Patienten durchzuführen. Weitere Untersuchungen schließen sich bei entsprechender Indikation im Behandlungsverlauf an. Die Echokardiographie ermöglicht u. a. die Bewertung der Pump- und Klappenfunktion des linken und rechten Ventrikels sowie die Detektion akuter Komplikationen des Myokardinfarkts wie Ventrikelruptur, Ventrikelseptumdefekt oder Papillarmuskelabriss.
- Pulmonalarterienkathetermonitoring
Es besteht eine klare Indikation zum invasiven hämodynamischen Monitoring mit dem PAK (► Abschn. 6.3.4). Idealerweise sollte dieses Verfahren mit einer Echokardiographie kombiniert werden
- Allgemeine Laborparameter, zumindest einmal täglich
 - Blutbild, Serumelektrolyte, Transaminasen, Bilirubin sowie Harnstoff und Serumkreatinin sind als Basislabor obligat
 - Akute-Phase-Proteine: Fibrinogen, CRP, Calcitonin
 - Laktatbestimmung
Die Bestimmung der Laktatkonzentration im Plasma dient dem Nachweis einer prolongierten schweren Gewebeshypoxie, die durch inadäquate Perfusion, schwere Hypoxämie, erhöhten Sauerstoffverbrauch oder eine Kombination dieser Faktoren hervorgerufen wird. Nicht hypoxiebedingte Erhöhungen der Laktatkonzentration (z. B. bei Lebererkrankungen oder Einnahme von Metformin) sind auszuschließen
- Biochemische Marker des Myokardschadens und der Herzbelastung (► Abschn. 6.3.2), zumindest einmal täglich
 - Kardiales Troponin T oder I (cTnT, cTnI)
 - CK und CK-MB
 - Fakultativ: Pro-NT-BNP oder BNP
- Gerinnungsstatus (► Abschn. 6.3.2), zumindest einmal täglich
 - Thrombozyten
 - aPTT
 - Prothrombinzeit
 - Fibringen
 - D-Dimere (bei Verdacht auf Venenthrombose, Lungenembolie)

- Blutgasanalysen, mehrfach täglich
Die Bestimmung der arteriellen Blutgasanalysen ist obligat. Sie dient zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches und des Säure-Basenhaushaltes

^a Bruch et al. (2003)

Invasives hämodynamisches Monitoring

Arterielle Druckmessung. Bei allen Patienten mit Kreislaufchock sollte eine kontinuierliche, blutige arterielle Druckmessung erfolgen, da die manuelle Messung mit der Manschette oder mit nichtinvasiven oszillometrischen Techniken aufgrund der Zentralisierung und Vasokonstriktion unzuverlässig ist. In der Regel wird dafür die A. radialis kanüliert; bei schwerster Zentralisation sollte allerdings die A. femoralis bevorzugt werden.

Zentraler Venendruck. Die Messung des zentralen Venendruckes ist bei kritisch Kranken, insbesondere Schockpatienten, für das hämodynamische Monitoring normalerweise nicht genügend, eine Abschätzung der linksventrikulären Vorlast kann damit nicht ausreichend sicher durchgeführt werden, ebenso wenig wie mit der klinischen Einschätzung allein.

Herzzeitvolumen.

- Für die Therapieoptimierung des Patienten im kardiogenen Schock ist die Kenntnis des Herzzeitvolumen (HZV) zwingend erforderlich. Das HZV ist die Regelgröße des Herz-Kreislauf-Systems und wird im Wesentlichen durch Vorlast, Nachlast und Kontraktilität sowie die Herzfrequenz bestimmt.

Klassische klinische Zeichen wie Blutdruck, Urinausscheidung, Halsvenenfüllung, Hautperfusion und Hautturgor erlauben keine zuverlässige Einschätzung der Hämodynamik beim schwerkranken Intensivpatienten (Eisenberg et al. 1984).

Pulmonalarterienkatheter. Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) ist weiterhin ein Grundpfeiler der erweiterten hämodynamischen Überwachung bei Patienten mit kardiogenem Schock (Flieger et al. 2004; Janssens 2001).

Der Einsatz des Pulmonalkatheters wird von den intensivmedizinischen Gesellschaften bei Patienten mit Schock bei folgenden Indikationen empfohlen, meist allerdings nur mit dem niedrigen Evidenzgrad der Expertenmeinung (Pulmonary Artery Consensus Conference Participants 1997, Mueller et al. 1998):

- akuter Myokardinfarkt mit progressiver Hypotension, kardiogenem Schock oder mechanischen Infarktkomplikationen,
- (»kompliziert verlaufender Linksherzinfarkt«),
- Rechtsherzinfarkt mit Hypotension,
- schwere oder progressive kongestive Herzinsuffizienz: Vorwärtsversagen mit Hypotonie und Oligurie sowie
- Rückwärtsversagen mit Dyspnoe und Hypoxämie (Lungenödem),
- Schock, bei ausbleibender Besserung auf die Gabe von Volumen oder Vasopressoren,

- septischer Schock, ohne Ansprechen auf Volumengabe und niedrig dosierte Gabe von inotropen/vasopressorischen Pharmaka,
- Unterscheidung von kardiogenem und nichtkardiogenem Schock, falls anderweitig keine Differenzierung möglich.

Weiterentwicklungen des Pulmonalkatheters ermöglichen die Messung der rechtsventrikulären Auswurfraction sowie der rechtsventrikulären Volumina (hilfreich z. B. bei Rechtsherzinfarkt zur Diagnosesicherung und Therapiesteuerung; z. B. REF-Katheter) sowie die kontinuierliche Bestimmung der gemischtvenösen O₂-Sättigung und des Herzzeitvolumens (z. B. Vigilance-System).

PiCCO-System. Eine zunehmend genutzte Alternative zum PAK ist die arterielle Pulsokturanalyse mittels PiCCO-System (Janssens 2001). Mit dieser Methode ist zwar keine Bestimmung der Drücke im kleinen Kreislauf sowie des pulmonalen Gefäßwiderstandes möglich, wohl aber neben der HZV-Quantifizierung die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens, des extravasalen Lungenwassers sowie des gesamten enddiastolischen Volumens. Diese Volumenparameter scheinen besser mit der kardialen Vorlast zu korrelieren als der mittels PAK erhebbare PAOP (Janssens 2001). Für das Monitoring von Patienten im Schock bedarf diese Methode allerdings noch der weiteren Validierung.

Messung von Sauerstofftransport und -verwertung, Kapnometrie

Die gemischtvenöse O₂-Sättigung (»mixed venous oxygen«, MVO₂; Norm 65–75%) kann durch eine entsprechende Zu- oder Abnahme eine Über- oder Minderperfusion des Gewebes anzeigen, eine nicht gestörte zelluläre O₂-Verwertung vorausgesetzt. Bei einem Herzinfarkt mit Ausbildung einer Herzinsuffizienz werden MVO₂-Werte <60% gefunden, im kardiogenen Schock <40%. Zur Laktatakkumulation kommt es, wenn der MVO₂ auf Werte von 30–40% fällt.

Beim septischen Schock mit seiner gestörten zellulären O₂-Verwertung ist die Messung des MVO₂ nur von eingeschränktem Wert, ebenso beim kardiogenen Schock mit Links-rechts-Shunt infolge eines Ventrikelseptumdefektes.

O₂-Aufnahme (»volume of oxygen«, VO₂) und O₂-Angebot (»delivery of oxygen«, DO₂) können mit den PAK-/PiCCO-Katheter-Messdaten ebenfalls berechnet werden. Ihre Wertigkeit für die individuelle Therapieentscheidung ist noch Gegenstand der Diskussion, ebenso wie die Messung der kontinuierlichen MVO₂-Registrierung mit speziellen Rechtsherzkathetern. Die Messung der zentralvenösen O₂-Sättigung bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in den ersten 6 h auf der Notaufnahme ist bereits Bestandteil eines evidenzbasierten, erfolgreichen Monitoringkonzeptes (Rivers et al. 2001; ▶ Abschn. 6.6.2 und ■ Abb. 6.25).

Die Pulsoxymetrie registriert kontinuierlich die arterielle O₂-Sättigung an der Fingerbeere. Neben technischen Störfaktoren und Bewegungsartefakten erschwert die schockinduzierte Vasokonstriktion die Signalakquisition, besonders bei Herzindexwerten von <2,4 l/min/m².

Zwei neuere Monitoringverfahren – die transkutane/transkonjunktivale pO₂-Messung (Referenzen in Kumar u. Parrillo 2001) und die Magenmukosa-pCO₂-Tonometrie – scheinen

6.4 · Therapieprinzipien bei Schock

für das prognoserelevante Monitoring weniger geeignet (Müller-Werdan u. Werdan 2005) als anfangs gedacht.

Der Grad der regionalen Gewebeoxygenierung im Schock ist spektroskopisch durch Messung der Hämoglobin-O₂-Sättigung und des Cytochrom-aa₃-Redoxstatus möglich (Beilman et al. 1999).

Während die kontinuierliche Messung der CO₂-Atemgaskonzentration (Kapnographie) v. a. in der Notfallmedizin und in der kardiopulmonalen Reanimation zur Beurteilung von Kreislauf- und respiratorischer Funktion zum Einsatz kommt, ist die sublinguale Kapnometrie (Messung des sublingualen CO₂-Partialdrucks) ein neues, nichtinvasives Verfahren zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose von Schockzuständen (Weil et al. 1999).

6.3.5 Prädiktoren des kardiogenen Schocks

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden klinische Modelle entwickelt, die zuverlässig das Auftreten eines kardiogenen Schocks im weiteren Verlauf vorhersagen können. Für den Patienten mit ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) erfolgte dies auf der Grundlage der GUSTO-I- und -III-Studiendaten (■ Tabelle 6.11). Dieser Risiko-Score, der innerhalb weniger Minuten in der Notaufnahme erhoben werden kann, erlaubt auf schnelle und unkomplizierte Weise, eine frühzeitige Abschätzung des Risikos einer Schockentstehung im weiteren klinischen Verlauf (Hasdai et al. 2000b). Ein ähnliches Vorgehen ermöglicht auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne persistierenden STEMI die Risikoabschätzung für das Auftreten eines kardiogenen Schocks im weiteren Verlauf (■ Tabelle 6.12; Hasdai et al. 2000c)

6.4 Therapieprinzipien bei Schock

K. Werdan, R. R. Flieger, U. Müller-Werdan

Die Behandlung (■ Übersicht 6.4) zielt einerseits auf die vorherrschenden Allgemeinsymptome des Schocksyndroms, andererseits auf kausale, auslösende Faktoren.

Das grundsätzliche Ziel der symptomatischen Schocktherapie ist die Wiederherstellung einer suffizienten Durchblutung der Vitalorgane und Gewebe, ehe sich ein Zellschaden ausbilden kann. Dies erfordert einen ausreichenden Herzindex und Blutdruck. Kurze Perioden einer ausgeprägten Minderperfusion werden besser toleriert als gravierende Blutdruckabfälle.

6.4.1 Therapieziele

- Die Aufrechterhaltung eines mittleren Blutdrucks von mehr als 60–65 mmHg hat initial Priorität vor dem Anheben des Herzindex auf Werte von >2,1 l/min/m² im Falle des kardiogenen und obstruktiven bzw. >4,0–4,5 l/min/m² beim septischen und beim volumensubstituierten hämorrhagischen Schock.

Die Durchblutung sollte zumindest so gesteigert werden, dass der arterielle Laktatspiegel unter 2,2 mEq/l verbleibt, eine weitgehende Garantie dafür, dass der Stoffwechsel weiter ae-

rob abläuft und eine ischämische Gewebeschädigung verhindert wird.

Die Basistherapie besteht aus:

- kardiopulmonaler Reanimation,
- Stabilisierung des Herz-Kreislauf-Systems und der Lungenfunktion,
- Stress- und Schmerzbekämpfung,
- Therapie der metabolischen Azidose.

Nach Stabilisierung des Schockzustands mittels dieser Basistherapie beginnt bereits parallel dazu die schockspezifische, möglichst kausale Therapie. Es gilt, die Besonderheiten der Pharmakotherapie beim kritisch Kranken zu beachten (Böhm u. Werdan 2002).

6.4.2 Kardiopulmonale Reanimation

Die Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation (CPR) beinhalten Basismaßnahmen (Herzdruckmassage, Atemspende ohne technische Hilfsmittel) und erweiterte Maßnahmen (Beatmung mit technischen Hilfsmitteln, Elektrotherapie des Herzens, Medikamentengabe, prästationäre Versorgung des akuten Myokardinfarkts). Kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen laufen nach bestimmten Algorithmen ab (■ Abb. 6.11 und 6.12), die sich nach sofort begonnenen Basismaßnahmen (Notruf; Klärung der Fragen: Bewusstlosigkeit? Atemstillstand? Pulslosigkeit? Herzdruckmassage und Atemspende) bei den erweiterten Maßnahmen aufspalten in:

- Algorithmus bei pulsloser Kammertachykardie bzw. Kammerflimmern,
- Algorithmus bei Asystolie und bei elektromechanischer Entkopplung.

Die europäischen und US-amerikanischen Leitlinien zur Reanimation sind zunächst in den ILCOR-Empfehlungen (International-Liaison-Committee-on-resuscitation) und schließlich in den »Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care« zusammengefasst worden (AHA-ECC 2000). Diese Empfehlungen gehen auch auf spezielle Reanimationssituationen ein. Eine aktuelle Übersicht zur kardiopulmonalen Reanimation findet sich in Eisenberg 2001; intrahospitale Notfallsituationen sind in Sablotzki et al. 2000 abgehandelt.

Basismaßnahmen (AHA-ECC 2000)

Basisdiagnostik. Die Alarmierung des Rettungsdienstes sofort nach Feststellung der Bewusstlosigkeit (Reaktionslosigkeit auf Anruf). Nach Alarmierung des Rettungsdienstes (in Deutschland in der Regel über Telefon 110 oder 112) erfolgt die Feststellung des Atemstillstandes (bei überstrecktem Kopf und angehobenem Kinn zum Öffnen der Atemwege) sowie des Kreislaufstillstandes (fehlender Karotispuls). Danach beginnen sofort die Herzdruckmassage und Atemspende, sowohl bei der Einhelfer- als auch der Zweihelfermethode im Verhältnis 15:2.

Faustschlag. Der präkordiale Faustschlag (■ Abb. 6.11; Werdan 2001) gilt bei beobachtetem Herz-Kreislauf-Stillstand als Klasse-I-Intervention (für gewöhnlich indiziert, immer akzeptabel, nützlich und effektiv), im Falle eines nicht beobach-

■ **Tabelle 6.11.** Schock-Risiko-Score zur frühzeitigen Abschätzung des Risikos einer Schockentstehung im weiteren Verlauf bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI). (Nach Hasdai et al. 2000b)

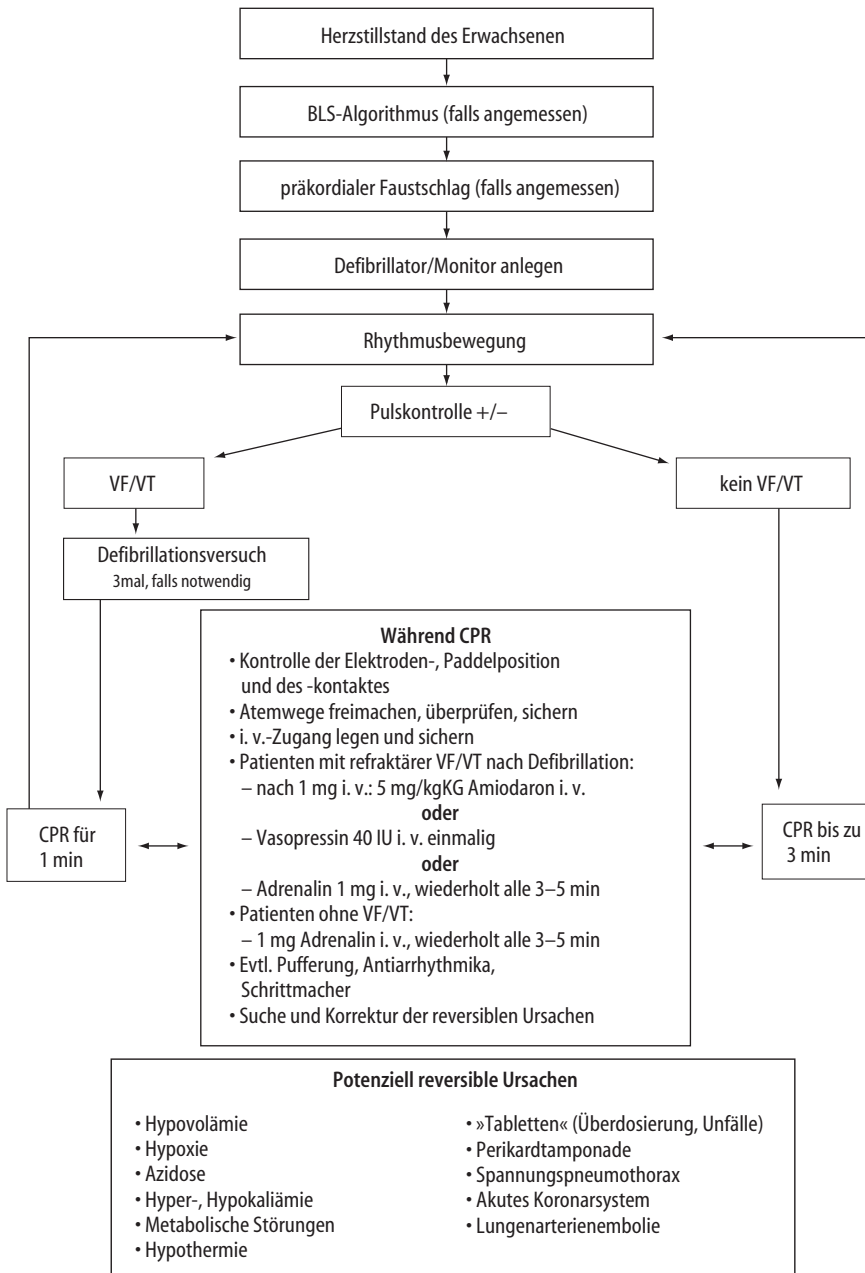
Alter (Jahre)	Herzfrequenz (Schläge/min)	Syst. RR (mmHg)	Diast. RR (mmHg)	Killip (Klasse)	Gewicht (kg)	AMI-Lokalisation	Thrombolytika	Verschiedene Risikofaktoren	Wahrscheinlichkeit der Schockentwicklung nach Krankenhausaufnahme (STEMI)
40 =19 Punkte	80 =8 Punkte	80 =59 Punkte	40 =4 Punkte	I =0 Punkte	60 =17 Punkte	Anterior =8 Punkte	TPA =0 Punkte	Früherer AMI =5 Punkte	130 Punkte = 10% Risiko
50 =25 Punkte	100 =14 Punkte	100 =49 Punkte	60 =5 Punkte	II =9 Punkte	80 =15 Punkte	Inferior =1 Punkt	SK-i.v. =5 Punkte	Frühere Bypass-Operation =6 Punkte	142 Punkte = 20% Risiko
60 =31 Punkte	120 =17 Punkte	120 =39 Punkte	80 =7 Punkte	III =17 Punkte	100 =12 Punkte	Anderer =0 Punkte	Kombi =3 Punkte	Keine frühere PTCA =6 Punkte	149 Punkte = 30% Risiko
70 =37 Punkte	140 =19 Punkte	140 =32 Punkte	100 =9 Punkte		120 =10 Punkte		SK-s.c. =6 Punkte	Weiblich =3 Punkte	155 Punkte = 40% Risiko
80 =43 Punkte	160 =22 Punkte	160 =27 Punkte	120 =11 Punkte		140 =8 Punkte			Hypertonie =2 Punkte	160 Punkte = 50% Risiko
								US-Patient =5 Punkte	

AMI-Lokalisation Infarktlokalisierung (acute myocardial infarction); RF Risikofaktoren; US-Patient relevant für Patienten in USA

■ **Tabelle 6.12.** Schock-Risiko-Score zur frühzeitigen Abschätzung des Risikos einer Schockentstehung im weiteren Verlauf bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI). (Nach Hasdai et al. 2000c)

Alter (Jahre)	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Herzfrequenz (Schläge/min)	Größe (cm)	Risikofaktoren	Wahrscheinlichkeit ^a der Schockentwicklung nach Krankenhausaufnahme (NSTEMI)
30–39 =12 Punkte	40–59 =77 Punkte	40–59 =7 Punkte	130–139 =49 Punkte	Bei Aufnahme Myokardinfarkt =8 Punkte	95 Punkte = 0,1% Risiko
40–49 =25 Punkte	60–79 =71 Punkte	60–79 =14 Punkte	140–149 =43 Punkte	Angina =18 Punkte	158 Punkte = 1% Risiko
50–59 =38 Punkte	80–99 =65 Punkte	80–99 =21 Punkte	150–159 =38 Punkte	ST-Senkung =16 Punkte	203 Punkte = 5% Risiko
60–69 =50 Punkte	100–119 =59 Punkte	100–119 =27 Punkte	160–169 =32 Punkte	Stauung ≤1/3 der Lunge =12 Punkte	223 Punkte = 10% Risiko
70–79 =62 Punkte	120–139 =53 Punkte	120–139 =34 Punkte	170–179 =27 Punkte	Stauung >1/3 der Lunge =21 Punkte	236 Punkte = 15% Risiko
80–89 =75 Punkte	140–159 =48 Punkte	140–159 =41 Punkte	180–189 =22 Punkte		245 Punkte = 20% Risiko
90–99 =88 Punkte	160–179 =42 Punkte	160–179 =48 Punkte	190–199 =16 Punkte		253 Punkte = 25% Risiko
≥100 =100 Punkte	180–199 =36 Punkte	180–200 =55 Punkte	200–209 =11 Punkte		260 Punkte = 30% Risiko
	200–219 =30 Punkte				266 Punkte = 35% Risiko
	220–239 =24 Punkte				
	240–259 =18 Punkte				
	260–279 =12 Punkte				
	≥280 =6 Punkte				

^a Punktezusammenstellung aus Alter, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Größe, Myokardinfarkt, Angina, ST-Senkung und Stauung



■ **Abb. 6.11.** ILCOR-Empfehlungen zu den erweiterten Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation (»advanced cardiac life support algorithm«, ACLS); *BLS* Basic Life Support, Basismaßnahmen; *CPR* kardiopulmonale Reanimation; *VF* Kammerflimmern; *VT* Kamertachykardie; * und Erläuterungen s. Text. (Mod. nach AHA-ECC 2000)

teten Eintritts des Herzstillstandes als Klasse-IIb-Maßnahme (kann hilfreich sein, wahrscheinlich nicht schädlich).

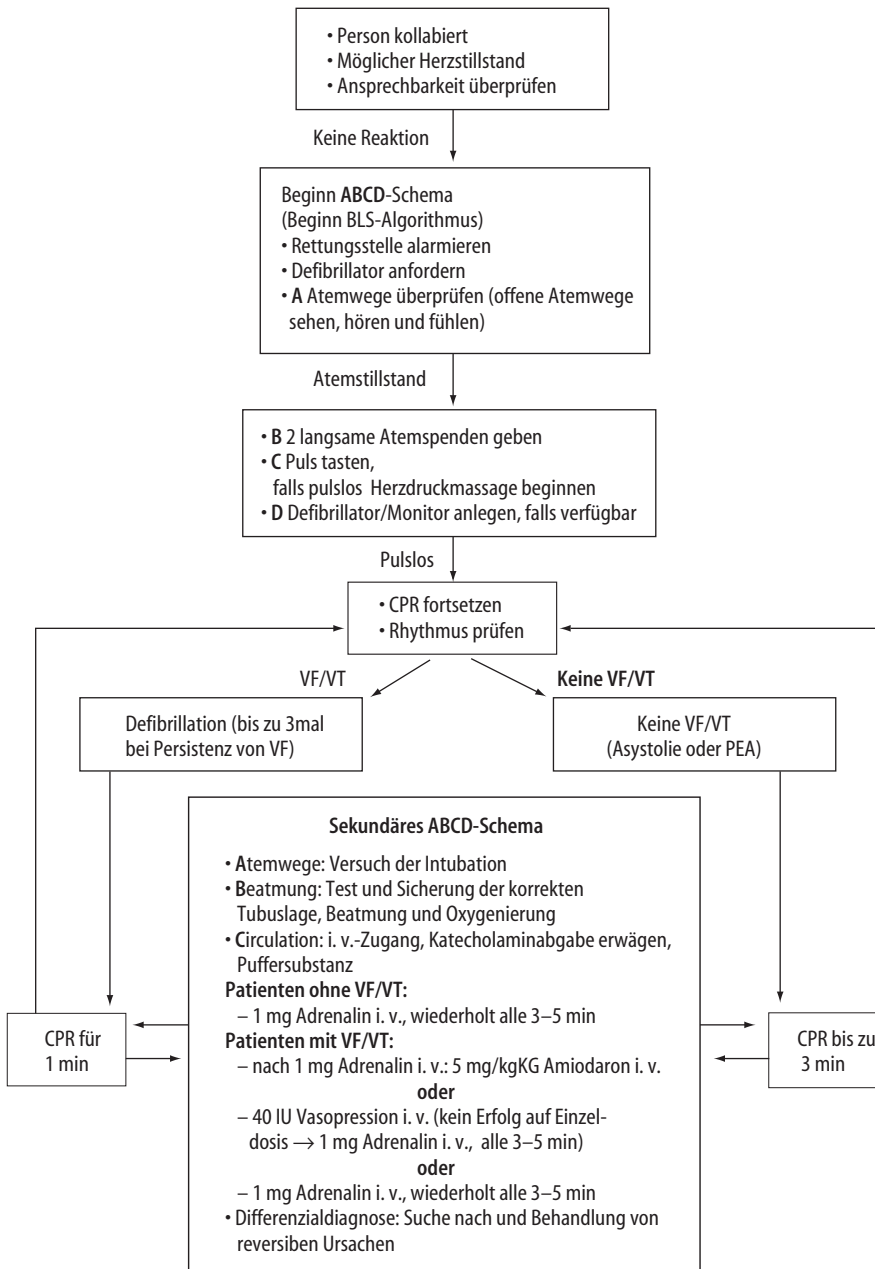
Lagerung. Ein bewusstloser Patient mit Spontanatmung soll in die stabile Seitenlage gebracht werden, soweit kein HWS-Trauma befürchtet werden muss.

Technik der Atemspende. Die Atemspende lässt sich als Mund-zu-Mund-, Mund-zu-Nase- oder Mund-zu-Tracheostoma-Technik durchführen: Aus hygienischen Gründen und bei Gesichtsverletzungen erscheint die Mund-zu-Nase-Beatmung das bevorzugte Verfahren. Bei rekliniertem Kopf und angehobenem Kinn soll das Volumen – ohne Sauerstoffunterstützung – von 0,7–1,0 l (10 ml/kgKG) unter Verschluss des jeweiligen alternativen Atemwegs in 2 s ohne Kraftaufwand in-suffiziert werden; im Falle einer Sauerstoffunterstützung mit

≥40% sollten geringere Atemzugvolumina von 0,4–0,6 l (6–7 ml/kgKG) angewendet werden (AHA-ECC 2000; Döriges u. Wenzel 2001).

Notwendigkeit der Atemspende. Die Notwendigkeit der Atemspende bei der kardiopulmonalen Reanimation wird – obwohl z. Z. Standard (AHA-ECC 2000; Döriges u. Wenzel 2001) – durchaus hinterfragt, dabei postulierend, dass die ausschließliche Thoraxkompression zur Oxygenierung des Blutes in der frühen Phase des Herzstillstandes ausreichen sollten (Eisenberg 2001). Die Ergebnisse einer Studie mit Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand in der Prähospitalphase unterstützen dieses Konzept: Die Krankenhausüberlebensrate der mit und ohne Atemspende reanimierten Patienten war nicht unterschiedlich (Hallström et al. 2000).

■ **Abb. 6.12.** Empfehlungen zur Notfall-Herz-Kreislauf-Behandlung (»emergency cardiovascular care algorithm«, ECC); BLS Basic Life Support, Basismaßnahmen; CPR kardiopulmonale Reanimation; PEA pulslose elektrische Aktivität; VF Kammerflimmern; VT Kammer-tachykardie. * Erläuterungen s. Text. (Mod. nach AHA-ECC 2000)



Technik der Herzdruckmassage. Nicht ruckartig, sondern kontrolliert und mit einer Eindringtiefe von 4–5 cm erfolgen Kompression und Relaxation der 100 Massagestöße/min.

Der Handballen liegt dabei auf dem unteren Drittel des Manubrium sterni, 2 Querfinger oberhalb des Xiphoids. Der die Herzdruckmassage Ausführende positioniert sich mit seinem Oberkörper senkrecht zum Thorax des Bewusstlosen, seine Arme sind dabei gestreckt. Baldmöglichst sollte ein Zweithelfer instruiert und Herzdruckmassage und Beatmung koordiniert durchgeführt werden.

Neue Methoden zur Optimierung der Herzdruckmassage. In der klinischen Erprobung befinden sich verschiedene Methoden zur Steigerung der Effektivität der Herzdruckmassage, wie die sequenzielle thorakoabdominelle Kompression, die CPR mittels pneumatischer Weste, die aktive Kompressi-

ons-Dekompressions-Reanimation und die sog. »inspiratory threshold valve«.

Während die pneumatische Weste v. a. den Kompressionsvorgang automatisiert, haben die anderen genannten Verfahren eine Steigerung des venösen Rückflusses zum Ziel. Derzeit ist die aktive Kompressions-Dekompressions-Reanimation am besten untersucht und konnte in mehreren Studien gute Ergebnisse zeigen, wobei der Erfolg von der Ausbildung und dem täglichen Umgang mit der verwendeten Saugpumpe abhängt (■ Abb. 6.21a,b; Plaisance et al. 1999). Nach den aktuellen Empfehlungen können mechanische Hilfsmittel zur CPR verwendet werden.

Erweiterte Maßnahmen (AHA-ECC 2000) Rettungskette

Sie setzt sich zusammen aus:

- dem leichten Zugang zum Rettungssystem mit einer einheitlichen Notrufnummer;
- der Laienreanimation:
sie ist Bestandteil des Erste-Hilfe-Kurses für Führerscheinkandidaten; anzustreben ist das Erlernen der Laienreanimation durch Angehörige der Hochrisikogruppen, z. B. Koronarkranke;
- der frühestmöglichen Defibrillation,
wo immer möglich, auch durch nichtärztliche Rettungskräfte mittels halbautomatischer Defibrillatoren (»Frühdefibrillation«) vor Eintreffen des Notarztes; die bisherigen Ergebnisse im Flugverkehr und in Casinos sind ermutigend und weiter verfolgungswürdig (AHA-ECC 2000; Priori et al. 2004);
- der frühen Durchführung der Gesamtheit erweiterter Maßnahmen:
dazu ist die Vervollständigung des Notarztrettungssystems anzustreben mit dem Ziel, in 2-reihigen (Rendezvous-)Systemen Notarzteintreffintervalle von 10–15 min, in 1-reihigen (Stationierungssystemen) noch kürzere Intervalle zu erreichen.

Defibrillation

Vor Intubation sollen bei Kammerflimmern oder pulsloser Tachykardie 3 Schocks von 200, 200–300 und 360 J (oder äquivalente biphasische Energien) innerhalb von 30–45 s kurz aufeinanderfolgend appliziert werden, um damit die Impedanzsenkung durch die vorausgegangene Defibrillation auszunutzen und die Wahrscheinlichkeit des Schockerfolgs zu erhöhen (Werdan 2001a).

Durch den Einsatz (semi-)automatischer externer Defibrillatoren durch medizinisches Hilfspersonal und trainierte Laien (Priori et al. 2004) soll die Zeit bis zur meist prognosebestimmenden Defibrillation weiter verkürzt werden.

Beatmung

Nicht länger als 30 s sollte die Intubation als sicherste Beatmungsmethode in Anspruch nehmen. Die Intubation (Klasse-I-Empfehlung) sollte nur durch sehr gut trainierte Personen praktiziert werden.

- Im Zweifelsfall ist (auch aus juristischen Gründen) die leichter zu beherrschende Maskenatmung (Beatmung immer mit 100% Sauerstoff) anzuwenden.

Larynxmaske oder Kombi-Tubus gelten als Klasse-II-Option.

Applikation von Medikamenten

Der (peripher-)venöse Zugang ist ebenfalls eine Klasse-I-Intervention. Die Anflutzeit der Medikamente beträgt 1–2 min. Aufgrund vielfältiger Komplikationsmöglichkeiten wird die Anlage eines zentralvenösen Zugangs nur in Ausnahmefällen als indiziert angesehen. Alternativ besteht insbesondere bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen die Möglichkeit, Medikamente über eine intraossäre Kanüle zu applizieren; dies wird unterhalb der tuberositas tibialis in der Markhöhle platziert und ermöglicht neben der Gabe von Medikamenten auch die Infusion von Flüssigkeit.

Adrenalin, Atropin und Lidocain können in Notfällen auch **endobronchial** über den Tubus gegeben werden (► Abschn. 6.4.8). Hierbei muss dann die Dosis mindestens verdoppelt (2- bis 2,5fach) in 10 ml 0,9%igem NaCl appliziert werden.

- Adrenalin ist das einzige routinemäßig empfohlene Medikament, alle anderen, z. B. Antiarrhythmika, Natriumbikarbonat, Kalzium- und Magnesiumzubereitungen, sind speziellen Reanimationssituationen vorbehalten.

Adrenalin. Die Standarddosis ist 1 mg i.v. alle 3–5 min bis zur Kreislaufstabilisierung, gefolgt von jeweils 20 ml i.v.-Spülvolumen. Dosen über 1 mg haben bestenfalls den primären, nicht jedoch den langfristigen Reanimationserfolg verbessern können (Gueugniaud et al. 1998). Höhere Adrenalin Dosen korrelieren sogar mit einem ungünstigen neurologischen Defizit (Behringer et al. 1998). Dennoch sehen die Empfehlungen im Verlauf der Reanimation eine Eskalation der Adrenalin Dosis auf bis zu 0,2 mg/kgKG alle 3–5 min im Sinne einer Klasse-II-Empfehlung vor.

Vasopressin. Ermutigend, aber noch nicht Standardempfehlung, ist die Wirkung von Vasopressin (40 IE i.v.), das in Vergleichsstudien mit Adrenalin zumindest gleichwertig, bei Nachweis einer Asystolie sogar vorteilhaft war (Wenzel et al. 2004). Im Falle eines adrenalinrefraktären Schocks infolge Kammerflimmerns bei Erwachsenen gilt Vasopressin als Klasse-IIa-Empfehlung.

Atropin. In einer Dosierung von 1 mg als Bolus i.v. alle 3–5 min bis zu einer Gesamtdosis von 0,04 mg/kgKG ist Atropin indiziert bei Asystolie und pulsloser elektrischer Aktivität.

! Cave

Die Dosis von 1 mg Atropin sollte nicht unterschritten werden, da es bei niedrigeren Dosen zu paradoxen Effekten (Bradykardien) kommen kann.

Bei symptomatischen Bradykardien tritt die Atropingabe hinter die transvenöse oder behelfsweise transkutane Stimulation zurück.

Amiodaron. Amiodaron wird empfohlen bei Persistenz von Kammertachykardie oder Kammerflimmern nach Defibrillation und Adrenalingabe (Dorian et al. 2002). Initial wird eine rasche 300-mg-Infusion in 20–30 ml Kochsalz- oder Glukoselösung gegeben, ggf. gefolgt von einer Infusion mit 1 mg/min für 6 h und anschließend 0,5 mg/min bis zu einem täglichen Maximum von 2 g.

Lidocain.

- Die Gabe von Lidocain ist generell nicht als Routinemaßnahme zu sehen, auch nicht bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt!

In einer Dosis von 1,0–1,5 mg/kgKG i.v. kann Lidocain bei Kammerflimmern/pulsloser Kammertachykardie nach erfolgloser Defibrillation und Adrenalingabe verabreicht werden (Wirksamkeit als unsicher eingestuft), ggf. gefolgt von weiteren 0,5–0,75 mg/kgKG innerhalb von 3–5 min (Maximaldosis 3 mg/kgKG oder 200–300 mg/h). Lidocain stellt z. Z. allerdings bei dieser Indikation im Vergleich zu Amiodaron nur ein Antiarrhythmikum der zweiten Wahl dar.

Zur Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher Defibrillation oder Kardioversion kann Lidocain in einer Dosierung von 1,0–1,5 mg/kgKG gegeben werden, gefolgt von 20 ml NaCl 0,9%, mit einer anschließenden Dauerinfusion von 1–2 mg/kgKG/h. Vor einer Defibrillation angewandt, erhöht Lidocain eher die Defibrillationsschwelle.

Ajmalin.

- Monomorphe Kammertachykardien nicht primär ischämischer Genese können mit Lidocain nur zu etwa 10% unterbrochen werden. Dagegen ist Ajmalin (1,0 mg/kgKG i.v.) mit einer 60%igen Erfolgsrate wesentlich effektiver.

Natriumbikarbonat. Da eine bedeutsame arterielle Azidose während der kardiopulmonalen Reanimationsituation in der Regel durch eine unzureichende Ventilation begründet ist und NaHCO₃ selbst zu einem paradoxen intrazellulären CO₂-Anstieg führen kann, ist die Gabe von Natriumbikarbonat üblicherweise nicht indiziert.

In speziellen Situationen kann die Gabe von Bikarbonat allerdings hilfreich sein: bei vorbestehender metabolischer Azidose, bei Hyperkaliämie und bei Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva oder Phenobarbital. Nach protrahiertem Herz-Kreislauf-Stillstand oder langdauernden Wiederbelebungsmaßnahmen – nach ineffektiver Defibrillation, Herzmassage, Intubation, Beatmung und Vasopressorentherapie – kann Bikarbonat (1 mEq/kgKG als initiale Dosis) von Nutzen sein.

Andere Puffersubstanzen haben bisher keinen Eingang in die offizielle Empfehlung gefunden.

Elektrolyte: Kalzium, Magnesium. Eine Kalziumgabe als Routinemaßnahme kann nicht empfohlen werden. Nur im Falle einer Hypokalzämie, einer Hyperkaliämie oder einer Intoxikation mit Kalziumantagonisten ist die Gabe von Kalzium bedingt indiziert (Klasse-IIb-Empfehlung): 10%ige Kalziumchloridlösung in einer Dosis von 2–4 mg/kgKG, Wiederholung in 10-minütigen Intervallen möglich.

Die Applikation von Magnesium (intravenöse Gabe von 1–2 g Magnesiumsulfat in 1–2 min) ist indiziert bei bestätigter Hypomagnesiämie und refraktärem oder rezidivierendem Kammerflimmern. Ebenfalls indiziert ist die intravenöse Gabe von 1–2 g Magnesiumsulfat bei Torsade-de-pointes-Tachykardien.

Elektrostimulation

Enttäuschend war bisher der Einsatz der transkutanen antibradykarden Stimulation in einer Studie mit 1056 Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand. Weder bei Asystolie noch überbrückend nach Defibrillation mit nachfolgender Asystolie konnte dadurch der Ausgang der prähospitalen kardiopulmonalen Reanimation entscheidend effizienter gestaltet werden (Literatur in Werdan 2001).

Hypothermie/Cooling

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass nach kardiopulmonaler Reanimation durch die Induktion einer milden therapeutischen Hypothermie mit Temperaturen zwischen 32 und 34°C eine Verbesserung des Überlebens und der neurologischen Funktion erreicht werden kann (Bernard et al. 2002; Group ThaCaS 2003); aufgrund der guten Ergebnisse ist das

»Cooling« nach CPR bei Herzstillstand infolge Kammerflimmerns als Klasse-I-Maßnahme in die ILCOR-Empfehlungen eingegangen (Nolan et al. 2003).

6.4.3 Stabilisierung von Herz-Kreislauf-System und Lungenfunktion

Nach eventueller Durchführung von Reanimationsmaßnahmen erfolgt die Stabilisierung des Herz-Kreislauf-Systems und der Lungenfunktion. Zur Herz-Kreislauf-Stabilisierung dienen kristalloide und kolloide Plasmaersatzlösungen sowie der Einsatz von Katecholaminen (► Abschn. 6.4.6 und 6.4.7).

Intubation und Beatmung. Da nicht wenige Schockpatienten ein begleitendes Trauma haben oder bewusstseinsgetrübt sind, muss eine ausreichende Ventilation gesichert werden. Dies kann die tracheale Intubation und die mechanische Beatmung erforderlich machen. Die Indikation zur Beatmung richtet sich nach den Standardkriterien. Intubierte Patienten sollten initial mechanisch beatmet werden, um den peripheren O₂-Verbrauch, z. B. der Atemmuskulatur, so niedrig wie möglich zu halten.

- Da Lungeninfiltrate und Lungenödem häufig sind, ist der Einsatz einer Überdruckbeatmung (»positive endexpiratory pressure«, PEEP) zur Erzielung einer ausreichenden Oxygenierung erforderlich.

Hypoxämie und eine übermäßige Atemarbeit können zur Verschlimmerung der Herzinsuffizienz beitragen. Eine gemessene arterielle O₂-Sättigung von >92% und ein arterieller O₂-Partialdruck von mindestens 60 mmHg können als Kontrollparameter herangezogen werden. Die aktive Atemarbeit ist am gesamten O₂-Verbrauch mit einem hohen Anteil beteiligt; bei bestimmten Lungen-Thorax-Traumen und Multiorganversagen kann er bis zu 50% betragen (Seige et al. 2001).

- Bereits bei den ersten Hinweisen auf eine erhöhte Atemarbeit sollte eine Atemunterstützung vorgenommen werden, um zur Entlastung des Herzens beizutragen (Lehmann et al. 2003; Seige et al. 2001).

Dazu dienen auch Anxiolyse und Analgesie, Relaxierung zur Einsparung von Sedativa und die Beseitigung von Fieber (Hyperthermie steigert den O₂-Verbrauch um 7%/°C).

Ebenfalls beachtet werden müssen die negativen Auswirkungen der PEEP-Beatmung auf die Herzfunktion (Zunahme der rechtsventrikulären Nachlast, Zunahme des rechtsventrikulären Durchmessers und Abnahme der linksventrikulären diastolischen Dehnbarkeit, direkte myokarddepressive Wirkung), ebenso bei kontrollierter mechanischer (»controlled mechanical ventilation«, CMV) oder intermittierender Ventilation (»intermittent mandatory ventilation«, IMV). Die langwierige und schwierige Weaning-off-Phase gerade bei herzkranken und Schockpatienten kann durch Einhalten standardisierter Protokolle erleichtert werden (Lehmann et al. 2003; Seige et al. 2001).

Die Myokarddepression kann weiterhin verstärkt werden durch Anästhetika und Barbiturate. Während Benzodiazepine und Opioide für sich keine relevante Myokarddepression hervorrufen (mit Ausnahme von Meperiden), können sie in Kombination einen additiven negativ-inotropen Effekt induzieren.

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Beatmung des Schockpatienten, speziell des Patienten mit kardiogenem Schock, gibt es z. Z. noch nicht (Kontoyannis et al. 1999; Lesage et al. 2004). Bei Überwiegen der Vorteile der maschinellen Beatmung bei Patienten mit kardiogenem Schock (Reduktion der kardialen Vor- und Nachlast, Abnahme der pulmonalen Stauung, Reduktion der Atemarbeit) erscheint eine eher großzügige Indikationsstellung bei diesen Patienten gerechtfertigt. Ein engmaschiges kardiopulmonales Monitoring und ein rasches Anpassen der Beatmung an Änderungen der Herzfunktion ist angebracht (Lehmann et al. 2001; Seige et al. 2001).

Antiarrhythmische Therapie. Ein spezifisches Muster an Rhythmusstörungen ist für den Schockpatienten nicht dokumentiert. Dennoch muss häufig mit potenziell malignen Rhythmusstörungen gerechnet und entsprechend behandelt werden. Die im kardiogenen Schock meist vorhandene hochgradige Pumpfunktionseinschränkung reduziert die Frequenztoleranz des Patienten beträchtlich und birgt so die Gefahr einer weiteren Verschlechterung der Schockzustandes, falls die hämodynamisch relevante Rhythmusstörung nicht rasch beseitigt wird.

6.4.4 Stress- und Schmerzbekämpfung

Abhängig von der klinischen Situation (z. B. kardiogener Schock bei Herzinfarkt) kann eine Schmerzbehandlung und eine Analgosedierung erforderlich werden (Ruß et al. 2005). Intravenöse Morphinbolusgaben (2–5 mg i.v. alle 5–30 min bis zu einer Gesamtdosis von 2–3 mg/kgKG) sind, z. B. in den ersten Stunden eines Herzinfarktes, das Mittel der Wahl. Auf eine mögliche Blutdrucksenkung infolge einer direkten und indirekten Hemmung des Sympathikus muss geachtet werden, v. a. bei relativer Hypovolämie. Im Kreislaufchock kann die Morphinclearance durch die Minderperfusion der Leber eingeschränkt sein. Morphin hemmt nicht nur den Schmerz, sondern trägt auch zur Senkung des O₂-Verbrauchs bei.

6.4.5 Therapie der metabolischen Azidose

Der wichtigste Parameter der metabolischen Azidose ist der Laktatanstieg. Die Anhebung des extrazellulären pH-Werts mit Bikarbonat führt nicht immer zum gewünschten Erfolg des intrazellulären pH-Anstiegs, der zudem eine Linksverschiebung der Hämoglobindissoziationskurve und damit eine erschwerte O₂-Abgabe an das Gewebe bewirkt. Die Therapie der Laktatazidose kann aber zu einer Besserung der systemischen und hepatischen Zirkulation führen, die ihrerseits zum Abbau verbleibenden Laktats beiträgt.

Der therapeutische Einsatz von Bikarbonat sollte auf pH-Werte von 7,10–7,15 beschränkt bleiben. Klinisch wurde die Hämodynamik von Schockpatienten durch Bikarbonat auch bei ausgeprägter Azidose nicht verbessert (Cooper et al. 1990); eine isolierte Stimulation der Pyruvatdehydrogenase mit Dichloracetat senkte bei Laktatazidose die hohe Letalität von 70% nicht (Stacpoole et al. 1992).

6.4.6 Volumentherapie

Kristalloide und kolloidale Plasmaersatzlösungen

Ob kolloidale oder kristalloide Lösungen zur Volumensubstitution besser geeignet sind, wird seit langem kontrovers diskutiert; die Art der Lösung scheint allerdings für den Therapieerfolg nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Unterschiede bezüglich Morbidität und Letalität konnten für verschiedene Flüssigkeitsregimes bisher nicht eindeutig gezeigt werden (Kreimeier u. Prückner 1998; Müller-Werdan u. Werdan 2005; Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine 1999).

Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen sind kostengünstig, leicht zu lagern, steigern ausreichend die Diurese und können zusätzlich extravasale Flüssigkeitsverluste bei Dehydrationszuständen ersetzen. Nachteilig sind das Auftreten ausgeprägter peripherer Ödeme und die relativ kurze hämodynamische Wirksamkeit (■ Tabelle 6.13).

Am häufigsten kommen physiologische (0,9%ige) Kochsalzlösung und Vollelektrolyte (z. B. Ringer-Laktatlösung) zum Einsatz, die sich beide gleichermaßen im Intravasalraum und im Interstitium verteilen; nach 1 h finden sich aber nur noch weniger als 25% des infundierten Volumens in der Zirkulation. Beide Lösungen senken den kolloidosmotischen Druck. Im Vergleich zu kolloidalen Lösungen muss etwa das 2- bis 4fache des intravasalen Flüssigkeitsdefizits an kristalloider Flüssigkeit zur Erzielung einer vorübergehenden Normovolämie infundiert werden.

- 🔍 5%ige Glukoselösung findet sich 1 h nach Infusion nur noch zu 8% im Intravasalraum; sie erhöht neben dem Volumen des Extrazellulärraums unerwünschterweise auch das des Intrazellulärraums (infolge des Wassereinstroms in die Zellen zum Ausgleich des infusionsbedingten osmotischen Gradienten). Sie sollte deshalb zur Volumentherapie nicht verwendet werden.

Kolloidale Lösungen

Zu den kolloidalen Lösungen zählen Albumin, Hydroxyäthylstärke, Dextran und Gelatine (■ Tabelle 6.13). Diese verbleiben zunächst vorwiegend im Intravasalraum und stellen dort den plasmaonkotischen Druck wieder her. Sie führen demzufolge in geringerem Ausmaß zu peripheren Ödemen, und es genügen kleinere Volumina zur Substitution als beim Einsatz von kristalloiden Lösungen. Nachteile sind neben den hohen Kosten die bekannten, substanzspezifischen Nebenwirkungen (s. unten). Dass kolloidale Lösungen v. a. bei der Sepsis mit ihrer erhöhten Kapillarpermeabilität das Auftreten eines Lungenödems fördern, ist viel diskutiert, aber bisher nicht gesichert worden.

Von den kolloidalen Substanzen wird in Deutschland am häufigsten Hydroxyäthylstärke eingesetzt. Für die initiale Volumentherapie mit kolloidalen Lösungen erscheinen 6%ige Lösungen von mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke (HES 200.000/0,5 oder 200.000/0,62) sowie die 6%ige Dextran-60-Lösung (Macrodex) am besten geeignet. Nicht nur wegen der limitierten Tagesdosen können die kolloidalen Lösungen mit Kristalloiden (z. B. im Verhältnis 1:1) kombiniert werden. Die derzeitige Datenlage spricht dafür, dass das Kolloid der Zukunft eine Stärkepräparation der dritten Genera-

■ **Tabelle 6.13.** Charakteristika von Volumenersatzlösungen

Kolloide					
Substanz	Mittleres Molekulargewicht	Initialer plasmaexpandierender Effekt (%)	Wasserbindungs-kapazität (ml/g)	Wirkdauer (h)	Anaphylaktoide Reaktionen (%)
6% Dextran	70.000	ca. 130	ca. 20	ca. 5–6	0,069
6% HES450/0,7 ^a	450.000	ca. 100	14	ca. 5–6	0,085
10% HES 200	200.000	ca. 130–150	14	ca. 3–4	0,085
6% HES 200/0,5 ^a	200.000	ca. 100		3–4	
6% HES 200/0,62 ^a	200.000	ca. 100		5–6	
6% HES 70/0,5 ^a	70.000	ca. 80		1–2	
6% HES 130/0,4 ^a	130.000	ca. 100		2–3	
3% Gelatine	35.000	ca. 70	40–50	ca. 1–2	0,066–0,146
5% Albumin	69.000	ca. 100	14	ca. 3–4	0,011
Kristalloide					
0,9%ige Kochsalzlösung, Ringer-Laktat-Lösung Geeignet für kurzzeitige Plasmaexpansion Ungefähr 25% des Volumens verweilen für 1 h im Intra-vasalraum					
5%ige Glukoselösung Intravasale Verweildauer deutlich kürzer Sollte nicht zum Zwecke der Plasmaexpansion benutzt werden					

^a Substitutionsgrad. (Nach Boldt 2003)

tion (HES 130/04; ■ Tabelle 6.13) sein wird (Boldt 2003; Dietrich 2001).

Albumin. Albumin findet als 5%ige (kolloidosmotischer Druck ca. 20 mmHg) und als 20- bis 25%ige Lösung (kolloidosmotischer Druck ca. 80–100 mmHg) Verwendung und verbleibt relativ lange im Intra-vasalraum (>90% nach 2 h). Bei Hypovolämie ist initial eher die 5%ige Lösung angebracht; bei ödematösen Patienten kann die Verwendung der hyperonkotischen Albuminlösung eine erwünschte Flüssigkeitsverschiebung aus dem Interstitium in den Intra-vasalraum bewirken.

Beim direkten Studienvergleich der Volumensubstitution kritisch Kranker erbrachten die Gabe von Albumin im Vergleich zu Kochsalzlösung keine Unterschiede hinsichtlich Letalität und Morbidität (SAFE Study Investigators 2004).

- Kristalloide und synthetische kolloidale Lösungen haben das Humanalbumin bei der Volumentherapie weitgehend ersetzt; geblieben ist beim Erwachsenen als Indikation eine Hypalbuminämie <2,5 g/dl bzw. ein Gesamteiweiß <4,0–4,5 g/dl.

Es ist jedoch nicht sinnvoll, eine Hypalbuminämie als Folge eines kapillären Lecks (wie bei der Sepsis) mit Albumin vollständig auszugleichen, da dieses mit einer Halbwertszeit von 1–6 h aus dem Intra-vasal- in den Extra-vasalraum abwandert. Der Absolutwert des kolloidosmotischen Drucks hat sich als Parameter zur Albuminsubstitution nicht durchgesetzt. Unerwünschte, in der Regel milde Nebenwirkungen (Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria) treten mit einer Häufigkeit von ca. 0,5% auf; die Blutgerinnung wird nicht beeinträchtigt. Bei der Infusion großer Albuminmengen kann es zu einer Senkung des ionisierten Plasmakalziums kommen.

Dextrane. Dextrane sind hochmolekulare lineare Polysaccharide mit vereinzelt Seitenketten, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung. Sie werden entsprechend ihrer Molekularmasse entweder direkt (MG <50.000) oder nach Enzymdegradation, bevorzugt renal, eliminiert. Durch den hohen kolloidosmotischen Druck füllt die 10%ige Dextran-40-Lösung den Intra-vasalraum durch einen ausgeprägten Einstrom aus dem Interstitium auf, was im Schock mit gestörter Mikrozirkulation erwünscht, bei einem depletierten Extra-zellulär- raum jedoch eher unerwünscht ist.

Dextran 40 reduziert die Geldrollenbildung der Erythrozyten, und es soll auch die Gewebeoxygenierung verbessern.

Hydroxyäthylstärkepräparationen. Im deutschsprachigen Raum ist Hydroxyäthylstärke (HES) sicherlich die am häufigsten eingesetzte Substanz zur Therapie der Hypovolämie. HES-Lösungen werden aus Kartoffel- oder Maisstärke produziert Innerhalb der letzten Jahre ist es zur Entwicklung deutlich verbesserter HES-Präparationen (1. Generation: 450/07; 2. Generation: 70/05, 200/05, 200/0,62; 3. Generation: 130/04; ■ Tabelle 6.13) hinsichtlich intra-vasalem HES-Abbau und Nebenwirkungsprofil – RES-Speicherung oder Nephrotoxizität (s. unten) – gekommen (Boldt 2003).

Je höher das Molekulargewicht und der durchschnittliche Substitutionsgrad mit Hydroxyäthylgruppen, um so länger ist die Verweildauer im Organismus und die Volumenwirkung. Das Ausmaß der Substitution der Glukose mit Hydroxyäthylgruppen bestimmt die Degradierbarkeit der HES-Moleküle durch plasmatische (α -Amylase) und v. a. lysosomale Glykosidasen. Kleinere Bruchstücke werden über die Nieren ausgeschieden, größere im retikuloendothelialen System phagozytiert. Mit Ausnahme des niedermolekularen HES 40/0,5 rekrui-

6.4 · Therapieprinzipien bei Schock

tieren die anderen HES-Lösungen Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum (Volumenfülleffekt >1). Der Volumenzweifeffekt beruht auf einer Zunahme onkotisch wirksamer Teilchen infolge intravasaler Degradation höhermolekularer HES-Anteile durch Glykosidasen zu kleineren Bruchstücken; er erreicht ca. 60 min nach Infusion sein Maximum.

Gelatinelösungen. Verwendet werden Oxipolygelatine, modifizierte Gelatine und harnstoffvernetzte Gelatine. Sie werden aufgrund ihrer verhältnismäßig niedrigen Molmassen relativ rasch renal eliminiert und steigern die Diurese, sind fast iso-onkotisch zu Plasma und bewirken deswegen trotz des hohen Wasserbindungsvermögens keine Volumenexpansion. Zur Erzielung und zum Erhalt einer Normovolämie muss daher beim Einsatz von Gelatinepräparaten im Vergleich zu Dextran- und HES-Lösungen primär höher dosiert und häufiger nachinfundiert werden.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Anaphylaktische/anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen (UVR). In 0,1–2% der Fälle (bei bereits bestehender sympathoadrenerger und Stressreaktion vermutlich deutlich niedriger) sind UVR mit Symptomen harmloser kutaner Reaktionen über Kreislaufreaktionen und Bronchospasmus bis zu lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf- und Atemstillständen für alle im Handel befindlichen künstlichen Kolloide beschrieben (■ Tabelle 6.13).

Dextran-UVR. Die Dextran-UVR beruht auf einer Immunkomplexanaphylaxie infolge präexistenter, mit Dextran kreuzreagierender Antikörper, vornehmlich IgG₂-Antikörper in hohen Titerstufen. Nach Vorgabe von 20 ml Dextran mit einem Molekulargewicht von 1000 (z. B. Promit; Prinzip der Haptenhemmung) treten Dextran-UVR nicht wesentlich häufiger auf als UVR nach anderen Kolloiden.

Gelatine-UVR. Bei Gelatine-UVR konnte eine direkte Histaminausschüttung nachgewiesen werden (zumindest mitbedingt durch einen vom Hersteller zwischenzeitlich beseitigten Überschuss an Vernetzungsmittel). Sowohl Häufigkeit als auch Schweregrad dieser UVR lässt sich durch Vorbehandlung mit Histamin-H₁- und -H₂-Rezeptorenblockern senken.

HES-UVR. HES-UVR sind in ihrer Ursache bisher nicht geklärt. Höhergradige Reaktionen konnten bislang nicht auf die alleinige Verabreichung, insbesondere von neueren HES-Präparationen (HES 200), zurückgeführt werden. Die im Vergleich sehr gute Verträglichkeit beruht möglicherweise auf der molekularen Strukturähnlichkeit mit Glykogen.

Gerinnungsstörungen. Diese können bei allen künstlichen Kolloiden nach hohen Dosen als Dilutionskoagulopathie auftreten. Spezifische, qualitativ gleichsinnige inhibitorische Wirkungen auf die Hämostase verursachen aber nur Dextran und HES, erstere wesentlich ausgeprägter: Dämpfung der primären Hämostase durch Coating-Effekte auf Endothel und Thrombozyten; dosisabhängige Inhibierung der plasmatischen Gerinnung durch Interaktion mit Gerinnungsfaktoren, insbesondere mit sämtlichen Faktor-VIII-Qualitäten, sowie Erleichterung der Gerinnselauflösung durch die endogene Fibrinolyse infolge einer veränderten Fibrinpolymerisation. Dem-

zufolge wird z. Z. eine Dosislimitierung von 1,5 g/kgKG Dextran/Tag empfohlen. Für HES werden 2 g/kgKG (HES 200/0,5) bzw. 1,2 g/kgKG (HES 450/0,7) angegeben; für Gelatinepräparate gelten keine Dosisbeschränkungen.

Beeinflussung der Nierenfunktion. Eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution mit Kristalloiden ist zur Vermeidung von Nierenfunktionsstörungen von besonderer Bedeutung.

! Cave

Bei Vorliegen eines Flüssigkeitsmangels kann es durch die Zufuhr von Lösungen mit hohem kolloidonkotischem Druck zu einem Hyperviskositätssyndrom kommen, mit fatalen Folgen für die Nierenfunktion (»hyperoncotic acute renal failure«).

Dies fand sich bei der Gabe von HES, Dextranen, vornehmlich des hyperonkotischen Dextran 40 und auch von hochkonzentrierten Humanalbuminlösungen (20%). Durch Verabreichung von Elektrolytlösungen lässt sich bei dieser reversiblen Nierenfunktionseinschränkung eine adäquate Diurese wieder herstellen.

Bezüglich der Nierenfunktionsbeeinträchtigung durch HES gibt es unterschiedliche Befunde (Boldt 2003). Unter Berücksichtigung von Vorsichtsmaßnahmen (Ausgleich eines Flüssigkeitsmangels mit Kristalloiden) bzw. Ausschlusskriterien (vorbestehend deutlich eingeschränkte Nierenfunktion«) scheint ein Volumenersatz mit nieder- (MG=70.000) bzw. mittelmolekularer (MG=130.000, 200.000), niedrig substituierter (DS 0,4;05) HES in Bezug auf die Nierenfunktion auch bei Intensivpatienten sicher möglich. Die 3.-Generations-Stärke könnte auf Grund der günstigen physikochemischen Eigenschaften auch beim Patienten mit bereits vorbestehender Nierendysfunktion in dieser Situation einsetzbar sein (Boldt 2003).

RES-Speicherung. HES und Dextran werden zusätzlich zu ihrer renalen und gastrointestinalen Ausscheidung und ihrem enzymatischen Abbau (Amylase, Dextranase) zu einem kleinen Prozentsatz in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) der Leber, Lunge, Milz und den Lymphknoten gespeichert. Diese Speicherung ist zeitlich begrenzt, von der verwendeten Lösung und individuellen Faktoren abhängig und klinisch i. Allg. ohne Relevanz. Kasuistisch wird von einer exzessiven RES-Überladung mit potenzieller respiratorischer, Leber- und Niereninsuffizienz berichtet, v. a. beim Einsatz von hochmolekularem Dextran und HES (450/0,7; Ginz et al. 1998).

Vergleich kristalloider und kolloidaler Lösungen

Hierbei sind folgende Aspekte von Interesse:

- Hämodynamik,
- Lungenfunktion,
- Organperfusion.

Hämodynamik. Zweifellos lässt sich mit beiden Lösungen eine adäquate Volumensubstitution erzielen, allerdings werden mit kristalloiden Lösungen beim Sepsispatienten 2- bis 4-mal größere Volumina benötigt (stärkere Gewichtszunahme und Ödemneigung der Kranken) als mit kolloidalen, und es dauert länger bis zur Erzielung der hämodynamischen Stabilität.

Einige Zahlen sollen dies untermauern: Bei kritisch Kranken führt die Gabe von 500 ml Albumin 5% bzw. Dextran 70

zu einer Zunahme des Intravasalvolumens um jeweils 600–700 ml, die Gabe von 500 ml Dextran 40 sogar um mehr als 1 l; dagegen hat die Infusion von 1 l Ringer-Laktatlösung eine Plasmavolumenzunahme von <150 ml zur Folge. Bei postoperativen Patienten steigern je 1 l Dextran 70, 6% HES hochmolekular, 5% Albumin bzw. isotonische Kochsalzlösung das Plasmavolumen um 790, 710, 490 bzw. 180 ml.

In einem Cross-over-Vergleich bei kritisch Kranken erzielte die Gabe von 100 ml Albumin 25% eine Zunahme des Plasmavolumens 45 min nach Infusionsende um 465 ml, nach 1 l Ringer-Laktatlösung waren es dagegen kurzfristig maximal 194 ml. Wesentliche Verbesserungen der Hämodynamik und des O₂-Transports korrelieren eindeutig mit der Plasmaexpansion. Sie sind nach Gabe kristalloider Lösungen entweder gar nicht oder wesentlich schwächer als nach Infusion kolloidaler Lösungen nachweisbar.

Die Wirksamkeit der einzelnen kolloidalen Lösungen untereinander scheint vergleichbar (■ Tabelle 6.13), die Wirkdauer der HES-Lösungen dagegen länger als die der 5%igen Albuminlösung.

Lungenfunktion. Bei der Diskussion um die ideale Volumenersatzlösung spielt die potenzielle Gefahr der Auslösung eines Lungenödems eine entscheidende Rolle. Verfechter des Einsatzes kolloidaler Lösungen führen an, dass kristalloide Flüssigkeiten den kolloidosmotischen Druck (KOD) nachhaltig erniedrigen und damit diese Gefahr hervorrufen. Befürworter des Einsatzes kristalloider Lösungen fürchten dagegen bei der Anwendung kolloidaler Lösungen einen verstärkten Abstrom kolloidosmotisch wirksamer Moleküle durch die geschädigte alveolokapilläre Membran ins Interstitium, verbunden mit einem Anstieg des extravaskulären KOD und damit der Gefahr der Ausbildung oder Verstärkung eines Lungenödems.

Organperfusion.

➤ Eindeutige Vorteile hinsichtlich der Organperfusion sind weder für kristalloide noch für kolloidale Lösungen bei der Volumensubstitution kritisch Kranker überzeugend belegt (Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Zielkriterien

Als Zielkriterien einer adäquaten Flüssigkeitssubstitution des Schocks dienen zunächst klinische Parameter wie Herzfrequenz, Diurese und Blutdruck, die sich in den physiologischen Bereichen bewegen sollten. Bei Ausbleiben einer raschen hämodynamischen Stabilisierung und bei Patienten mit bereits vorbestehender eingeschränkter Herzfunktion empfiehlt sich das invasive Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter (► Abschn. 6.3.4).

Während der Volumensubstitution muss mit dilutionsbedingtem Abfallen von Hämatokrit und Hb (1–3 g/dl) gerechnet werden, die in der Regel auch akzeptiert werden können: bei einem Hämatokritwert von 30% liegt eine maximale O₂-Transportkapazität ohne Gefahr einer Gewebhypoxie vor. Während der primären Volumentherapie – in der initialen Phase der Hypovolämie – ist aus diesem Grund ein Hb-Wert von 10–11,5 g/dl bzw. ein Hämatokrit von 30–35% als ausreichend anzusehen. Nachfolgend – bei Normovolämie, erzielt durch Volumengabe – ist eine Substitution von Erythrozytenkonzentraten erst ab Hb-Werten <8–10,0 g/dl indiziert

Erythrozytentransfusion und Erythropoetingabe

Erythrozytentransfusion

Kritisch Kranke. Bei kritisch Kranken ist eine mäßige Anämie infolge eines okkulten Blutverlustes und einer supprimierten Erythropoese nicht selten. Übereinstimmung besteht darüber, dass Patienten mit akuter Anämie und einem Hämoglobinwert von ≤7 g/dl und darunter entsprechend den allgemeinen Empfehlungen (Simon et al. 1998) mit Erythrozytentransfusionen substituiert werden sollten.

Dagegen konnte bei kritisch Kranken mit Hb-Werten von 7–10 g/dl durch Erythrozytentransfusionen die Prognose nicht verbessert werden (Hebert et al. 1999). Mögliche günstige Effekte der Transfusion könnten durch ungünstige Reaktionen – wie rheologische Störungen gealterter transfundierter Erythrozyten, Störungen der Immunfunktion infolge der Transfusion nicht leukozytengefilterter Erythrozyten (Blumberg u. Heal 1998) – wieder zunichte gemacht werden.

Sepsispatienten. Die Gabe eines Erythrozytenkonzentrates erbrachte bei anämischen (Hb <10 g/dl) Sepsispatienten keine Verbesserung der O₂-Utilisation, weder global (VO₂) noch regional (Magentonometrie). Beobachtet wurde eine 10%ige Zunahme des linksventrikulären Schlagarbeitsindex, aber auch eine ungünstige, 15%ige Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstands (Fernandes et al. 2001).

Bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock mit einem Hämatokrit <30% und gleichzeitig einer auf <70% erniedrigten zentralvenösen Sauerstoffsättigung (S_{cv}O₂) wird die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zur Anhebung des Hämatokrits auf ≥30% empfohlen, zumindest in der Frühphase der Sepsis innerhalb der ersten 6 h auf der Notaufnahme (Rivers et al. 2001). Ansonsten gilt die Empfehlung, Erythrozytenkonzentrate bei einem Hämoglobinwert <7,0 g/dl (<7,0 g/l) zu geben und das Hb auf einen Wert von 7,0–9,0 g/dl anzuhoben (Dellinger et al. 2004).

Erythropoetingabe

Kritisch Kranke. Die verminderte Erythropoetinbildung beim anämischen kritisch Kranken und der hohe Anteil von knapp 40% transfundierten Intensivpatienten bilden die Rationale für die Erprobung einer Erythropoetingabe (EPO) bei Intensivpatienten: Im Rahmen einer Studie mit 1300 Intensivpatienten wurden wöchentlich – bis zu 4-mal – 40.000 Einheiten rHuEPO bzw. Placebo gegeben. Die EPO-Gabe reduzierte den Prozentsatz transfusionspflichtiger Patienten von 60,4 auf 50,5% und die Zahl der Transfusionen um 19%, wobei der Hb-Anstieg mit 1,32 g/dl stärker ausfiel als in der Placebogruppe (0,94 g/dl). Die Letalität der EPO-Gruppe war mit 14% nicht unterschiedlich im Vergleich zu der der Placebogruppe (Corwin et al. 2002).

Der Nutzen dieser EPO-Gabe bei Intensivpatienten wird z. Z. kritisch gesehen (Eckardt 2003).

Sepsispatienten. Bei Patienten mit schwerer Sepsis wird Erythropoetin zur Behandlung einer Anämie nicht empfohlen (Dellinger et al. 2004).

Hyperton-onkotische Lösungen

Mit Ausnahme des hypovolämisch-traumatischen Schocks mit Versorgungsengpässen gibt es bei allen anderen Schock-

6.4 · Therapieprinzipien bei Schock

formen z. Z. für den Einsatz hyperten-onkotischer Lösungen keine Indikation (Meier-Hellman u. Burgard 2004).

6.4.7 Inotrope und vasoaktive Substanzen

➤ Im Wesentlichen sind es die Katecholamine Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin (■ Tabelle 6.14) und die Phosphodiesterasehemmer Amrinon, Milrinon und Enoximon, (■ Tabelle 6.15), deren positiv-inotrope Wirkung ausgenutzt werden kann (Burchardi et al. 2000; Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Sie werden eingesetzt, um die Herz-Kreislauf-Schädigung zu kompensieren und damit die Durchblutung und die O₂-Versorgung der Vitalorgane sicherzustellen.

Katecholamine und -derivate

Bei den klinischen Symptomen eines kardiogenen Schocks ist Dobutamin (positiv-inotrope Wirkung, Mittel der 1. Wahl bei

akutem Myokardinfarkt; 2–20 µg/kgKG/min) und ggf. zusätzlich Noradrenalin (positiv-inotrope und vasokonstriktorische Wirkung; 0,05–0,3 µg/kgKG/min) indiziert; Burchardi et al. 2000; Müller-Werdan u. Werdan 2005). Es handelt sich dabei um eine symptomatische, nicht um eine kausale Therapie.

Bei vergleichbarer positiv-inotroper Wirkung beeinflussen Katecholamine Herzfrequenz, Blutdruck und Gefäßwiderstand sowie den linksventrikulär-enddiastolischen Füllungsdruck am gesunden Herzen in unterschiedlicher Weise (■ Tabelle 6.14; Burchardi et al. 2000; Müller-Werdan u. Werdan 2005): Adrenalin wirkt am stärksten, Noradrenalin am wenigsten positiv-chronotrop. Vor allem Noradrenalin erhöht den Gefäßwiderstand und damit den Blutdruck; in höheren Konzentrationen tun dies allerdings auch Dopamin und Adrenalin. Bei Sepsis und Schock können Desensibilisierungsprozesse und Toxin- und Mediatorschädigungen das Ansprechen auf Katecholamine ganz erheblich beeinträchtigen (► Abschn. 6.4.8).

■ **Tabelle 6.14.** Hämodynamische Wirkungen von Katecholaminen und Phosphodiesterasehemmern. Angaben als therapiebedingte prozentuale Änderungen der Ausgangswerte. (Nach Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine 1999)

Substanz	Dosisbereich (µg/kgKG/min)	HF	HI	SVI	SVRI	LVSWI
Dobutamin	2–28	9–23	12–61	15	(–)6–(–)21	23–28
Noradrenalin	0,03–3,3	(–)6–8	(–)3–21	5–15	13–111	42–142
Dopamin	2–55	1–23	4–44	7–32	(–)6–8	5–91
Adrenalin	0,06–0,47	(–)6–27	24–54	12	(–)7–34	32–95
Isoproterenol	1,5–18 µg/min	11–20	47–119	22–89	(–)24–(–)44	74–157
Milrinon ^a	0,5	1	49	47	–30	56

HF Herzfrequenz; HI Herzindex; SVI Schlagvolumenindex; SVRI systemischer Gefäßwiderstandsindex; LVSWI linksventrikulärer Schlagarbeitsindex

^a In Kombination mit anderen Inotropika (Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin, und/oder Adrenalin)

■ **Tabelle 6.15.** Einsatz von Phosphodiesterasehemmstoffen bei kardiogenem Schock. Die Skaleneinteilung (0–4) spiegelt die erzielbare Wirkung wider

Arzneistoff, Anwendungsdauer	Initialdosis	Dauerdosis	Herzwirkung		Gefäßwirkung		
			Freq.	Kontr.	V-Kon	V-Dil	Dop
Enoximon (Gesamtanwendung max. 48 h)	Bolus 0,5 mg/kgKG (max. 12,5 mg/min) Alternativ: 90 µg/kgKG/min über 10–30 min	Wiederholung der Initialdosis 4- bis 8-mal in 24 h Dauerinfusion 5–10 µg/kgKG/min	1+	3+	0	2+	0
Amrinon (Gesamtanwendung max. 14 Tage) Weitere Gaben, falls Herzindex nicht ↑ (30%):	Bolus 0,5 mg/kgKG (max. 1 mg/s) 0,5–1,5 mg/kgKG bis insgesamt 4 mg/kgKG in der 1. Stunde Alternativ: 30 µg/kgKG/min über 2–3 h	Dauerinfusion 5–10 µg/kgKG/min Dauerinfusion 5–10 µg/kgKG/min	1+	3+	0	2+	0
Milrinon (Kurzzeitbehandlung)	37,5–75 µg/kgKG Bolus über 10 min	Dauerinfusion 0,375–0,75 µg/kgKG/min	1+	3+	0	2+	0

Freq. Herzfrequenz; Kontr. Kontraktilität; V-Kon Vasokonstriktion; V-Dil Vasodilatation; Dop dopaminerge Wirkung

Senken Katecholamine im Schock die Sterblichkeit?

Katecholamine werden wie selbstverständlich zur Behandlung des Schocks eingesetzt: im infarktbedingten kardiogenen Schock werden 95,1% der Patienten mit Vasopressoren behandelt – 89,3% mit Dopamin, 31,6% mit Noradrenalin und 41,9% mit Adrenalin – und 70,1% mit oder zusätzlich mit dem positiv-inotropen Dobutamin (Hochman et al. 2000).

Frägt man sich dann aber, wie denn die Wirksamkeit der Katecholamintherapie gesichert sei, so wird man enttäuscht: weder für den kardiogenen noch für den septischen Schock gibt es hinsichtlich einer möglichen Letalitätssenkung evidenzbasierte Daten! Lediglich für die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz findet sich in der Literatur eine Metaanalyse, die sich mit der Wirksamkeit von intravenös applizierbaren, über den adrenergen Signalweg wirksamen inotropen Substanzen – vorwiegend Dobutamin, Dopamin, Dopexamin und Phosphodiesterasehemmer – beschäftigt (Thackray et al. 2002). Das Ergebnis der kleinen Studien mit geringer statistischer Aussagekraft (21 Studien mit insgesamt 632 Patienten) ist enttäuschend: nicht eine Letalitätssenkung, sondern eine im Trend höhere Sterblichkeit wurde bei dem Einsatz der inotropen Substanzen gefunden (Odds-Ratio 1,50; 95%iges Konfidenzintervall 0,51–3,92).

! Cave

Wegen der potenziell unerwünschten und gefährlichen Nebenwirkungen der Katecholamintherapie – wie die Inflammasinduktion sowohl systemisch als auch im Herzen selbst (Prondzinsky et al. 2004; Schwertz et al. 2004) – sollte man beim Einsatz von Katecholaminen im Schock eher zurückhaltend sein.

Dobutamin und Dopamin im Vergleich

Während Dobutamin den linksventrikulär-enddiastolischen Druck entweder unbeeinflusst lässt oder ihn sogar geringfügig senkt, wird er durch Dopamin meistens etwas gesteigert. Die Ursache dafür dürfte ein erhöhter venöser Rückstrom durch eine α -adrenozeptorvermittelte Venokonstriktion sein. Bei der Volumensubstitution des septischen Schocks mit Dobutamin können deshalb größere Flüssigkeitsmengen erforderlich werden als im Falle des Dopamins (Burchardi et al. 2000; Müller-Werdan u. Werdan 2004; Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine 1999).

➤ Dobutamin ist das Katecholamin der Wahl zur Therapie der eingeschränkten Pumpfunktion der septischen Kardiomyopathie! Dagegen ist nach der Empfehlung einer deutschen Expertenkommission Dopamin kein Katecholamin der ersten Wahl bei der Therapie des septischen Schocks (Burchardi et al. 2000).

Darüber hinaus wurde eine günstigere Wirkung des Dobutamins als die des Dopamins auf die rechtsventrikuläre Funktion kritisch Kranker berichtet, ebenso eine geringere Beeinflussung des pulmonalen Gasaustausches und ein schwächerer Anstieg der linksventrikulären Wandspannung. Letzteres könnte durch eine Senkung des myokardialen O_2 -Verbrauchs einen Vorteil des Dobutamins im Vergleich zum Dopamin v. a. bei Koronarkranken bedeuten. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist jedoch noch Gegenstand der Diskussion.

Dopamin in »Nierendosis« nicht zu empfehlen!

In kontrollierten Studien konnte durch Dopamin in »Nierendosis« (0,5–2–3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) keinerlei nephroprotektiver Effekt und auch keine Prognoseverbesserung dokumentiert werden. Der routinemäßige Einsatz von niedrigdosiertem Dopamin zur Nephroprotektion bei Schock-, MODS- und Sepsispatienten kann demzufolge nicht empfohlen werden (Burchardi et al. 2000; Dellinger et al. 2004; Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Toleranzentwicklung bei Katecholamintherapie

Bei Patienten mit septischem Schock zeigen Katecholamine (Dobutamin) eine geringere positiv-inotrope Wirkung als bei Patienten mit Sepsis ohne Schock (Silverman et al. 1993).

Diese Katecholamintoleranz ist zumindest partiell auf eine Dysregulation des β -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-Systems zurückzuführen (Down-Regulation der β_1 -Adrenozeptoren; Hochregulation der inhibitorischen G-Proteine), hervorgerufen durch endogene und pharmakologisch applizierte Katecholamine, sowie durch Zytokine u. a. Sepsismediatoren (■ Abb. 6.13a,b; Müller-Werdan et al. 1996; Müller-Werdan u. Werdan 2005; Reithmann et al. 1993; Silverman et al. 1993). Sie lässt sich zumindest partiell durch eine Steigerung der Katecholamindosis ausgleichen.

Da diese β_1 -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-Desensibilisierung jedoch alle am myokardialen β_1 -Adrenozeptor angreifenden Katecholamine in gleichem Maße betrifft, resultieren daraus keine differenzialtherapeutischen Konsequenzen. Über den erfolgreichen Einsatz von β -Rezeptorenblockern zur Verbesserung der Katecholaminansprechbarkeit wurde bisher beim Patienten mit Schock noch nicht berichtet.

Auch die Gefäße zeigen im septischen Schock eine Katecholamintoleranz mit einer abgeschwächten bis fehlenden Vasokonstriktion auf α -Adrenozeptoragonisten. In diesem Falle scheint jedoch nicht die im Tierexperiment bei Sepsis und Endotoxinämie gefundene Abnahme der Zahl der Gefäß- α -Adrenozeptoren die entscheidende Rolle zu spielen, sondern vielmehr das vermehrt gebildete Stickoxid. Durch Hemmstoffe der Stickoxidsynthese lässt sich im Sepsis- und Endotoxin-Tiermodell die stark abgeschwächte vasokonstriktorische Katecholaminwirkung wieder restaurieren (■ Abb. 6.13a,b). Die Zahl der Gefäß- β_2 -Adrenozeptoren ist im Tierexperiment bei Sepsis und Endotoxinämie als nicht verändert beschrieben.

Phosphodiesterasehemmstoffe

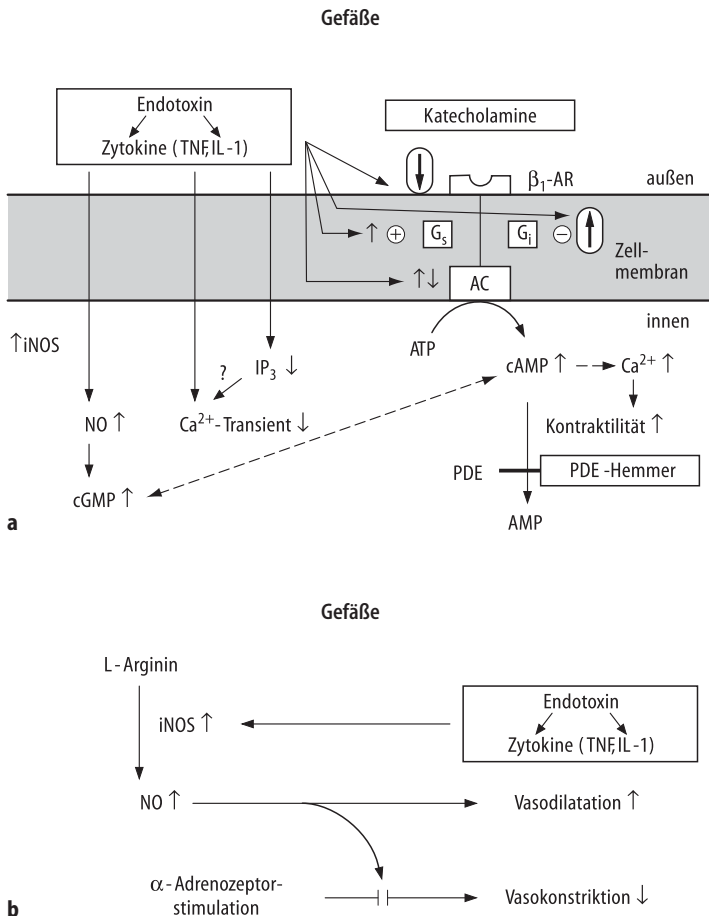
➤ Insbesondere bei kardiogenem Schock nach Herzoperationen scheinen sich Phosphodiesterasehemmstoffe (PDE-Hemmstoffe; ■ Tabelle 6.15) als Katecholaminbegleittherapie zu bewähren (Burchardi et al. 2000; Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Bei akuter Herzinsuffizienz konnte der PDE-Hemmer Milrinon in einer randomisierten Studie lediglich bei Patienten mit nichtischämischer Herzinsuffizienz, nicht jedoch im Gesamtkollektiv eine Letalitätssenkung erzielen, wohingegen bei Patienten mit akuter ischämischer Herzinsuffizienz sogar eine Letalitätserhöhung erwartet werden muss (Cuffe et al. 2002).

Digitalis

Digitalis spielt bei Sinusrhythmus in der Therapie des kardiogenen Schocks als Inotropikum keine wesentliche Rolle; da-

6.4 · Therapieprinzipien bei Schock



■ **Abb. 6.13a,b.** Abschwächung der Katecholaminwirkung an Herz und Gefäßen im septischen Schock. *TNF* Tumornekrosefaktor α ; *IL-1* Interleukin 1; *IP₃* Inositoltriphosphat; *iNOS* induzierbare Stickoxidsynthase; *NO* Stickoxid; β_1 -*AR* β_1 -Adrenozeptor; *G_s* stimulatorische, *G_i* inhibitorische G-Proteine; *AC* Adenylatzyklase; *PDE* Phosphodiesterase; $\uparrow\downarrow$ Endotoxin-/Zytokinwirkung; $\leftarrow\rightarrow$ Gegenspielerwirkung; cGMP: negativ-inotrop, cAMP: positiv-inotrop

gegen ist es bei tachykardem Vorhofflimmern und Vorhofflattern zur Frequenznormalisierung bei Schockpatienten das Antiarrhythmikum der Wahl.

Levosimendan

Als neues Therapieprinzip bei akuter Herzinsuffizienz scheint der Kalziumsensitizer Levosimendan erfolgreich (Follath et al. 2002; Kivikko et al. 2003; Moiseyev et al. 2002). Levosimendan (in Deutschland nicht zugelassen) sensibilisiert kalziumabhängig Troponin C für Kalzium und verbessert damit die Kontraktilität des Herzmuskels, wobei die diastolische Relaxation entweder unbeeinflusst bleibt oder sogar verbessert wird. Durch Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle wirkt Levosimendan darüber hinaus vasodilatierend. Bei akuter Herzinsuffizienz (Herzindex $1,9 \text{ l/min/m}^2$) war Levosimendan (Bolus von $24 \mu\text{g/kgKG}$ über 10 min, danach $0,1 \mu\text{g/kgKG/min}$ für 24 h) hämodynamisch effektiver als Dobutamin (180-Tage-Letalität in der Levosimendangruppe: 26%, in der Dobutamingruppe 38%; Follath et al. 2002). Ähnlich günstige Effekte von Levosimendan wurden für Patienten mit akutem Herzinfarkt und Linksherzinsuffizienz beschrieben (Moiseyev et al. 2002).

Nitroglyzerin und Nitroprussidnatrium

Zur Senkung der Vor- und Nachlast dient bei akutem Herzinfarkt in 1. Linie Nitroglyzerin und in 2. Linie Nitroprussidnatrium. Nitroglyzerin wird in einer Infusionsdosierung von $0,3\text{--}0,5\text{--}4 \mu\text{g/kgKG/min}$ gegeben; die Nitroprussidnatriuminfusi-

on wird mit $0,3 \mu\text{g/kgKG/min}$ begonnen und bis zum maximal erwünschten Effekt alle 2 min bis zu einer Dosis von $1\text{--}6 \mu\text{g/kgKG/min}$ gesteigert; sie kann mit positiv-inotropen Pharmaka kombiniert werden (Alpert u. Becker 1993).

Nesiritide

Nesiritide, das endogene B-Typ-natriuretische Peptid (in Deutschland nicht zugelassen), senkt bei dekompensierter Herzinsuffizienz den Pulmonarkapillardruck rascher und effektiver als Nitroglyzerin. Im Vergleich zur Behandlung mit Dobutamin scheint Nesiritide (i.v.-Bolus $0,3 \mu\text{g/kgKG}$, anschließend Infusion mit $0,015 \mu\text{g/kgKG/min}$ bzw. i.v.-Bolus $0,6 \mu\text{g/kgKG}$, anschließend Infusion mit $0,030 \mu\text{g/kgKG/min}$) rascher eine Rekompensation zu bewirken und möglicherweise sogar die Prognose zu verbessern (Silver et al. 2002).

Vasopressin

Arginin-Vasopressin. Arginin-Vasopressin wird im Hypophysenhinterlappen gespeichert und von dort durch verschiedene Reize wie eine verminderte Vorhoffüllung, ein erniedrigter arterieller Blutdruck und hohe Angiotensinspiegel in das Gefäßsystem sezerniert. Vasopressin stimuliert vaskuläre V_{1a} -Rezeptoren und führt über die Aktivierung von Phospholipase C und Erhöhung der intraarteriellen Kalziumkonzentration zu einer arteriellen Vasokonstriktion. Dieser Mechanismus scheint auch während Hypoxie, Azidose oder in der Sepsis nicht abgeschwächt zu sein, so dass die Wirkung von Vasopressin erhalten bleibt (Meier-Hellman u. Burgard 2004).

Terlipressin. Terlipressin ist ein synthetisches Analogon von Vasopressin. Nach Injektion wird es rasch zum aktiven Lysin-Vasopressin metabolisiert. Es hat zwar eine höhere Affinität zu vaskulären Rezeptoren als Vasopressin, seine vasopressorische Wirkung ist aber niedriger als die von Arginin-Vasopressin. Etabliert ist es bereits in der Therapie blutender Ösophagusvarizen. Ausgeprägte perioperative Hypotensionen unter chronischer ACE-Hemmer-Therapie können erfolgreich mit Terlipressin behandelt werden (Meier-Hellman u. Burgard 2004).

Hämorrhagischer Schock

Experimentelle Untersuchung: Vasopressin bei unkontrollierter abdomineller Blutung. Experimentelle Untersuchungen, die potenzielle Vorteile einer frühen Therapie mit Vasopressin zumindest bei der unkontrollierten abdominellen Blutung aufzeigen (Stadlbauer et al. 2003; Voelckel et al. 2001), sollten in klinischen Arbeiten geprüft werden.

Septischer Schock

Relativer Vasopressinmangel bei Patienten mit septischem Schock. Neben dem hämorrhagischen Schock ist der therapieresistente vasodilatatorische Schock eine mögliche Indikation für Vasopressin und sein Analogon. Zwar ist der endogene Vasopressinspiegel im Tierversuch bei beiden Schockformen signifikant erhöht, doch scheint beim Menschen zumindest im septischen Schock ein relativer Vasopressinmangel zu bestehen.

So konnten bei verschiedenen Formen des vasodilatatorischen Schocks signifikant niedrigere Vasopressinspiegel als beim kardiogenen Schock nachgewiesen werden. Der Vasopressinmangel im septischen Schock und die Tatsache, dass Vasopressin per se ein potenter Vasopressor ist, führt zu 2 prinzipiell unterschiedlichen Indikationen.

- Zum einen kann hochdosiertes Vasopressin beim septischen Schock als Vasopressor zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes, zum anderen – in deutlich niedrigeren Dosierungen – im Sinne einer Substitutionstherapie eingesetzt werden (Meier-Hellman u. Burgard 2004).

Experimentelle Untersuchungen: Vasopressin bei septischem Schock. Bei experimentellem septischem Schock lassen sich günstige Effekte von Vasopressin (Sun et al. 2003) und Terlipressin (Asfar et al. 2003) nachweisen.

Klinische Studien: Hämodynamische Stabilisierung durch Vasopressin im septischen Schock. Patel et al. (2002) verglichen bei 24 Patienten im septischen Schock eine 4-h-Infusion von Noradrenalin mit niedrig dosiertem Vasopressin (0,01–0,08 U/min) bei bereits noradrenalinpflichtigen Patienten. Sie zeigten, dass die Noradrenalinosis nach 4 h unter Vasopressintherapie signifikant reduziert werden konnte. Außerdem kam es nach Vasopressininfusion zu einem Anstieg der Kreatininclearance mit Erhöhung der Urinausscheidung. Der PCO_2 in der Magenschleimhaut änderte sich in beiden Gruppen nicht.

Dünser et al. (Dünser et al. 2003) untersuchten 48 Patienten im fortgeschrittenen vasodilatatorischen Schock. Die Patienten in der Vasopressin-Gruppe erhielten eine fixe Dosierung von 0,7 U/min (4 U/h) von Arginin-Vasopressin zusätzlich zum Noradrenalin, das dosiert wurde, um einen arteriellen Mitteldruck von ≥ 70 mmHg zu erzielen. Ließ sich die Norad-

renalinapplikation auf weniger als 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ reduzieren, wurde die Vasopressingabe schrittweise reduziert bzw. beendet. Auch in der Kontrollgruppe wurde Vasopressin infundiert, falls eine Noradrenalinosis $> 2,26$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ notwendig war.

Sowohl auf der Ebene der globalen Hämodynamik (mittlerer arterieller Druck, Herzindex, Schlagvolumen) als auch auf regionaler Ebene (mukosaler PCO_2) zeigte die Kombination von Vasopressin mit Noradrenalin im Vergleich zu einer Noradrenalinmonotherapie deutliche Vorteile. Allerdings führte der Einsatz von Vasopressin zu einem signifikanten Anstieg der Bilirubinkonzentration im Plasma, möglicherweise als Ausdruck einer eingeschränkten Leberdurchblutung durch Vasopressin.

O'Brian et al. (2002) berichten von ihren Erfahrungen mit einer Einmalgabe von 1–2 mg Terlipressin bei Patienten im septischen Schock. Die einmalige intravenöse Injektion führte zu einer 24-stündigen Stabilisierung des Kreislaufs und einer signifikanten Reduzierung des Noradrenalinbedarfs. Ähnliche Wirkungen einer niedrigen kontinuierlichen Vasopressininfusion auf die Noradrenalinosis beschreiben auch Tsuneyoshi et al. (2001).

Klinische Studien: Gastrointestinale Minderdurchblutung durch Vasopressin im septischen Schock.

Klinzing et al. (2003) infundierten Vasopressin in einer Dosis von 0,06–1,8 U/min, um die Gabe von Noradrenalin vollständig beenden zu können. Ihre Ergebnisse zeigen eine deutliche Umverteilung des intestinalen Blutflusses zu Lasten der Magenschleimhaut. Im Vergleich zu anderen Arbeiten wurde allerdings in dieser Studie Vasopressin nicht im Sinne einer Substitution bei Vasopressinmangel, sondern in einer sehr hohen Dosierung eingesetzt.

Dieselbe Arbeitsgruppe hat auch die Effekte einer niedrig dosierten (0,04 U/kgKG/h) Vasopressininfusion auf die globale und intestinale Hämodynamik untersucht. In dieser Untersuchung wurden 12 Patienten im septischen Schock (Noradrenalinbedarf: 0,13–1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) mit Arginin-Vasopressin behandelt. Ein adäquate Splanchnikusperfusion blieb trotz eines signifikantem Abfalles des Herzindex erhalten. Allerdings kam es auch bei dieser niedrigen Dosierung zu einer Redistribution des Blutflusses zu Lasten der gastralen Mukosa.

- Auch eine niedrigdosierte Vasopressintherapie kann mit einer bedeutsamen gastrointestinalen Minderperfusion einhergehen.

Fazit für die Praxis

Es gibt Hinweise darauf, dass eine restriktive Flüssigkeitstherapie kombiniert mit der Infusion von Vasopressin bei der Behandlung einer unkontrollierbaren intraabdominellen Blutung zu einer Verbesserung der Überlebensrate führt. Wer dieses – im Tierexperiment überaus erfolgreiche – Konzept in die Praxis einführen will, muss jedoch wissen, dass es zur Zeit noch keine klinischen Beweise seiner Wirksamkeit gibt.

Beim septischen Schock besteht ein Vasopressinmangel. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Vasopressin sowohl in niedriger als auch in hoher Dosierung bei septischen Patienten zu einer deutlichen Stabilisierung der Hämodynamik führt. Signifikante Nebenwirkungen traten dabei nicht auf. Allerdings gibt es andere Untersuchungen, in denen Störungen der intestinalen und der hepatischen Perfusion und generell der Mikrozirkulation nach Vaso-

6.4 · Therapieprinzipien bei Schock

pressininfusion nachgewiesen wurden. Solange es so deutlich widersprüchliche Erkenntnisse gibt, kann unseres Erachtens die Gabe von Vasopressin im septischen Schock nicht generell empfohlen werden, auch wenn die Surviving Sepsis Campaign (■ Tabelle 6.20; Dellinger et al. 2004) bei therapierefraktärem septischem Schock die zusätzliche Gabe von Vasopressin (0,01–0,04 U/ml) für vertretbar ansieht.

6.4.8 Optimierung des Intravasalvolumens

Der kardiogene Schock führt häufig zu Lungenstauung/Lungenödem und zum prärenalen Nierenversagen und damit zur Oligurie. Neben der Kreislaufstabilisierung können Diuretika und Hämofiltration erforderlich werden (► Abschn. 6.5.4).

6.4.9 Neue Therapieansätze zur Schockbehandlung

Hemmer der Stickoxid(NO)-Synthase

Das im Schock via Induktion der iNOS überschießend produzierte Stickoxid (NO) zeigt neben seinen erwünschten Wirkungen im Rahmen der Infektabwehr unerwünschte deletäre Effekte (► Abschn. 6.2.6). Insofern erscheint die Blockade der überschießenden NO-Produktion mittels iNOS-Hemmer (Argininanaloga wie L-NAME) sinnvoll. Klinische Ergebnisse zu diesem Therapieprinzip liegen für den septischen und den kardiogenen Schock vor.

Septischer Schock. Eine große kontrollierte Studie (Lopez et al. 2004) mit einem nichtselektiven NOS-Inhibitor konnte bei Patienten im septischen keinen Überlebensvorteil, wohl aber ungünstige, potenziell letale Wirkungen wie Druckerhöhungen im kleinen Kreislauf nachweisen, möglicherweise hervorgerufen durch die Nichtselektivität des NOS-Hemmers mit Blockade nicht nur der iNOS, wie erwünscht, sondern auch der eNOS (► Abschn. 6.2.6). Vielleicht bietet demzufolge die Entwicklung selektiver iNOS-Hemmer einen neuen kontrollierten Therapieansatz

Kardiogener Schock. Ein signifikanter Behandlungsvorteil in der 30-Tage-Sterblichkeit (27 vs. 67%; $p=0,008$) konnte an einem kleinen Kollektiv von nur 30 Patienten mit prolongiertem kardiogenem Schock nach Revaskularisation und fortgesetzter Therapie mit intraaortaler Gegenpulsation durch den Einsatz des Stickoxidsynthaseinhibitors (L-NAME) aufgezeigt werden (Cotter et al. 2003b). Diese zuversichtlich stimmenden Daten werden z. Z. in einer größeren Folgestudie überprüft.

Toxin-, Mediator- und insbesondere Zytokinblockade sowie -elimination

Septischer Schock. Bei septischem Schock lässt sich durch eine punktuelle Blockade und Elimination eines einzelnen Toxins (z. B. Endotoxin) oder Mediators die überschießende Entzündungsreaktion nicht stoppen. In zahlreichen kontrollierten Studien mit Endotoxinantikörpern und Endotoxinadsorption, TNF-Antikörpern und löslichen TNF-Rezeptoren, Interleukin-1-Rezeptorantagonist, Plättchen-aktiverender-Faktor(PAF)-Antagonist und weiteren Substanzen dieser Art konnte die Letalität nicht gesenkt werden (Dellinger et al. 2004; Werdan et al. 2005).

Kardiogener Schock. Ob im kardiogenen Schock eine Blockade des Tumornekrosefaktor- α mittels Antikörper oder löslichen Rezeptoren eine günstige Wirkung zeigt, ist nicht untersucht; bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz war dieser Therapieansatz jedoch nicht erfolgreich (Rauchhaus u. Müller-Werdan 2001).

Komplementaktivierung/-Inhibierung

Auf der Grundlage theoretischer Überlegungen könnte die Inhibierung der Komplementkaskade auf dem C₅-Level zu einer weniger überschießenden iNOS-Induktion nach Ischämie und Reperfusion führen und damit möglicherweise die ursächliche Entwicklung weiterer Schockfolgeschäden verhindern. Erste Daten der Komplementinhibierung bei akutem Myokardinfarkt, mittels PCI behandelt, konnten in der »COMMA-Studie« aufzeigen, dass die Inhibierung von C₅ zu einer geringeren Rate von kardiogenem Schock und Todesfällen bei Hochrisikopatienten unter PCI führt, ohne dass hier ein Effekt einer Infarktgrößenbegrenzung eine Rolle spielte (Granger et al. 2003).

Pyruvat. Ein interessanter Therapieansatz bei akuter Herzinsuffizienz ist die intrakoronare Applikation von Pyruvat zusätzlich zur Katecholamintherapie (Hermann et al. 1999). Die Gabe von Pyruvat soll einen möglichen Effekt zur Verbesserung des energetischen Defizits unter hochdosierter Katecholamintherapie darstellen; darüber hinaus dürfte die Gabe von Pyruvat in einer besseren bzw. ökonomischeren Kontraktilitätssteigerung mit Optimierung der hämodynamischen Situation resultieren.

6.4.10 Gerinnungsaktive Substanzen

Gesicherte Relevanz besitzen diese Substanzen bei kardiogenem und bei septischem Schock.

Kardiogener Schock. Der Einsatz von Thrombolytika und weiteren gerinnungsaktiven Substanzen im kardiogenen Schock wird in ► Abschn. 6.6.1 besprochen. GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten scheinen neben ihrer thrombozytenaggregationshemmenden auch antiinflammatorische Eigenschaften zu besitzen (Bonz et al. 2002; Köster et al. 2003; Lincoff et al. 2001), deren therapeutischer Stellenwert aber noch nicht ausreichend abgeschätzt werden kann.

Septischer Schock. Die enge Verknüpfung von Inflammation und Gerinnung (► Abschn. 6.2.6) bildet die Rationale für Therapieansätze im septischen Schock mit gerinnungsaktiven Substanzen. Kontrollierte Studien mit Gabe von Antithrombin bzw. Tissue-factor-pathway-Inhibitor (TFPI) zeigten zwar keine Letalitätssenkung, wohl aber die Gabe von aktiviertem Protein C (Bernard et al. 2001; Dellinger et al. 2004; Kujath et al. 2004; Werdan et al. 2005).

► Der frühzeitige Einsatz von aktiviertem Protein C bei Patienten mit schwerer Sepsis und Organversagen bzw. einem APACHE-II-Score von ≥ 25 ist eine Therapieempfehlung von hohem Evidenzgrad (Empfehlungsgrad B; ■ Tabelle 6.20; Dellinger et al. 2004).

6.4.11 Hypothermie/Cooling

Möglicherweise verbessert die gezielte therapeutische Herbeiführung einer milden Hypothermie – Körperkerntemperatur um 32°C – bei Schockpatienten die Prognose. Als Ursachen werden die Verlangsamung pathologischer Stoffwechselprozesse, der systemischen inflammatorischen Reaktion und andere Vorgänge diskutiert (Bernard u. Buist 2003).

Kardiopulmonale Reanimation. ▶ Abschn. 6.4.2.

Kardiogener Schock. Ursache eines Herz-Kreislauf-Stillstandes ist nicht selten ein akuter Herzinfarkt mit kardiogenem Schock (▶ Abschn. 6.4.2). Darüber hinausgehende Cooling-Indikationen befinden sich z. Z. in klinischer Erprobung.

Septischer Schock. Die viel diskutierte »induzierte Hypothermie« wird bei der Sepsis skeptisch betrachtet (Bernard u. Buist 2003).

6.4.12 Pharmakotherapie des kritisch Kranken

Die Pharmakologie der auf der Intensivstation eingesetzten Arzneimittel ist in der Regel bei gesunden Probanden und bei Patienten mit stabilen chronischen Erkrankungen ermittelt worden.

➤ Schock, (Multi-)Organversagen und Sepsis des schwerkranken Intensivpatienten können jedoch Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der häufig notwendigen medikamentösen Polypragmasie inter- und sogar intraindividuell während des Krankheitsverlaufs in einer oft noch nicht überschaubaren Weise beeinflussen.

Der intensivmedizinisch Tätige benötigt deshalb einen hohen Grad an Wachsamkeit, um bekannte und unbekannte, potenziell gefährliche Nebenwirkungen und Interaktionen möglichst frühzeitig zu erkennen und damit Schaden vom Patienten abzuwenden und den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Für die Schocktherapie relevante Aspekte der allgemeinen und speziellen Pharmakotherapie des kritisch Kranken finden sich bei Böhm 2002, Böhm u. Werdan 2002 sowie Ruß et al. 2005.

6.5 Multiorganfunktionssyndrom (MODS)

U. Müller-Werdan, S. Reith, K. Werdan

Definition

Unter dem Begriff Multiorganfunktionssyndrom (»multiple organ dysfunction syndrome«, MODS) werden die komplexen Organfunktionseinschränkungen, -fehlfunktionen und -ausfälle zusammengefasst, die infolge eines Schocks, einer Sepsis oder eines systemisch-entzündlichen, nichtinfektiösen Syndroms (»systemic inflammatory response syndrome«, SIRS, z. B. Trauma; ▶ Abschn. 6.2) auftreten können. Dabei sind die Anzahl der betroffenen Organe und das Ausmaß der Funktionseinschränkung sehr variabel (Baue et al. 2000).

Das MODS (■ Tabelle 6.16) entwickelt sich häufig im Zusammenhang mit einem Schock, einer Sepsis oder eines schweren SIRS (■ Abb. 6.2 und 6.3); im weiteren Verlauf kann dieses Krankheitsbild dominieren. Organbeteiligung, Zahl der betroffenen Organe und Dauer des MODS können erheblich variieren und bestimmen die Prognose (Müller-Werdan u. Werdan 2003).

! Cave

Das erfolgreiche Behandeln eines Schockzustandes ist noch keine Garantie für das Überleben des Patienten und für seine Genesung ohne Residualdefekte; das im Rahmen eines Schockgeschehens sich entwickelnde MODS besitzt eine hohe Letalität.

Nach größeren Notfalloperationen muss in ca. 8% der Fälle mit dem Auftreten eines Einorganversagens, in 4% mit einem Zweiorganversagen, in 2% mit einem Dreiorganversagen und in 1% mit einem Vierorganversagen gerechnet werden; Lungen-, Nieren- und Leberversagen sind dabei mit 7–9% etwa gleich häufig.

Die Prognose der Patienten mit MODS ist um so ungünstiger, je mehr Organe geschädigt sind und je länger das Organversagen anhält. Die Sterblichkeit nach 1-, 3- und 7-tägiger Dauer eines Einorganversagens liegt bei 20, 30 bzw. 40%, im Falle eines Zweiorganversagens bei 50, 60 bzw. 70%, und bei einem Dreiorganversagen bei 80, 90 bzw. fast 100%. Die aufgeführten Zahlen gehen auf Untersuchungen zurück, die vor 25 Jahren durchgeführt worden sind. Bei der ungünstigen Prognose des MODS hat sich seit 1973 mit einer berichteten Letalität von 94% bis 1994 mit 60% zwar eine Verbesserung gezeigt, die Sterblichkeit ist jedoch weiterhin sehr hoch und weitgehend unabhängig von der Art des geschädigten Vitalorgans. Ein Lebensalter >65 Jahre erhöht die Letalität auf das Doppelte.

6.5.1 Hypothesen zur Entstehung

Mediatoren/Zytokin-Hypothese

Die Mediatoren-/Zytokin-Hypothese (■ Abb. 6.2, 6.3 und 6.6) postuliert eine exzessive oder prolongierte Produktion von Zytokinen durch Entzündungszellen, z. B. Granulozyten und Makrophagen, sowie durch dazu fähige Körperzellen, z. B. Kardiomyozyten. Zu diesen Zytokinen gehören Interleukin 1, Tumornekrosefaktor α , Interleukin-6, das auch antiinflammatorische Teilwirkungen hat, Interleukin-8 u. a. Diese Zytokine induzieren die Produktion finaler Mediatoren wie Stickoxid, Arachidonsäuremetaboliten, Bradykinin und Histamin, die neutrophile Granulozyten und Endothelzellen aktivieren und damit die Gewebeschädigung induzieren. Die Induktion dieser überschießenden Inflammation kann sowohl durch infektiöse Stimuli (Infektion, Sepsis) als auch durch nichtinfektiöse Stimuli (SIRS; ▶ Abschn. 6.1) induziert werden.

Hypothese der gestörten Mikrozirkulation und der Ischämie-/Reperfusionsschädigung

Die Mikrozirkulations- und Ischämie-/Reperfusionshypothese propagiert die Ischämie und/oder die Gefäßendothelschädigung als Ursache des MODS, mit inadäquater O₂-Versorgung von Geweben und Zellen (alleinige Ischämie), mit einer Ischämie-/Reperfusionsschädigung und der Generie-

■ **Tabelle 6.16.** Formen und diagnostische Kriterien des Multiorgandysfunktionssyndroms. Übersicht über klinische Zeichen und Laborparameter. (Aus Müller-Werdan u. Werdan 2003)

Organ	Dysfunktion	Diagnose und Differenzialdiagnose
Lunge	Lungenödem mit erhöhtem Kapillardruck; kardiales Lungenödem, Lungenödem mit erhöhter Kapillarpermeabilität <ul style="list-style-type: none"> ■ Acute Respiratory Injury (ALI): $p_aO_2/F_iO_2 < 300$ mmHg ■ Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): $p_aO_2/F_iO_2 < 200$ mmHg 	Hypoxämie (p_aO_2 unter der Altersnorm bei Atmung von Raumluft), pathologisch-radiologischer Befund im Thoraxröntgenbild, Respiratortherapie erforderlich
Niere	Prärenales Nierenversagen, akute Tubulonekrose	Anstieg des Serumkreatinin > 3 mg/dl, Urinausscheidung < 20 ml/h, Kreatininclearance < 15 ml/min $\times 1,73$ m ² trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt, Nierenersatzverfahren erforderlich
Gehirn	Enzephalopathie: ischämisch, septisch, hepatisch; Rindennekrose	Neurologischer Status, CCT, EEG, Glasgow-Koma-Skala, Ammoniak
Peripheres Nervensystem, Skelettmuskel	Polyneuropathie des Schwerstkranken, Myopathie des Schwerstkranken	Neurologischer Status, EMG, Muskelbiopsie, Glasgow-Koma-Skala
Herz	Myokardischämie, septische Kardiomyopathie, Myokarddepression bei SIRS (SIRS-Kardiomyopathie), supraventrikuläre und ventrikuläre, bradykarde und tachykarde Arrhythmien	Blutdruckmessung, Pulmonalarterienkatheter, PiCCO; Herzindex, linksventrikulärer Schlagarbeitsindex
Kreislauf	Sepsis, Anaphylaxie	Systemischer Gefäßwiderstand
Gastrointestinaltrakt	Bakterielle bzw. Endotoxintranslokation, Ileus, submuköse Darmblutung, erosive Gastritis, Stressulkus, akalkulöse Cholezystitis, Pankreatitis, »Schockpankreas«	Enzymdiagnostik, Endoskopie, Sonographie, CT
Leber	Ischämische Hepatitis, intrahepatische Cholestase, »Schockleber«	Anstieg Serumbilirubin > 2 mg/dl, Erhöhung Transaminasen > 2 faches der Norm
Gerinnungssystem	Disseminierte intravasale Gerinnung, Verdünnungsthrombozytopenie	Abfall Thrombozytenzahl (Thrombopenie und rascher Abfall um $150.000/\text{mm}^3$), Abfall der Fibrinogenkonzentration (Hypofibrinogenämie oder rascher Abfall um 150 mg/dl), mindestens 2 pathologische plasmatische Gerinnungstests (Quick-Wert, PTT, Faktor II, V oder X)
Immunsystem	Suppression der lokalen Darmimmunbarriere, Störung der zellulären Immunantwort (sekundäres Antikörpermangelsyndrom), Immunparalyse	Immunglobuline, Differenzialblutbild, monozytäre HLA-DR-Expression
Stoffwechsel	Zu niedriges Sauerstoffangebot, gehemmter zellulärer Sauerstoffverbrauch, Proteolyse, Lipolyse, Hyperglykämie: gestörte Glukoseaufnahme und -verwertung	Blutzucker, Blutfette
Endokriniem	Gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse; relative Nebennierenrindeninsuffizienz	ACTH-Test zur Objektivierung der relativen Nebennierenrindeninsuffizienz
Organinteraktion	Autonome Dysfunktion	Herzfrequenzvariabilität

p_aO_2/F_iO_2 pulmonaler Gasaustausch (arterieller Sauerstoffdruck/inspiratorische Sauerstofffraktion) ; SIRS systemisch-entzündliche Reaktion

zung von toxischen O_2 -Radikalen und/oder Gewebeschädigung infolge der Endothel-Leukozyten-Interaktion. Diese Hypothese favorisiert auch die Annahme mehrerer toxischer Stimuli in Sequenz als Auslöser des MODS (»two-hit model of MODS«).

Endotoxinhypothese

Diese Hypothese geht von der Darmwandtranslokation von Bakterien und Endotoxinen als MODS-Ursache aus.

Hypothese der gestörten Organinteraktion

Bei Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS findet sich eine erhebliche autonome Dysfunktion (»uncoupling of biological oscillators«; Godin u. Buchman 1996), die sich z. B. als Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität messen lässt (■ Abb. 6.14a–d). Im Gegensatz zur autonomen Dysfunktion Herzkranker mit gesteigerter Sympathikusaktivierung scheint diejenige des MODS-Patienten von einer Abschwächung sowohl der Sympathikus- als auch der Parasympathikusaktivität geprägt zu sein (Heinroth et al. 1999; Schmidt u.

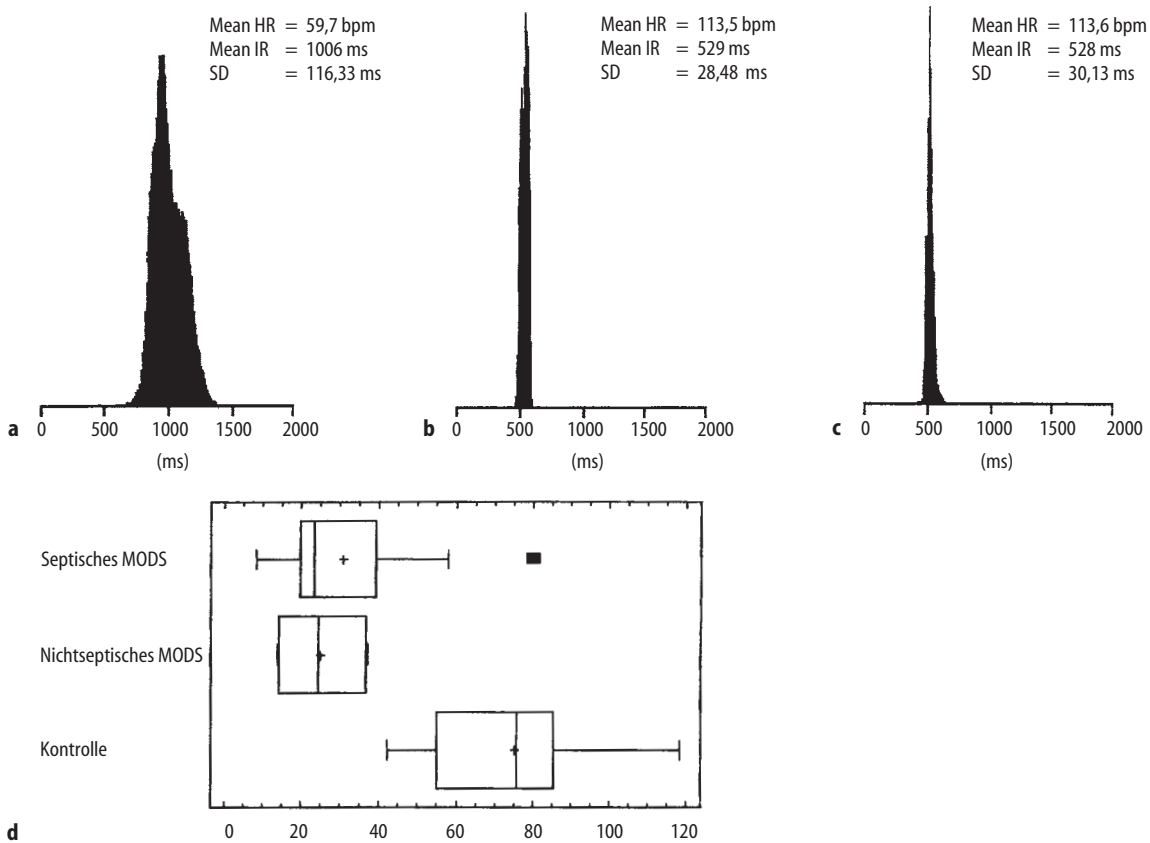


Abb. 6.14a–d. Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nichtseptischem Multiorgan dysfunktionssyndrom: Langzeit-EKG-Analyse während der Nachtphase mit graphischer Darstellung des Parameters SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle). **a–c** Graphische Darstellung des Parameters SDNN (Abszisse: RR-Intervalle; Ordinate: Häufigkeit der entsprechenden Herzfrequenz) bei **a** einem Kontrollpatienten ohne MODS, **b** bei einem Patient mit nichtseptischem MODS und **c** mit septischem MODS. **d** Boxplotdarstellung des Parameters SDNN bei Patienten mit septischem (n = 16) und nichtseptischem (n = 6) MODS sowie bei Kontrollpatienten ohne MODS (n = 6). Angabe des Medianwertes (|), des Mittelwertes (+), des 50%-Intervalls (große?) sowie des größten (-) und kleinsten (|-) Werts und »Ausreißer« innerhalb des 3. Interquartilenbereichs (*). (Aus Heinroth et al. 1999)

tischem MODS und **c** mit septischem MODS. **d** Boxplotdarstellung des Parameters SDNN bei Patienten mit septischem (n = 16) und nichtseptischem (n = 6) MODS sowie bei Kontrollpatienten ohne MODS (n = 6). Angabe des Medianwertes (|), des Mittelwertes (+), des 50%-Intervalls (große?) sowie des größten (-) und kleinsten (|-) Werts und »Ausreißer« innerhalb des 3. Interquartilenbereichs (*). (Aus Heinroth et al. 1999)

Müller-Werdan 2003; Schmidt et al. 2001). Auch bei Gesunden kann durch Endotoxingabe eine Herzfrequenzstarre ausgelöst werden. Die Hypothese des »uncoupling of biological oscillators« bei MODS (Godin u. Buchman 1996) geht davon aus, dass Bakterientoxine und Zytokine eine autonome Dysfunktion hervorrufen können. Die daraus resultierende Störung der Organinteraktion und der bedarfsorientierten Organfunktionen könnte zur ungünstigen Prognose des MODS beitragen (Godin u. Buchman 1996; Heinroth et al. 1999; Schmidt u. Müller-Werdan 2003; Schmidt et al. 2001).

➤ Ob es allerdings tatsächlich nur eine einheitliche Ursache eines einheitlichen MODS gibt, muss z. Z. noch offen bleiben! Viel wahrscheinlicher ist eine multifaktorielle MODS-Genese unter Beteiligung der aufgeführten Mechanismen.

6.5.2 Schweregradeinteilung durch Score-Systeme

Die Komplexität des MODS macht es verständlicherweise schwierig, den prognosebestimmenden Schweregrad dieses Krankheitssyndroms zu beschreiben. Score-Systeme stel-

len eine Möglichkeit dazu dar (Graf et al. 2003). Zwei Versuche dieser Art sollen hier vorgestellt werden:

- der Schweregrad-der-Erkrankung-Score APACHE II (»Acute Physiology and Chronic Health Evaluation«) und
- der sepsisbezogene Organversagen-Score (SOFA-Score).

In verschiedenen Bereichen der Medizin werden Score-Systeme seit längerem zur quantitativen Erfassung von Befunden eingesetzt. So dient z. B. die Glasgow-Coma-Scale (■ Tabelle 6.17) zur Abschätzung des Schweregrades einer Bewusstseinsstrübung.

Zielsetzungen

Bei Patienten einer Intensivstation können Score-Systeme eingesetzt werden, um objektive, quantifizierbare Parameter zu gewinnen zur (Graf et al. 2003; Müller-Werdan et al. 1999):

- Schweregradklassifikation (z. B. bei Multiorganversagen),
- Prognoseeinschätzung,
- Diagnosesicherung (z. B. Sepsis),
- Verlaufsbeurteilung,
- Therapiekontrolle,
- Qualitätskontrolle.

■ **Tabelle 6.17.** Schweregradklassifizierung des MODS-SOFA-Score. (Nach Vincent et al. 1996)

Sepsisbezogener Organversagen-Score (SOFA-Score) Punktzahl	1	2	3	4
Atmung p _a O ₂ /F _i O ₂ (mmHg)	<400	<300	<200 mit Atemunterstützung	<100
Gerinnung Thrombozyten ×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Leber Bilirubin (mg/dl) (μmol/l)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	>12 (>204)
Herz-Kreislauf-System Hypotension für >1 h, Dosierung (μg/kgKG/min)	MAP <70 mmHg (Volumenreagibel)	Dopamin ≤5 ^a oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin >5 ^a oder Adrenalin ≤0,1 ^a oder Noradrenalin ≤0,1 ^a	Dopamin >5 ^a oder Adrenalin >0,1 ^a oder Noradrenalin >0,1 ^a
Zentralnervensystem Glasgow-Coma-Scale ^b	13–14	10–12	6–9	<6
Niere Kreatinin (mg/dl) (μmol/l) oder Urinfluss (ml/Tag)	1,2–1,9 (100–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440) oder <500 ml/Tag	>5,0 (>440) oder <200 ml/Tag

MODS Multiorgan dysfunktionssyndrom; SOFA »sepsis-related organ failure assessment«; MAP mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg), errechenbar aus: systolischer Blutdruck (mmHg) + 2 · diastolischer Blutdruck (mmHg): 3

^a Für >1 h Dosierung (μg/kgKG/min)

^b Berechnung des Glasgow-Coma-Scale: Summe der Punkte aus:

Augen öffnen: 4 (spontan), 3 (bei Aufforderung), 2 (bei Schmerz), 1 (nicht);

beste motorische Antwort: 6 (gezielt nach Aufforderung), 5 (gezielt nach Schmerz), 4 (ungezielt nach Schmerz), 3 (Beugemechanismen), 2 (Streckmechanismen), 1 (keine);

verbale Antwort: 5 (orientiert), 4 (verwirrt), 3 (inadäquat), 2 (unverständlich), 1 (keine)

Methodik

Scores versuchen, leicht erfassbare Patientenparameter zu werten. Je »pathologischer« die Ausprägung eines Befundes ist, desto mehr Punkte werden unter der Hypothese vergeben, dass eine stärkere Abweichung von der Norm mit einem höheren Schweregrad und somit einer schlechteren Prognose einhergeht (■ Abb. 6.15). Dabei gehen unterschiedliche Parameteregruppen ein:

- die Abweichung physiologisch-biochemischer Befunde und Kenngrößen;
- das Vorhandensein und Ausmaß morphologischer Läsionen;
- die Komplexität und Aggressivität der notwendigen Therapiemaßnahmen;
- das Auftreten von Komplikationen.

Zusätzlich werden in einigen Scores auch Daten wie Alter oder Vorerkrankungen herangezogen. Aufgrund der unterschiedlichen Auswahl und Wertung von Patientenparametern können die einzelnen Scores z. B. als Multiorganversagen-Score (u. a. APACHE II, III, SAPS II, HIS) oder als Sepsis-Score (z. B. der Sepsis-Score nach Elebute u. Stoner) klassifiziert werden (Müller-Werdan et al. 1999).

Scores (wie der Schweregrad-der-Erkrankung-Score APACHE II oder der Sepsis-Score nach Elebute u. Stoner) kön-

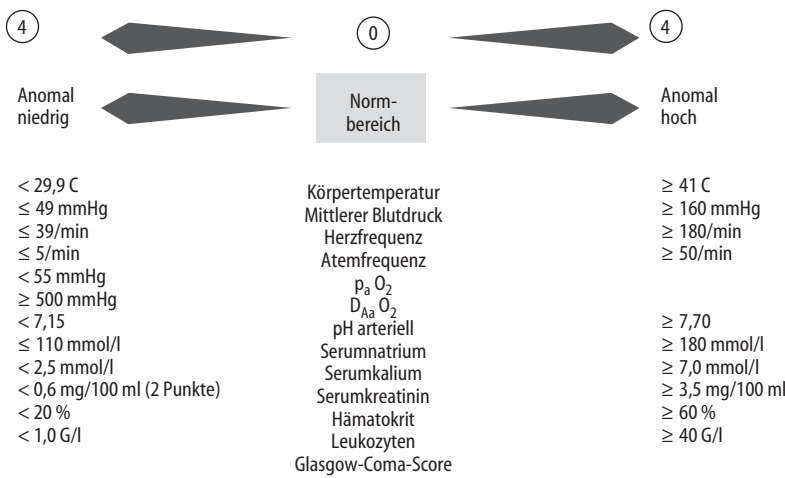
nen am Patientenbett innerhalb von 5–10 min mit einem auf einem Mikrocomputer installierten Programm einfach bestimmt und dokumentiert werden (Müller-Werdan et al. 1999). Fortentwicklungen mit noch besserer prognostischer Aussagekraft wie der MPM-Score, der APACHE-III-Score und das Supportsystem bedürfen noch der Praktikabilitätssetzung und haben noch keine sehr weite Verbreitung (Graf et al. 2003; Janssens et al. 2002).

Score-Höhe

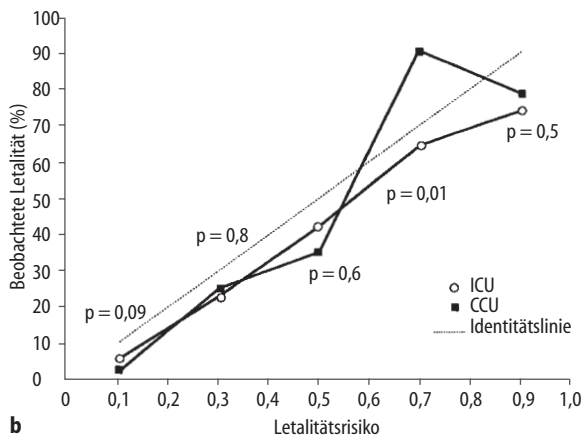
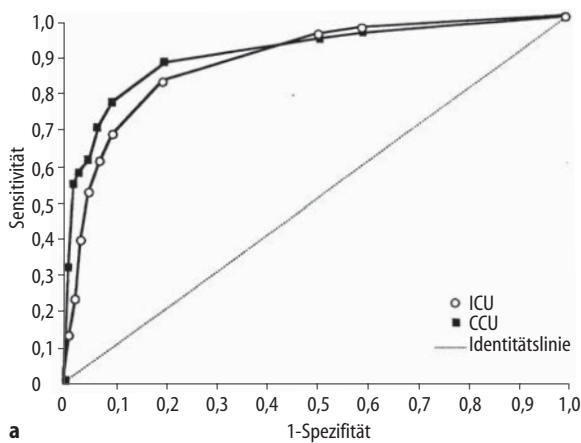
Bei einem Schweregrad-der-Erkrankung-Score wie dem APACHE-II-Score (Knaus et al. 1985; ■ Abb. 6.15) korreliert die Score-Höhe mit der Letalität, und zwar sowohl des Gesamtkollektivs kritisch Kranker als auch bestimmter Subkollektive (z. B. Patienten mit Sepsis). Ein mögliches Problem bei der Anwendung von Score-Systemen stellt jedoch die Abhängigkeit der Score-Werte von der Grundkrankheit dar.

Sepsisbezogener Organversagen-Score (SOFA-Score)

Zusätzlich zu den bereits bestehenden Organversagen-Scores wurde von der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft der SOFA-Score (»sepsis-related organ failure assessment score«) entwickelt (■ Tabelle 6.17). Er erfasst die wichtigsten Organ dysfunktionen mit jeweils einem einzelnen Pa-



■ **Abb. 6.15.** APACHE-II-Score. Zusätzlich werden berücksichtigt: Alter (maximal 6 Punkte) und Vorerkrankung (maximal 5 Punkte). $p_a O_2$ arterieller O_2 -Partialdruck; $D_{Aa} O_2$ alveoloarterielle O_2 -Partialdruckdifferenz



■ **Abb. 6.16a,b.** Prognoseevaluierung bei 1587 Patienten einer Intensivstation (ICU) bzw. Coronary Care Unit (CCU) mit dem SAPS-II-Score. **a** Receiver-operating-characteristics-(ROC-)Kurven für Patienten der ICU und der CCU. Der Kurvenverlauf belegt eine hohe Prognostetreffsicherheit für beide Patientenkollektive. Die Identitätslinie würde den Verlauf bei fehlendem Prognosewert widerspiegeln. **b** Letalitätsrisikokalibrierungskurven für die ICU- und CCU-Bestimmungen; *p*-Werte: unterschiedliche Aussagekraft bei ICU- und CCU-Patienten. (Aus Müller-Werdan et al. 1999; nach Schuster et al. 1997)

parameter und teilt den Schweregrad der Organdysfunktion entsprechend der Abweichung dieses Parameters von der Norm ein. Der SOFA-Score wird zunehmend auf bei Nichtsepsispatienten zur Abschätzung des Schweregrades des Multiorganversagens eingesetzt, auch bei kardiologischen Patienten.

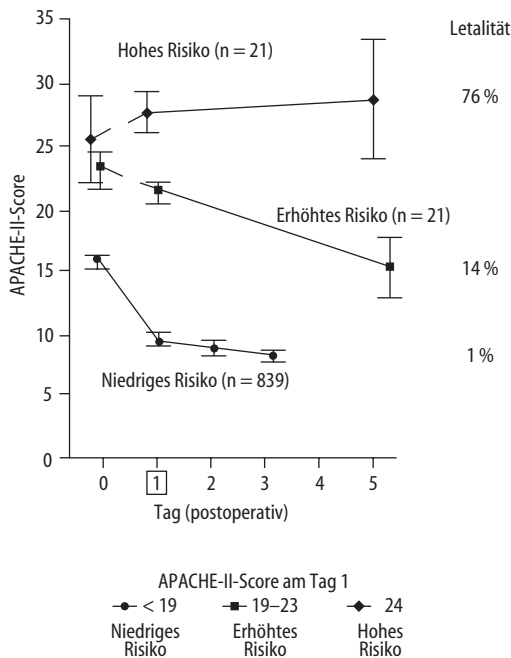
Scoring bei Patienten auf der Coronary Care Unit und nach Herzoperationen

Auch die Prognose von Patienten mit Herzerkrankungen auf einer Coronary Care Unit (CCU) kann mit Score-Systemen prognostiziert werden (► Abschn. 6.5.2): Die Aussagekraft des initial erhobenen SAPS-II-Score («simplified acute and physiology score») ist bei CCU-Patienten mindestens so prägnant wie bei Patienten auf einer Intensivstation (■ Abb. 6.16a,b; Schuster et al. 1997). Dies unterstreicht eindrücklich, dass nicht nur die Schwere der Herzerkrankung, sondern v. a. das daraus resultierende Multiorganversagensyndrom über das Überleben des Herzpatienten entscheidet.

Bei Patienten nach Herzoperationen erlaubt der APACHE-II-Score die Identifizierung der Patienten mit eskalierendem systemischen Inflammationsreaktionssyndrom nach kardiopulmonalem Bypass (eskalierendes CPB-SIRS; ■ Tabelle 6.4). Es ist charakterisiert durch eine – im Vergleich zum unkomplizierten postoperativen Verlauf – überschießende systemische Entzündungsreaktion infolge des Operationstraumas und des Einsatzes des kardiopulmonalen Bypass, mit hohen Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)- und TNF-Rezeptor-, Leukozytenelastase- und Neopterinplasmaspiegeln als Ausdruck einer Leukozyten/Makrophagen-Aktivierung, einem sepsisähnlichen Multiorganversagensyndrom mit Myokarddepression und hoher Letalität (Müller-Werdan et al. 1999).

Dieses nur bei wenigen Patienten (<10%) auftretende eskalierende CPB-SIRS kann bereits am ersten postoperativen Tag anhand eines APACHE-II-Score ≥ 24 identifiziert werden (■ Abb. 6.17). Aufgrund der Ergebnisse von Beobachtungsstudien in den Zeiträumen 1988–1990 und 1996 scheint der Prozentsatz der Patienten mit eskalierendem CPB-SIRS (APACHE-II-Score 24) zuzunehmen (2,4 vs. 8,8%), die Letalität aber abzunehmen (76,0 vs. 30,1%; Kuhn et al. 2000; Müller-Werdan et al. 1999).

6.5 · Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS)



■ **Abb. 6.17.** Identifizierung von Patienten mit eskalierendem systemischem Inflammationsreaktionssyndrom nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass (eskalierendes CPB-SIRS): Konzept der APACHE-II-Score-basierten Risikostratifizierung am 1. postoperativen Tag (Tag 1). Aus einem Kollektiv von 881 Patienten nach elektiven herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass wurden anhand des APACHE-II-Score am 1. postoperativen Tag 21 Risikopatienten (APACHE-II-Score 19–23) und 21 Hochrisikopatienten (APACHE-II-Score 24) mit eskalierendem CPB-SIRS identifiziert. (Aus Müller-Werdan et al. 1999)

6.5.3 Organdysfunktion der Lunge

Pathophysiologie

Nach Kreislaufchock kann es in Abhängigkeit von der Schockform und der zugrunde liegenden Erkrankung zu 2 Formen der Lungenschädigung mit daraus resultierender Insuffizienz kommen: ein kardiogen bedingter Kreislaufchock induziert primär eine Erhöhung des Lungenkapillardrucks, während die übrigen Schockformen eine gesteigerte Permeabilität der Lungenkapillaren bedingen (Engelmann 2000a).

- Das Lungenödem bei erhöhtem Kapillardruck hat als häufigste Ursache einen gesteigerten hydrostatischen Druck in den Lungenkapillaren, der wiederum in erster Linie Folge eines Linksherzversagens ist.

Pathogenese

Die Filtration von Flüssigkeit und Protein wird als Folge der erhöhten Kapillarpermeabilität so gesteigert, dass der Abtransport über die Lymphwege bei weitem nicht ausreicht, um dies zu kompensieren. Aufgrund der gestörten Barrierefunktion kann auch kein nennenswerter osmotischer Druckgradient aufgebaut werden, so dass sich diese Ödemform mit rascher Progredienz entwickelt. Die Störung der Barrierefunktion des Endothels wird nach gegenwärtiger Auffassung durch Mediatoren ausgelöst.

Die Uniformität der pulmonalen Reaktion bei sehr unterschiedlichen klinischen Ausgangskonstellationen wird dabei

auf das limitierte Repertoire des Organismus an Effektorsystemen zurückgeführt. Es wird postuliert, dass alle Formen des Kreislaufchocks, die zu einem ARDS führen, letztlich ein Ischämie/Reperfusionssyndrom darstellen, wobei Endotoxineinschwemmung, Gewebhypoxie, Makrophagen- und Leukozyteneinwanderung, -adhäsion (mittels Adhäsionsmolekülen) und -aktivierung mit Freisetzung von zahlreichen Entzündungsmediatoren als dominierende Faktoren angesehen werden.

Klinik

Bei 50% aller Schockpatienten findet sich eine akute respiratorische Insuffizienz. Die frühesten Veränderungen der Lungenfunktion im Rahmen eines Kreislaufchocks basieren auf Reaktionen des zentralen Atemantriebs oder der Atemmuskulatur. Sowohl der gesteigerte Atemantrieb infolge der Stimulation der pulmonalen J-Rezeptoren und der Chemorezeptoren des Karotissinus als auch die Minderperfusion des medullären Atemzentrums führen zur Steigerung des Atemminutenvolumens (Tachypnoe, Hyperpnoe), zur Hypokapnie und zur initialen respiratorischen Alkalose. Ventilations-Perfusionsstörungen infolge des gesteigerten Atemminutenvolumens bei gleichzeitiger Reduktion des Herzzeitvolumens können die Folge sein.

Der Lungenwiderstand ist initial unverändert oder nur minimal erhöht, falls nicht bereits schockbedingt eine arterielle Hypoxämie besteht. Die erhöhte Atemarbeit bei gleichzeitiger Minderperfusion der Atemmuskulatur und des Zwerchfells kann zur frühzeitigen respiratorischen Insuffizienz führen. Falls der Schockzustand nicht rasch behoben werden kann, sind kardiales Lungenödem bzw. ein ARDS zu befürchten.

Zur Klinik des Lungenödems mit erhöhtem Kapillardruck (kardiales Lungenödem) ► Kap. 4.2.

Adult/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Das Lungenödem bei erhöhter Kapillarpermeabilität bedingt ein klinisches Syndrom, für das der Begriff des »adult/acute respiratory distress syndrome« geprägt worden ist. Die Letalität des ARDS beträgt nach wie vor ca. 50–60%, wobei Fortschritte auf dem Gebiet der Beatmungstechniken (Engelmann 2000a, b) dazu führten, dass nur noch ca. 25% dieser Todesfälle durch eine Hypoxie verursacht sind; die meisten Patienten sterben an einem Multiorganversagen oder hämodynamischer Instabilität.

Die meisten Fälle eines Lungenödems mit erhöhter Kapillarpermeabilität und des daraus folgenden ARDS sind durch Infektionen bzw. einen septischen Schock und durch hypovolämische Schockzustände als Folge von Polytraumen verursacht. Der viel seltenere anaphylaktische Schock ist gekennzeichnet durch ein ausgeprägtes venöses »pooling«; damit ist auch diese Schockform in erster Linie durch eine Hypovolämie bedingt.

Problematisch ist die Abgrenzung zwischen Pneumonie und ARDS. In klassischer Definition wird eine lokale/umschriebene infektiöse Verursachung einer Gasaustauschstörung als »Pneumonie« vom »ARDS« abgegrenzt. Pneumonien können jedoch eine diffuse Ausbreitung inflammatorischer Prozesse in der gesamten Lunge zur Folge haben, ein Vorgang, der mit dem Begriff »parapneumonisches« ARDS beschrieben wurde. Darüber hinaus kommt es bei beatme-

ten Patienten mit ARDS nach unterschiedlichen Auslösern zu einer vermehrten mikrobiellen Belastung der Lunge, für die im Wesentlichen eine retrograde Keimaszension aus dem Gesamtdarmtrakt mit Mikroaspirationen in Verbindung mit gestörten Host-defense-Mechanismen der Lunge verantwortlich gemacht wird.

- In Abhängigkeit von der Dauer des ARDS kommt es zunehmend zu nosokomialen Pneumonien, die bei über 10 tägiger Beatmung mehr als 70% der ARDS-Patienten betreffen können.

Die Übergänge zwischen Pneumonie und ARDS sind fließend und entziehen sich häufig einer exakten klinischen Definition (American Thoracic Society et al. 1999).

Definition

Aus diesem Grund hat eine amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz eine »pragmatische« Definition dieses Krankheitsbildes gewählt (■ Tabelle 6.18), die als Kriterien lediglich den Schweregrad der Gasaustauschstörung, den Tatbestand der beidseitigen Betroffenheit der Lunge durch Infiltrate und die Abwesenheit einer kardiogenen Verursachung der Ödemeinlagerung einschließt.

Falls diese Kriterien im Verlauf einer schwerwiegenden Pneumonie gegeben sind, sieht die Konsensuskonferenz die Definition eines ARDS ebenso erfüllt wie z. B. nach Aspiration oder nach Polytrauma, auch wenn Widersprüche gegen eine solche »Vermischung« von ARDS und Pneumonie auftauchen.

Wenn die Gasaustauschstörungen bei sonst gleicher Definition einen bestimmten Schweregrad nicht erreichen, wird der Begriff ALI (»acute lung injury«) vorgeschlagen (■ Tabelle 6.18). Die Lungenfunktion wird durch diese Lungenschädigungen erheblich beeinträchtigt: Die Lungenvolumina und die Compliance sind stark vermindert, es liegt eine schwere Hypoxie vor. Darüber hinaus kann sich eine erhebliche Bronchialobstruktion entwickeln. In einem Großteil der Fälle kommt es auch zur Ausbildung einer präkapillären pulmonalen Hypertonie.

Therapie

- O₂-Zufuhr ist bei jedem Schock geboten, bei bewusstlosen Patienten und beim Schock mit Lungenödem absolut indiziert.

Bei zentraler Atemdepression und bei pulmonal bedingter respiratorischer Insuffizienz mit erniedrigtem pO₂ und erhöhtem pCO₂ ist eine endotracheale Intubation und eine assistier-

te oder kontrollierte Beatmung angezeigt (Artigas et al. 1998; Lehmann et al. 2003; Seige et al. 2001). Für den beatmungspflichtigen Patienten mit kardiogenem Schock wurde in einer Studie eine Letalität von 51% angegeben und als wesentliche prognostische Risikofaktoren ein APACHE-II-Score >29, ein Serumkreatinin >180 µmol/l und eine linksventrikuläre Auswurfraction <40% gefunden (Lesage et al. 2004); als Beatmungsindikationen wurden beschrieben:

- zunehmende Bewusstseinstörung mit der Unfähigkeit zur Atemwegsprotektion und zur adäquaten Sauerstoffversorgung,
- akute respiratorische Insuffizienz (p_aO₂ <60 mmHg, Atemfrequenz >40/min oder eine eindeutig dazu führende klinische Verschlechterung),
- akute Herzinsuffizienz mit Lungenödem (z. B. gravierende Arrhythmien oder Linksherzinsuffizienz) und
- Herzstillstand (Lesage et al. 2004).

Spezifische Beatmungsempfehlungen bei kardiogenem Schock können z. Z. jedoch nicht angegeben werden. Dagegen existieren für den septischen Schock eindeutige evidenzbasierte Beatmungsempfehlungen (■ Tabelle 6.20; Dellinger et al. 2004).

Zum Auftreten einer beatmungsinduzierten Sinusitis als potenzielle Sepsisquelle s. Ruß et al. (2005).

6.5.4 Organdysfunktion der Niere (akutes Nierenversagen)

Das akute Nierenversagen (ANV; Kierdorf 2001) ist eine wesentliche Komplikation des Schocks; 25% der ANV treten im Rahmen eines MODS auf, wobei die Letalität dieser Gruppe in Abhängigkeit zusätzlich erworbener Organversagen bei 50–90% liegt. Nierenersatztherapieverfahren erlauben eine effektive Behandlung des ANV, während in der Regel der zugrunde liegende Schockzustand, die Sepsis und das MODS therapeutisch weniger erfolgreich angegangen werden können.

Klinik

Prärenale Ursachen. Die prärenalen Ursachen sind bei Schockpatienten am häufigsten: Volumenverluste, Hypotonie und kardiale Insuffizienz bei kardiogenem, septischem, hypovolämischem und traumatischem Schock und nach großen Operationen.

■ **Tabelle 6.18.** Kriterien des »acute lung injury« (ALI) und des »acute respiratory distress syndrome« (ARDS) laut Konsensuskonferenz. (American Thoracic Society et al. 1999)

	Zeitverlauf	Oxygenation	Thoraxröntgenuntersuchung	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
ALI-Kriterien	Akuter Beginn	p _a O ₂ /F _i O ₂ ≤ 300 mmHg (≤ 40 kPa) (PEEP nicht berücksichtigt)	Bilateral Infiltrate	≤ 18 mmHg, wenn gemessen oder kein klinischer Hinweis auf linksatriale Hypertension
ARDS-Kriterien	Akuter Beginn	p _a O ₂ /F _i O ₂ ≤ 200 mmHg (≤ 27 kPa) (PEEP nicht berücksichtigt)	Bilateral Infiltrate	≤ 18 mmHg, wenn gemessen oder kein klinischer Hinweis auf linksatriale Hypertension

PEEP positiv endexpiratorischer Druck; F_iO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion

Renale Ursachen. Bei den renalen Ursachen sind zu nennen:

- primär renoparenchymatöse Nierenerkrankungen (akute Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Hanta-Infektionen; Tsegai et al. 2004),
- vasomotorisch bedingtes ANV, früher als akute Tubulonekrose bezeichnet, entstanden durch Funktionsbeeinträchtigung der primär gesunden Niere im Rahmen einer Systemerkrankung wie Sepsis, MODS, Verbrennungen, Pankreatitis und Schock,
- tubulotoxische Noxen (Aminoglykoside, Kontrastmittel, Häm-/Myoglobin),
- vaskuläre Ursachen: Embolien, Thrombosen u. a.

Postrenale Ursachen. Als postrenale Ursachen kommen Obstruktion der ableitenden Harnwege durch intraluminal oder extraluminal Ursachen in Betracht.

Diagnostik

- Prinzipiell muss bei jedem ANV eine behandelbare renoparenchymatöse Nierenerkrankung ausgeschlossen werden, um den Übergang in ein chronisches Nierenversagen zu verhindern.

Diese Untersuchungen zur vollständigen Diagnostik sind in der **Übersicht 6.8** aufgeführt.

Übersicht 6.8. Diagnostik des akuten Nierenversagens

Anamnestische Angaben

- Hinsichtlich akuter und chronischer Risikofaktoren

Klinische Untersuchung

- Beurteilung des Volumenstatus: Hydratationszustand, Aszites, Ileus?
- Beurteilung der Hämodynamik und der Herzleistung
- Ultraschalldiagnostik (obligat bei jedem ANV!)
 - Organgröße: Hinweise auf akutes oder chronisches Ereignis?
 - Weite des Hohlraumsystems: Abflussbehinderung? Postrenale Störung?
 - Durchblutungssituation (farbkodierte Duplexsonographie, falls verfügbar): Stenosen, Thrombosen, Emboli, Aneurysmen?

Harnuntersuchung

- Parameter der Konzentrationsfähigkeit (Harnosmolarität, osmotische Clearance, freie Wasser clearance)
- Die Fähigkeit der Flüssigkeitsausscheidung (Diuresenormwert 60–120 ml/h) geht im Verlauf des ANV als letzte Funktion verloren, so dass die Stundenharmenge zur Beurteilung der Nierenfunktion ungeeignet ist
- Das Plasmakreatinin ist kein Parameter des aktuellen Zustandes der Nierenfunktion, da kleine Konzentrationsschwankungen ausgeprägten Änderungen der Nierenfunktion entsprechen können und ein Anstieg erst mit einer Latenz von mehreren Stunden sichtbar wird

- Harnsediment (obligat bei ANV!)
 - Erythrozytenmorphologie
 - Dymorph: Hinweis auf glomeruläre Schädigung
 - Eumorph: Hinweis für Blutung aus den ableitenden Harnwegen
 - Erythrozytenzylinder: beweisend für glomeruläre Schädigung
 - Leukozyten/Leukozytenzylinder: Harnwegsinfekte, Pyelonephritis; bei interstitieller Nephritis: Eosinophilurie (ca. 30% der Fälle)

Harnkultur: akute Pyelonephritis, Urosepsis

Weitere Harnuntersuchungen

- Proteingehalt: bei hämodynamisch vermitteltem ANV ist die Proteinurie selten >1 g/l, bei einer Proteinurie >1 g/l sollte eine renoparenchymale Erkrankung ausgeschlossen werden
- Fakultativ: SDS-Elektrophorese: tubuläre Proteinurie (MG von 10.000–70.000)

Spezielle Blutuntersuchungen

- Immunologische Diagnostik
- Pulmorenales Syndrom:
 - Antibasalmembranantikörper: Goodpasture-Syndrom
 - Antizytoplasmatische Antikörper (ANCA):
 - cANCA bei Wegener-Granulomatose
 - pANCA bei Polyarteriitis
- Nierenerkrankungen bei anderen Systemerkrankungen
- Systemischer Lupus erythematodes: antinukleäre Antikörper
- Komplementfaktoren
- Virusdiagnostik: Hanta-Virus

Spezielle Zusatzuntersuchungen

- Retrograde Pyelographie: nur bei Verdacht auf postrenale Störung gerechtfertigt, wenn im gleichen Untersuchungsgang eine innere Schienung durchgeführt werden kann
- Nierenbiopsie: Bei jedem nicht anders erklärbaren ANV ist eine Biopsie nicht nur gerechtfertigt, sondern indiziert
- Isotopennephrographie: Beurteilung der Nierendurchblutung bei länger dauerndem ANV (falls farbkodierte Duplexsonographie nicht verfügbar)
- Angiographie
 - Bei Stenosen der Nierengefäße (mit Dilatationsbereitschaft)
 - Bei Nierenarterienembolien (mit der Möglichkeit, eine lokale Thrombolysierung durchzuführen)

Prophylaxe und Therapie

Vorbedingung für Prophylaxe und Therapie (Kierdorf 2001) sind:

- Identifizierung des Risikoprofils für einen Patienten,
- engmaschige Überwachung der Nierenfunktion,
- Elimination von potenziell nierenschädigenden Noxen,
- Ausschluss prä-/postrenalere Ereignisse,
- Optimierung des Volumenstatus, der Herzleistung und des O₂-Angebotes (extrem wichtig!),
- invasives Monitoring des kritisch Kranken,
- Korrektur von Elektrolytstörungen,

- Behandlung von Begleitkomplikationen,
- Ulkusprophylaxe/Infektionsprophylaxe (Beeinträchtigung der Immunkompetenz),
- Ernährungstherapie (enteral/parenteral), bis 24 h nach Trauma, Operation etc. sollte allerdings mit der Ernährungstherapie gewartet werden.
Zielkriterien der Prophylaxe sind:
- Erhöhung des O₂-Angebots an die Niere,
- Verminderung des O₂-Bedarfs der Niere,
- Steigerung der Ischämietoleranz der Niere!

Es sollte angestrebt werden, zumindest ein polyurisches Stadium des ANV zu erhalten. Dies erleichtert die Therapie und verbessert die Prognose. Im Folgenden werden die Prophylaxemöglichkeiten besprochen.

Volumentherapie

Wichtigste und effektivste prophylaktische Maßnahme ist die Volumenzufuhr; sie optimiert die renale Perfusion, fördert die Flüssigkeits- und Natriumausscheidung und vermindert die Wirkung nephrotoxischer Medikamente.

Dopamin

Der routinemäßige Einsatz von niedrigdosiertem Dopamin zur Nephroprotektion bei Schock-, MODS- und Sepsispatienten kann nicht empfohlen werden (► Abschn. 6.4.7).

Dobutamin

Diese Substanz ist für die Verbesserung der Nierendurchblutung besonders attraktiv.

Diuretika

Ein signifikanter Überlebensvorteil durch die Gabe von Diuretika bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen konnte bisher nicht gezeigt werden. Eine retrospektive Untersuchung erbrachte sogar im Zusammenhang mit einer Diuretikagabe eine Letalitätssteigerung und eine Erhöhung der Inzidenz einer terminalen Niereninsuffizienz (Mehta et al. 2002). Insbesondere bei Nierenversagen im Rahmen einer Sepsis sollte frühzeitig auf eine länger dauernde Diuretikagabe verzichtet werden und stattdessen ein Nierenersatzverfahren (Hämodialyse, Hämodialyse) zur Anwendung kommen.

Falls Furosemid zum Einsatz kommt, sollte es niedrig dosiert und wegen der kurzen Halbwertszeit mehrmals pro Tag oder kontinuierlich verabreicht werden (etwa bis 500 mg/24 h oder 80 mg alle 6 h). Die Furosemidclearance ist von der Nierenfunktion abhängig, die Substanz akkumuliert bei Niereninsuffizienz. Die Gefahr der Ototoxizität wird durch gleichzeitige Aminoglykosidgabe verstärkt. Die Akkumulation von Furosemid erklärt zumindest teilweise die ausgeprägte Diurese, die in der Erholungsphase nach akutem Nierenversagen gesehen werden kann. Bei Lebererkrankungen ist die Clearance nicht verändert, die diuretische Wirkung jedoch variabel.

! Cave

Bei bereits eingetretener Oligurie/Anurie ist Furosemid nicht mehr indiziert, und bei gleichzeitiger Verabreichung potenziell nephrotoxischer Substanzen (z. B. Aminoglykoside, Kontrastmittel) kann Furosemid die Nierenschädigung verstärken.

Mannit

Diese Substanz wirkt protektiv über die Induktion einer osmotischen Diurese, die Verminderung einer hypoxischen Zellschwellung, die Neutralisation von O₂-Radikalen und die Vermehrung der Ausschüttung atrialer natriuretischer Peptide (ANP). Mannit ist indiziert zur Steigerung der Diurese bei zumindest partiell erhaltener Nierenfunktion, nicht aber bei eingetretener Oligurie/Anurie. Ein protektiver Effekt ist für Mannit nur in bestimmten postoperativen Situationen nachgewiesen worden. Bei gleichzeitiger Verabreichung nephrotoxischer Substanzen kann auch Mannit die Nierenschädigung verstärken.

Natriumbikarbonat

Bei Freisetzung von Chromoproteinen (Hämolyse, Myolyse), bei Paraproteinämie und aminoglykosidinduziertem ANV wirkt eine Alkalisierung mit Bikarbonat protektiv.

Kalziumantagonisten

Sie wurden bislang unter der Vorstellung, eine zelluläre Schädigung zu verhindern oder abzuschwächen, bei folgenden Formen des ANV zur Nephroprotektion eingesetzt: bei ischämieinduziertem ANV nach Nierentransplantation und bei nephrotoxininduziertem ANV (Kontrastmittel, Aminoglykoside).

Extrakorporale Nierenersatzverfahren zur Behandlung des ANV

Zur Differenzialtherapie stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Hämodialyse, Hämodiafiltration, High-flux-Dialyse, Ultrafiltration, Plasmapherese, Hämo-perfusion (Kierdorf 2001).

Extrakorporale Nierenersatzverfahren: bessern sie das MODS?

Bei der **Hämodialyse** liegt die Standardhämodialysiererate im ANV bei 1–2 l/h. Nicht bestätigt hat sich die Hoffnung, damit relevante Mengen deletärer Mediatoren eliminieren zu können: Zwar können immunmodulatorische Substanzen wie Zytokine und kardiotoxische Faktoren Hämodialysieremembranen passieren, ein wesentlicher Abfall der Plasmakonzentrationen dieser Substanzen scheint jedoch dadurch nicht zustande zu kommen, obwohl eine vorübergehende Kreislaufstabilisierung – messbar als Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes – beschrieben ist (Hoffmann et al. 1996, 1999). Auch die »High-Volume-Hämodialyse« mit Durchsatzraten von 6 l/h kann diesbezüglich trotz Einsparung von Vasopressoren kaum überzeugendere Ergebnisse liefern (Cole et al. 2001).

Eine effiziente **Endotoxinelimination** bei Patienten mit gramnegativer Sepsis und MODS sowie mit Peritonitis ist mit dem Matisse-Adsorber möglich (Reinhart et al. 2004). An makroporöse Trägerkügelchen gebundenes immobilisiertes humanes Serumalbumin bindet während eines Hämoadsorptionszyklus Endotoxin und bewirkt auf diese Weise einen deutlichen Abfall der Serumendotoxinkonzentration. In einer Phase-II-Studie mit 145 Patienten mit vermuteter gramnegativer Sepsis, davon 104 mit Peritonitis, führte die tägliche Endotoxinadsorption in den ersten 4 Tagen nach Diagnosestellung im Trend zu einer vorübergehenden Besserung des MODS (stärkerer Abfall des APACHE-II- und des SOFA-Score während der ersten 4 Tage) und zu deutlicheren Senkung des Serumendotoxins; die Letalität – nicht primäres Zielkriterium

(I) – war mit und ohne Endotoxinabsorptionstherapie nicht unterschiedlich (Reinhart et al. 2004).

Für **Aphereseverfahren** (Formica et al. 2003; Kellum 2003; Samtleben et al. 1998; Shehata et al. 2002; Stegmayr 2001; Stegmayr et al. 2003) und die gekoppelte Plasmafiltrationadsorption sind bei Patienten mit septischem MODS günstige Effekte bisher nur in Fallberichten und in relativ kleinen kontrollierten Studien beschrieben.

Hepatorenales Syndrom

Die schwere Leberinsuffizienz ist charakterisiert durch eine, möglicherweise stickoxidbedingte, hyperdynamie systemische Kreislaufsituation mit erhöhtem Herzzeitvolumen und erniedrigtem systemischem Gefäßwiderstand. Reaktiv dazu kommt es zur Konstriktion der Nierenarterien und damit zur Na^+ -Retention und Aszitesbildung. Diese hochgradige renale Vasokonstriktion bei Leberschädigung wird durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine Noradrenalinfreisetzung bewirkt und als hepatorenales Syndrom bezeichnet.

Es ist charakterisiert durch eine Oligurie ($<300 \text{ ml}/24 \text{ h}$), einen Anstieg des Serumkreatinins trotz adäquatem Blutdruck und eine erniedrigte Urin-Na^+ -Konzentration von $<10 \text{ mmol/l}$. Im Initialstadium ist es reversibel, im weiteren Verlauf treten jedoch Tubuluschäden auf. Eine gesicherte Therapie ist nicht bekannt, ggf. muss hämodialysiert werden.

6.5.5 Organfunktionsstörung des Gehirns

Obwohl Neurone sehr ischämieempfindlich sind, kommt es durch die protektive Autoregulation der Hirndurchblutung erst in relativ späten Schockstadien zu ausgeprägteren zerebralen Durchblutungsstörungen. Ohne vorbestehende zerebrovaskuläre Insuffizienz finden sich erst bei einem Abfall des arteriellen Mitteldrucks auf 50–60 mmHg irreversible Störungen der ischämieempfindlichsten Kortex- und Rückenmark-sareale. Bereits vorher können jedoch reversible Bewusstseinsstörungen in Form von Konfusionen bis zur Bewusstlosigkeit auftreten, je nach Grad der Durchblutungsstörung, ggf. verstärkt durch begleitende Störungen des Säure-Basen- und des Elektrolythaushalts. Das Elektroenzephalogramm zeigt dabei unspezifische Veränderungen (Zauner et al. 2000).

Septische Enzephalopathie. Die septische Enzephalopathie ist charakterisiert als eine reversible Dysfunktion des Zentralnervensystems ohne erkennbare strukturelle Schäden, als deren Ursachen Toxinwirkungen oder ein geändertes Neurotransmittermuster diskutiert werden (Papadopoulos et al. 2000).

Sie kann sich bereits bei Blutdruckwerten $>60 \text{ mmHg}$ manifestieren und geht mit einer erhöhten Letalität einher (Briegel 2003; Eggers et al. 2003; Green et al. 2004).

Sie äußert sich als Irritabilität, Agitation, Desorientiertheit, Konfusion, Stupor und Koma. Eine spezifische Therapie der septischen Enzephalopathie ist z. Z. noch nicht etabliert. Bei erfolgreicher Behandlung der Sepsis kann in der Regel mit einer raschen Besserung der septischen Enzephalopathie gerechnet werden.

6.5.6 Organfunktionsstörung des peripheren und autonomen Nervensystems sowie der Skelettmuskulatur

Über 50% aller Patienten mit länger bestehender Sepsis und Multiorganversagen scheinen eine axonale sensorische und motorische Neuropathie zu entwickeln, die charakterisiert ist durch abgeschwächte oder fehlende Sehnenreflexe und Schläffheit der Extremitätenmuskulatur (Hund 2001).

Die Hirnnerven sind intakt; im Liquor findet sich bei manchen Patienten eine Erhöhung des Proteingehalts, die Zellzahl ist normal. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Eine retrospektive Analyse (33 Patienten mit Multiorganversagen) erbrachte erste Hinweise auf eine mögliche günstige Wirkung einer frühzeitigen Immunglobulin-GMA-Gabe bei der Polyneuropathie kritisch Kranker mit gramnegativer Sepsis (Mohr et al. 1997); als gesicherte Therapie kann dieses Konzept z. Z. noch nicht empfohlen werden.

Septisches und nichtseptisches MODS sind durch eine autonome Dysfunktion geprägt, die sich als Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität sowie der Baro- und Chemoreflexsensitivität bemerkbar macht, im Ausmaß mit dem Schweregrad des MODS korreliert und auch bei Intensivpatienten verlässlich und praktikabel messbar ist (Schmidt et al. 2001; Schmidt u. Müller-Werdan 2003). Eine gezielte Therapie der autonomen Dysfunktion des MODS-Patienten existiert bisher nicht.

Generalisierte Muskelschwäche und abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe kennzeichnen auch das klinische Bild der Myopathie des kritisch Kranken (Hund 2001). Diese ist durch eine Typ-I- und v. a. durch eine Typ-II-Faseratrophie gekennzeichnet und geht nur selten mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinasewerte einher.

Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten kann die Abgrenzung zur Polyneuropathie des kritisch Kranken (Muskelbiopsie), zur Myopathie durch Glukokortikoide und Muskelrelaxanzien sowie zur – sehr seltenen – septisch-metastatischen Pyomyositis bereiten.

Das klinische Bild von Polyneuropathie und Myopathie ist durch eine Schwäche der Extremitäten, Hyporeflexie, verzögerte Respiratorentwöhnung und durch eine komplikationsreiche, verlängerte motorische Rehabilitation mit erhöhter Letalität gekennzeichnet. Muskelrelaxanzien und Kortikosteroide können zusätzliche schädigende Effekte am neuromuskulären System hervorrufen, die sich als transiente neuromuskuläre Blockade, axonale motorische Neuropathie oder Myopathie der dicken Filamente zeigen. Wegen der eingeschränkten klinisch-neurologischen Beurteilung eines Intensivpatienten kommt den elektrophysiologischen Untersuchungen (Elektromy- und Elektroneurographie), der Messung der Kreatinkinase im Serum, der Muskel- und Nervenbiopsie, der Liquorpunktion und gelegentlich der Kernspintomographie eine große diagnostische und differenzialdiagnostische Bedeutung zu. Nach schwerem Krankheitsverlauf finden sich bei mehr als 90% der Patienten noch nach Jahren Muskelschwäche und neurologische Defizite (Fletcher et al. 2003).

➤ Muskelschwund und Schwäche stellen bei ARDS-Patienten ein Jahr nach überlebter Erkrankung die wesentlichen, leistungsfähigkeit und Lebensqualität beeinträchtigenden Symptome dar (Herridge et al. 2003; Hudson u. Lee 2003).

6.5.7 Organdysfunktion des Herzens und des Kreislaufs

Die schockverursachte Sympathikusaktivierung manifestiert sich am Herzen als Tachykardie, selten bei hämorrhagischem Schock als eine vagusvermittelte Bradykardie, und in Form von tachykarden supraventrikulären und ventrikulären Rhythmusstörungen.

Bei koronarkranken Patienten kann sie über die Steigerung des myokardialen O₂-Verbrauchs (bei gleichzeitiger Hypotonie) ein Defizit der Koronarperfusion hervorrufen und damit eine Myokardischämie provozieren. Eine sympathikusvermittelte Gefäßkonstriktion wird an den Koronararterien durch die Gefäßautoregulation (► Abschn. 6.2.3 und ■ Tabelle 6.8) weitgehend verhindert. Die Sympathikusaktivierung ist auch für die bei manchen Schockformen (septisch, hypovolämisch, traumatisch) beschriebene Steigerung der Myokardkontraktilität verantwortlich, die jedoch durch zirkulierende kardiodepressive Schockfaktoren auch vermindert werden kann. Die akute septische Kardiomyopathie wird in den ► Abschn. 6.2.8 und 6.6.2 dargestellt.

Zur komplexen Organdysfunktion des Kreislaufs bei den verschiedenen Schockformen ► Abschn. 6.2.

6.5.8 Organdysfunktion des Gastrointestinaltrakts

Darm

Im Schock reagieren die Splanchnikusgefäße auf die Sympathikusaktivierung mit einer raschen und intensiven Vasokonstriktion. Demzufolge ist der Darmtrakt sehr ischämiegefährdet; typische Schädigungsmuster sind in ■ Tabelle 6.16 aufgeführt. Aufgepfropft auf die Darmischämie können die in der Reperusionsphase gebildeten O₂-Radikale eine Schädigung der Darmbarriere bewirken (Bahrami et al. 1998; Stallmach u. Zeitz 1998).

- Die Optimierung der Splanchnikusperfusion steht therapeutisch im Vordergrund!

Die Relevanz der bakteriellen und Endotoxintranslokation bei Sepsis und MODS wird unterschiedlich beurteilt. Praktische Konsequenzen im Sinne einer selektiven Darmdekontamination (SDD) sind allenfalls auf wenige, besonders infektgefährdete Hochrisikogruppen beschränkt (z. B. Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis oder nach Lebertransplantation). Für das Gesamtkollektiv des »kritisch Kranken« ist die SDD keine Standardtherapie (Ruß et al. 2005).

Gallenblase

Das Auftreten der akuten Cholezystitis bei Schwerstkranken (Ruß et al. 2005) ist meist als Komplikation von Schock und MODS zu werten. Im Gegensatz zur üblicherweise durch Gallensteine hervorgerufenen Cholezystitis handelt es sich dabei nur in 10% der Fälle um kalkulöse Formen. Die akute Cholezystitis verläuft auf der Intensivstation häufig unerkannt.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung findet sich bei 40–100% aller Patienten bereits ein fortgeschrittenes, prognostisch belastetes Stadium mit Gangrän, Empyem und Perforation, mit einer Letalität bis zu 75%. Manche Zentren führen bei Patienten mit schwerer Sepsis ohne nachweisbare Infek-

tionsquelle eine prophylaktische perkutane Cholezystostomie durch.

Alle Symptome treten nur inkonstant auf. Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im rechten Oberbauch gehen dem Fieber häufig voraus; die allerdings nur selten palpable Raumforderung im rechten Oberbauch sichert weitgehend die Diagnose. Laborparameter helfen diagnostisch häufig nicht weiter; wegweisend ist die Sonographie. Die Therapie besteht in der Gallenblasenentfernung (Letalität ca. 13%) oder in der perkutanen, transhepatischen Gallenblasenpunktion mit und ohne Drainageeinlage (Cholezystotomie).

Magen

Stressulzera bei Patienten mit MODS

Wenige Stunden nach einem akuten Stressereignis können Erosionen und Ulzera der Schleimhaut vorwiegend im Magenkörper, weniger im Antrum oder Duodenum, auftreten. Die Pathophysiologie dieser Läsionen ist komplex und unterscheidet sich von der durch Säure und *Helicobacter pylori* hervorgerufenen Ulzera. Durch eine mukosale Minderversorgung mit oxygeniertem Blut als Folge von Minderperfusion oder Hypoxie wird ein schleimhautschädigender Circulus vitiosus, bestehend aus venöser Stase, Sludge, Vasospasmus, Gewebhypoxie, Mediatorenfreisetzung, Radikalbildung und Autokongestion der Gefäße in Gang gesetzt. Die Magensäuresekretion ist bei den meisten kritisch Kranken reduziert und nur bei Patienten mit Sepsis, Verbrennungen, erhöhtem intrakraniellen Druck oder Schädel-Hirn-Trauma erhöht (Ruß et al. 2005).

Stressulkusblutung

- Eine gastrointestinale Blutung des kritisch Kranken kann 2 Schweregraden zugeordnet werden (Ruß et al. 2005): Zum einen die offenkundige Blutung, nachgewiesen durch Hämatemesis oder Aspiration aus einer gastralen Sonde, und zum anderen die klinisch relevante Blutung, bestehend aus einer offenkundigen Blutung mit arterieller Hypotension und Transfusionsbedarf von 2 Erythrozytenkonzentraten.

Die Rate der offenkundigen Blutung liegt bei beatmeten Intensivpatienten bei 9% und im Gesamtkollektiv der Intensivpatienten bei 4,4%. Die Häufigkeit klinisch relevanter gastrointestinaler Blutungen bei kritisch Kranken auf der Intensivstation ist in den letzten 20 Jahren von bis zu 20% ohne Prophylaxe auf z. Z. ungefähr 1,5% gesunken. Dafür sind neben der Ulkusprophylaxe überwiegend die verbesserten intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten verantwortlich.

Für das Auftreten klinisch relevanter Stressulkusblutungen im Gesamtkollektiv der Intensivpatienten konnten in einer großen prospektiven Studie nur 2 der vermuteten Risikofaktoren statistisch signifikant bestätigt werden:

- - maschinelle Beatmung für mehr als 48 h (15,6faches Risiko) und eine
 - Koagulopathie mit <50.000 Thrombozyten/µl oder verlängerter partieller Thromboplastinzeit (4,3faches Risiko).

Die Blutungsinzidenz bei Abwesenheit dieser Risikofaktoren liegt nur bei 0,1%, bei Vorhandensein eines oder beider Faktoren bei 3,7%. Eine arterielle Hypotonie erhöht das Risiko tendenziell um den Faktor 3,7. Zu beachten ist aber, dass in die-

ser Untersuchung Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen, Pfortaderhochdruck, Sepsis und Multiorganversagen (Krankheitsbilder mit gastraler Hyperazidität) deutlich unterrepräsentiert waren.

Beatmete kritisch Kranke (>48 h Beatmungszeit) zeigen als weiteren unabhängigen Prädiktor für eine klinisch relevante Blutung eine Niereninsuffizienz mit erhöhtem Serumkreatininwert. Durch eine Stressulkusprophylaxe und eine enterale Ernährung wird das Blutungsrisiko dagegen signifikant vermindert.

Stressulkusprophylaxe

In der Vorbeugung einer Stressulkusblutung des kritisch Kranken sind H_2 -Rezeptorantagonisten, Sucralfat und Antazida hocheffektiv gegenüber Placebo (Ruß et al. 2005).

Bei einem pH-Wert <4 ist der Magensaft von 90% der Intensivpatienten steril. Dies gilt nur noch für 15% bei einem intragastralen pH-Wert >4 unter säurehemmender Medikation, bedingt durch eine pH-Wert-abhängige Kolonisation des Magensaftes mit gramnegativen Keimen. Diese Erreger können u. a. durch Regurgitation und/oder weitere Kolonisation des oropharyngealen Raumes und anschließender Mikroaspiration in das Bronchialsystem gelangen und nosokomiale, besonders beatmungsassoziierte Pneumonien hervorrufen.

Der Vergleich von Ranitidin (3-mal 50 mg i.v./Tag) mit Sucralfat (4-mal 1 g intragastral/Tag) zeigte in der Prophylaxe einer klinisch relevanten Blutung bei für mehr als 48 h beatmeten Intensivpatienten eine signifikant niedrigere Blutungsrate für Ranitidin (1,7 vs. 3,8%). Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen und Metaanalysen konnte kein signifikanter Unterschied der Sterblichkeit (23,5 vs. 22,8%) und nur ein Trend in der Reduzierung der Gesamtrate beatmungsassoziierter Pneumonien (19,1 vs. 16,2%) unter Sucralfat nachgewiesen werden.

Die für H_2 -Rezeptorantagonisten, Antazida und Sucralfat beschriebene Wirksamkeit bei der Stressulkusprophylaxe kritisch Kranker gilt auch für die Protonenpumpeninhibitoren, wobei für diese Substanzgruppe ähnlich umfangreiche Untersuchungen und Analysen bisher nicht vorliegen (weitere Dosisempfehlungen s. Ruß et al. 2005).

Leber

Die Leber reagiert empfindlich auf Hypotonie und Minderperfusion. Dennoch ist die »Schockleber« – massive ischämische Nekrosen mit sehr hohem Transaminasenanstieg – ohne vorbestehende Lebererkrankung ein seltenes Ereignis (Böcker u. Manns 1998). Viel häufiger dagegen ist eine zentrilobuläre Schädigung mit einem milden Anstieg der Transaminasen, der LDH, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase. Der Transaminasenanstieg erreicht am 1.–3. Tag sein Maximum, er normalisiert sich über die folgenden 3–10 Tage. Trotz der hepatischen Synthese von Akute-Phase-Proteinen ist die Proteinsynthese der Leber im Kreislaufchock eingeschränkt; dies trifft v. a. für Präalbumin, Albumin und Gerinnungsfaktoren zu. Auch nach erfolgreicher Schockbehandlung kann die biliäre Stase mit erhöhten Werten für Bilirubin und alkalische Phosphatase lange persistieren.

Die septische Hepatopathie imponiert klinisch durch den Ikterus, funktionell ist die eingeschränkte Syntheseleistung das Entscheidende. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Therapierefraktärer Aszites, hepatorenales Syndrom, Hyponatriämie und hepatopulmonales Syndrom können bei

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und MODS/ Sepsis den Sepsisverlauf komplizieren (Ruß et al. 2005).

6.5.9 Dysfunktion des Gerinnungssystems

Pathophysiologie

- MODS, SIRS und Sepsis verursachen eine Aktivierung des Gerinnungssystems sowie eine initiale Aktivierung und anschließende Hemmung der Fibrinolyse (Huhle 2003; Dempfle 2003; Riess 1998)!

Diese Veränderungen führen schließlich zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) – Ausdruck einer mikroangiopathischen Hämolyse, Verbrauchsthrombozytopenie, Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Mikrothromben.

An der pathophysiologischen Bedeutung der Thrombozyten bei verschiedenen klinischen und experimentellen Schockzuständen ist nicht mehr zu zweifeln. Bei einer Reihe von Noxen, die direkt (z. B. biogene Amine, Thrombin usw.) oder indirekt (z. B. Kollagen) nach Freisetzung aus subendothelialen Gefäßstrukturen auf die Thrombozyten einwirken, kommt es zu deren Aggregation. Diese Aggregation ist zunächst reversibel. Ihr kann unter geeigneten Bedingungen die spontane Desaggregation folgen.

Untersuchungen an Patienten mit quantifiziertem Schweregrad einer Sepsis (Elebute-Score) und eines Multiorganversagens (APACHE-II-Score) sprechen dafür, dass die Sepsis einen hyperaggregiblen, aber noch reversiblen Zustand des Thrombozyten induziert (erhöhte Fibrinogenrezeptoraktivität, gemessen als LIBS1-Expression), während der zunehmende Schweregrad des Multiorganversagens zur irreversiblen Thrombozytendegranulierung führt, erkenntlich an der verstärkten Oberflächenexpression der Thrombozytenadhäsionsmoleküle GMP-140 und Thrombospondin mit zunehmendem Schweregrad des Multiorganversagens (Gawaz et al. 1995). Diese normalerweise in den Plättchengranula gespeicherten Adhäsionsmoleküle verstärken durch ihre Oberflächenaggregation die Plättchenmikroaggregation und führen somit zur irreversiblen Thrombozytendegranulation im Sinne der DIC.

Klinik

Die DIC ist klinisch durch die Kombination von Blutungen (Petechien, Purpura, Ekchymosen, verstärkte Blutungen nach Gefäßpunktionen) und Thrombosen (Gangrän, akrale Zyanose, Hautnekrosen, tiefe Venenthrombosen) charakterisiert (Dempfle 2003). Sie findet sich bei unterschiedlichen Erkrankungen, wobei Sepsis und septischer Schock im Rahmen des MODS im Vordergrund stehen.

Die DIC bei gramnegativem Schock (wo sie am häufigsten gesehen wird) wird mit dem Endotoxin als Auslöser in Verbindung gebracht (► Abschn. 6.2.5); die fulminant verlaufende DIC bei Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom), die mit sehr hohen Endotoxinspiegeln einhergeht, liefert dafür ein gewichtiges Argument. Allerdings findet sich die DIC auch bei grampositiver Sepsis, wie z. B. der Pneumokokkensepsis.

Beim hämorrhagischen Schock ist das Auftreten einer DIC ein seltenes Ereignis; hier steht die Verdünnungsthrombozytopenie nach adäquater Volumenssubstitution im Vordergrund.

Diagnostik

Laborchemisch ist die DIC folgendermaßen charakterisiert (Cobas Meyer u. von Depka 2003):

- Abfall von Thrombozytenzahl, Fibrinogen und Antithrombin,
- Anstieg von PTT, Prothrombinzeit, Thrombinzeit, D-Dimeren, Fibrinmonomeren, Thrombin-Antithrombin-Komplex, Fibrinopeptid A und Prothrombinfragmenten ($F_1 + F_2$).

Im SOFA-Score (■ Tabelle 6.17) dient die Thrombozytopenie als Maß für den Schweregrad der Gerinnungsstörung in der Sepsis.

Prophylaxe

Kontrollierte Studien zur Prophylaxe der DIC bei MODS, Schock und Sepsis gibt es bisher nicht.

Therapie der klinisch manifesten DIC

Die gesicherten Therapieempfehlungen zur Therapie der klinisch manifesten DIC bei MODS, Schock und Sepsis sind in der ■ Übersicht 6.9 zusammengefasst (Riess 1998; Werdan et al. 2005).

■ Übersicht 6.9. Therapie der klinisch manifesten DIC

Heparin

- Die Unterbrechung der intravasalen Thrombinaktivierung durch Heparin ist belegt
- In der Prä-DIC-Phase kann Heparin im Sinne einer DIC-Prophylaxe gegeben werden
 - Bei normalem Antithrombinspiegel in einer Dosierung von <500 IE/h
 - Bei manifester Blutungsneigung Reduzierung der Dosis auf 200 IE/h
 - Evtl. muss das Heparin ganz abgesetzt werden. Gesicherte Daten zur klinischen Relevanz fehlen allerdings!
- In der klinisch manifesten DIC-Phase in der Sepsis ist der Nutzen einer Heparinabgabe bisher nicht nachgewiesen, auch nicht mit einer niedrigdosierten

Antithrombin

- Mit einem anzustrebenden Serumspiegelrichtwert von 120% kann die DIC wirksam behandelt und die Dauer der DIC-Phase verkürzt werden.

FFP-Substitution und Faktorenkonzentrate (v. a. Fibrinogen)

- Bei Mangel an Hämostasekomponenten

Aprotinin

- Bei Hyperfibrinolyse wird ein Bolus von 200.000 KIE (100.000 KIE/h) empfohlen

Faktor VII

- Sepsisunabhängig lassen sich bei entsprechender Dringlichkeit profuse perioperative Blutungen – z. B. nach Prostataktomie – mit rekombinantem aktiviertem Faktor VII wirksam reduzieren. Spezifische Erfahrungen bei Sepsis liegen allerdings noch nicht vor

DIC-unabhängige Therapie des Patienten mit Sepsis und MODS mit gerinnungsaktiven Substanzen

Gerinnungshemmende Medikamente werden bei Sepsis nicht nur bei klinisch manifester DIC, sondern häufig auch unabhängig davon eingesetzt (Kujath et al. 2003; Werdan et al. 2005). Dieses Vorgehen beruht zum einen auf der Vorstellung einer »Prophylaxe« der Inangangsetzung der pathogenetisch gefährlichen Gerinnungskaskade. Zum anderen wird zunehmend evident, wie eng Gerinnungsaktivierung und Proinflammation in der Sepsis verknüpft sind; darauf beruht das Konzept, mit der Bremsung der Gerinnungskaskade – v. a. der Thrombinaktivierung – auch das überschießende proinflammatorische Potenzial des Körpers zu dämpfen.

Lange Zeit war Heparin ein nachdrücklich propagierter Ansatz bei Sepsis, wahrscheinlich aber ein wenig oder sogar nicht wirksamer und dazu noch ein potenziell gefährlicher.

In den letzten Jahren konzentriert sich das Interesse v. a. auf den Ersatz endogener Inhibitoren einer unerwünschten Generalisierung der Gerinnungsabläufe, die in der Sepsis erniedrigte Serumspiegel zeigen und meist mit einer ungünstigen Prognose verknüpft sind: Antithrombin, Protein C, Protein S und Gewebsthromboplastininhibitor (Tissue-factor-pathway-Inhibitor, TFPI). Und schließlich darf nicht vergessen werden, dass in der Sepsis Thrombozytopenie und Thrombozytendysfunktion ebenfalls Gerinnungsprobleme machen können. Wenig bekannt ist, dass Thrombozyten auch mikrobiotische Peptide sezernieren und über kontaktabhängige Mechanismen zur Bakterienabtötung beitragen können (■ Übersicht 6.10).

In der PROWESS-Studie (»Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis) wurden Patienten in der Frühphase einer schweren Sepsis (Sepsis mit Organversagen, ■ Tabelle 6.4) eingeschlossen und entweder mit aktiviertem Protein C (Drotrecogin alfa aktiviert, Xigris) oder mit Placebo behandelt (Bernard et al. 2001).

Nach Einschluss von 1690 Patienten wurde die Studie wegen der Überlegenheit des Verumpräparates vorzeitig abgebrochen: die 28-Tage-Letalität der Patienten mit Standardtherapie lag bei 30,8%, die der Patienten mit aktiviertem Protein C bei 24,7% ($p = 0,005$). Dies entspricht einer Letalitätssenkung absolut von 6,1% und relativ von 19,4% (NNT 16). Der günstige Effekt war dabei unabhängig von der Höhe des initialen Plasma-Protein-C-Spiegels.

Nicht alle Sepsispatienten scheinen in gleicher Weise zu profitieren: Pneumonie, Patientenalter >50 Jahre, APACHE-II-Score ≥ 25 , Mehrorganversagen und Schock sind Faktoren, bei denen eine besonders erfolgreiche Behandlung erwartet werden kann; die prognostisch günstige Urosepsis und die nicht-abdominelle chirurgische Sepsis scheinen dagegen eher weniger anzusprechen. Demzufolge ist die Indikation in den USA auf den erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und einem hohem Letalitätsrisiko (wie einem APACHE-II-Score ≥ 25) und in Europa auf den erwachsenen Sepsispatienten mit mindestens 2 Organversagen ausgerichtet.

■ Übersicht 6.10. DIC-unabhängige Therapie bei Sepsis und MODS

Heparin

- Fehlende Studien, die eine günstige Wirkung des Heparins hinsichtlich Morbidität und Letalität bei Sepsis belegen
- Keine gesicherte Indikation für den Einsatz von Heparin bei Sepsis, von der Low-Dose-Heparinisierung zur Thromboembolieprophylaxe Bettlägeriger abgesehen
- Bei Gabe von Antithrombin sollte auf die gleichzeitige Applikation von Heparin verzichtet werden (Heparin blockiert die Bindungsstellen von Antithrombin an Glykosaminoglykane von Endothelzellen)
- Ungünstig bei Heparinabgabe:
 - Die Wirkung von Heparin hängt vom Vorhandensein einer ausreichenden Menge an Antithrombin ab. Dieses ist jedoch mit zunehmender Sepsisschwere vermindert
 - Heparin kann eine Thrombozytopenie auslösen oder verstärken
 - Heparin birgt das Risiko, Blutungskomplikationen auszulösen oder zu verstärken
 - Heparin blockiert die Bindungsstellen von Antithrombin an Glykosaminoglykane von Endothelzellen
- Bei hämorrhagisch-traumatischem Schock sollte auf den Einsatz von Heparin zur Prophylaxe und Therapie der DIC wegen der nicht gesicherten Wirkung und der gleichzeitig schwer kontrollierbaren Blutungsgefahr bis zum Vorliegen eines überzeugenden Wirksamkeitsnachweises eher verzichtet werden

Antithrombin

- Rationale für den Einsatz von Antithrombin bei der Sepsis bildet dessen antiinflammatorische Wirkung neben der antikoagulatorischen
- In der KyberSept-Studie ließ sich allerdings bei Sepsispatienten durch die Gabe von Antithrombin keine Letalitätsenkung erzielen

Gewebsthorboplastininhibitor (TFPI, Tissue-factor-pathway-Inhibitor)

- In der TFPI-Phase-III-Studie (OPTIMIST), in die 2000 Patienten mit schwerer Sepsis eingeschlossen worden waren, konnte durch die Gabe von TFPI im Vergleich zu Placebo keine Letalitätsenkung erzielt werden

Aktiviertes Protein C

- Sepsispatienten zeigen häufig eine verminderte Plasmaaktivität von aktiviertem Protein C. Dies unterstreicht die enge Verknüpfung von Gerinnung und Inflammation bei Sepsis
- Bei Patienten mit schwerer Sepsis und Mehrorganversagen (≥ 2 Organe)/APACHE-II-Score ≥ 25 wird die Gabe von aktiviertem Protein C empfohlen (s. auch ► Kap. 6.6.2)

6.5.10 Dysfunktion des Stoffwechsels und künstliche Ernährung

Der gestörte Stoffwechsel bei Patienten mit MODS, Schock und Sepsis und die erforderlichen Ernährungsmaßnahmen besitzen für die Prognose des kritisch Kranken eine wesentlichere Bedeutung als lange angenommen (Werdan et al. 2005).

- Bei Patienten mit MODS ist – wie bei allen kritisch Kranken – eine möglichst frühzeitige enterale Ernährung anzustreben (Ruß et al. 2005).

Trotz des ausgeprägten katabolen Zustands kritisch Kranker und insbesondere der Schock-, MODS- und Sepsispatienten kann der gesteigerte Abbau nicht einfach durch ein Mehr an zugeführten Kalorien ausgeglichen werden, da diese Patienten, insbesondere mit septischem Schock, gar nicht in der Lage sind, ein Übermaß an Kalorienangebot zu verwerten.

In der an die akute katabole Krankheitsphase anschließenden anabolen Erholungsperiode muss dann durch eine überdurchschnittliche Kalorienzufuhr dem gesteigerten Bedarf Rechnung getragen werden (Ruß et al. 2005).

Insulintherapie. Die intensive Insulintherapie zur Erzielung einer Normoglykämie im Sinne einer Sepsisprophylaxe bei postoperativen mehrtägig beatmeten Intensivpatienten liefert erstaunlich günstige Ergebnisse: sowohl das Auftreten letaler septischer Multiorganversagen als auch die Ausbildung klinisch fassbarer Bakteriämien (»Septikämien«) lässt sich durch eine konsequente Blutzuckereinstellung vermindern und die Letalität senken (Van den Berghe et al. 2001). Die metabolische Kontrolle – dokumentiert als Normoglykämie – und nicht spezifische Insulineffekte scheint dabei der wesentliche Faktor zu sein (Van den Berghe et al. 2003).

Immunonutrition. Der Einsatz der Immunonutrition – die enterale Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Nucleotiden und Arginin sowie die parenterale/enterale Gabe von Glutamin – zur Verbesserung des Immunstatus kritisch Kranker scheint bei intensivmedizinischen Risikopatienten – ARDS (Pacht et al. 2003), MODS- und sepsisgefährdete Patienten in der perioperativen Phase – günstige Effekte zu haben; bei manifester Sepsis sprechen Studiendaten eher für eine ungünstige Wirkung (Bertolini et al. 2003, Heyland u. Samis 2003; Suchner 2002).

6.5.11 Dysfunktion des Endokriniums

Welche »Drüsen« sind MODS-anfällig?

Derzeit richtet sich das »endokrinologische Augenmerk« bei MODS, Schock und Sepsis auf den Insulin-Glukose-Stoffwechsel einerseits (► Abschn. 6.5.10) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (»Hypothalamo-pituitary-adrenal axis«, HPA-Achse) andererseits (Beishuizen u. Thijs 2003; Werdan et al. 2005). Endotoxin kann die HPA-Achse auf unterschiedlichen Ebenen beeinflussen (Beishuizen u. Thijs 2003). Klinische Relevanz hat v. a. die Hydrocortisonsubstitution bei Patienten mit septischem Schock und relativer Nebennierenrindeninsuffizienz.

Organdysfunktion Nebenniere

Über verschiedene Mechanismen kann es im septischen Schock zu einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz kommen (Werdan et al. 2005). Bei diesen Patienten wird in unerwünschter Weise die antiinflammatorische Wirkung des endogenen Cortisols abgeschwächt. Die Folge ist ein vermindertes Ansprechens des Kreislaufs auf vasopressorische Katecholamine und wahrscheinlich auch eine erhöhte Sterblichkeit (Annane u. Cavaillon 2003).

Im prolongiert verlaufenden septischen Schock geht die negative Feedbackkontrolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) verloren, mit einem Verlust des pulsatischen Sekretionsverhaltens des Cortisols. Ursache dafür sind eine TNF-bedingte Sekretionshemmung von Corticotropin-releasing-Hormon und ACTH sowie eine Abschwächung der ACTH-Stimulierbarkeit der Cortisolproduktion der Nebennierenrinde.

Infolge der Down-Regulation zellulärer Glukokortikoidrezeptoren mit Abnahme von Rezeptorzahl und Affinität bildet sich im septischen Schock eine **Glukokortikoidresistenz** aus. Wahrscheinliche Ursache dafür ist eine hohe lokale Konzentration proinflammatorischer Zytokine, die über die Bildung von Transkriptionsfaktoren wie Activator-Protein 1 (AP1) und »nuclear factor Kappa B« (NFκB) zu einer Komplexbildung mit aktiviertem Glukokortikoid-Rezeptorelementen führt.

Da die Glukokortikoid-Rezeptorzahl in den Gefäßen mit dem mittleren arteriellen Blutdruck korreliert, trägt die Glukokortikoid-Down-Regulation entscheidend zur hämodynamischen Instabilität im septischen Schock bei (Zonghai et al. 2003).

Bei zwei Dritteln aller Patienten mit septischem Schock lässt sich anhand des ACTH-Tests die Diagnose einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz stellen.

Bei diesen Patienten können Stress-Hydrocortison-Dosen von 200–300 mg/Tag die erworbene Glukokortikoidresistenz überwinden und die Proinflammation im septischen Schock dämpfen. Für den behandelnden Intensivmediziner ist es beeindruckend, wie unter dieser Hydrocortisongabe die Katecholaminsprechbarkeit der Gefäße wiederhergestellt und damit innerhalb weniger Tage eine drastische Einsparung von Katecholaminen möglich wird (Annane et al. 2002).

Die in einer relativ kleinen Studie mit 300 Patienten gefundene Letalitätssenkung durch Hydrocortison bei Patienten mit septischem Schock und relativer Nebennierenrindeninsuffizienz (Annane et al. 2002) wird z. Z. in der europäischen Corticus-Studie mit geplanten 800 Patienten überprüft.

➤ Nicht nur bei septischem Schock, sondern auch bei eskalierendem SIRS nach Herzchirurgie scheinen Stressdosen von Hydrocortison die überschießende Inflammationsreaktion zu dämpfen und die Prognose zu verbessern (Kilger et al. 2003).

6.5.12 Dysfunktion des Immunsystems

Die hohe Infektanfälligkeit kritisch Kranker und insbesondere der Patienten im Schock ist Folge einer komplexen Schädigung des humoralen und zellulären Immunsystems bei Schock und SIRS (■ Tabelle 6.4, ■ Abb. 6.4a–c und 6.6).

Von den Möglichkeiten einer Infektions-/Sepsisprophylaxe bei intensivmedizinischen Risikopatienten sind neben allge-

meinen Hygienemaßnahmen und der Erzielung einer Normoglykämie mittels hochdosierter Insulingabe (► Abschn. 6.5.10) v. a. die Möglichkeiten einer Prophylaxe mit Immunglobulinen zu nennen (Werdan 2001b; Werdan et al. 2005).

Durch prophylaktische Gabe von Immunglobulinen (Ig) kann das Auftreten von Infektionen bei verschiedenen Intensivpatientenkollektiven gesenkt werden, v. a. bei »Infektions-Hochrisiko-Patienten« und bei »Infektions-Hochrisiko-Operationen« (Werdan 2001b):

- Aneerge Patienten (ca. 8%) nach herzchirurgischen Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine: die prophylaktische Gabe von ivIgGMA senkt die im Vergleich zu normergen Patienten höhere Inzidenz postoperativer Infektionen auf Werte unter diejenige normerger Patienten (Kress et al. 1999).
- Operationen mit hohem Infektionsrisiko: Nach klassifizierten Operationen mit hohem Operationsrisiko senkt die prophylaktische Gabe von ivIgG (jeweils 0,4 g ivIgG/kgKG erstmals unmittelbar nach der Operation, dann wöchentlicher, maximal 4-mal) die Häufigkeit von Infektionen, insbesondere von Pneumonien (um 50%) und verkürzt die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation (um 2 Tage) und im Krankenhaus (um 7,5 Tage). Bei diesen Operationen handelt es sich um (Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group 1992):
 - Ösophagustumorchirurgie,
 - kontaminierte abdominale Operationen (z. B. Abszess, Fistel, Perforation),
 - »Second look«, abdominale Operationen nach einem Misserfolg des vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs,
 - operative Behandlung einer schweren, transfusionspflichtigen (>10 Einheiten) gastrointestinalen Blutung,
 - Peritoneallavage wegen schwerer Pankreatitis (mit mehr als 3 erfüllten Kriterien nach Ranson),
 - rupturiertes Bauchaortenaneurysma oder Aneurysma mit einem Transfusionsbedarf von mehr als 20 Einheiten,
 - schweres abdominelles oder retroperitoneales Trauma mit Transfusionsbedarf von mehr als 10 Einheiten und Intubationspflichtigkeit länger als 24 h.
- Bei Patienten mit schwerem Trauma (Injury Severity Score 16–50) senkt die prophylaktische Gabe von ivIgG (0,25 g/kgKG an den Tagen 1,2,3,6) zwar die Häufigkeit von Infektionen, insbesondere Pneumonien (um mehr als 50%), die infektionsverursachte Morbidität und Letalität wird allerdings nicht vermindert (Douzinas et al. 2000).

6.6 Spezifische Schockformen

K. Werdan, R. Prondzinsky, M. Buerke,
U. Müller-Werdan

6.6.1 Kardiogener Schock

Unabhängig von der Art des kardiogenen Schocks (■ Tabellen 6.1 und 6.2) besteht die Initialbetreuung des Patienten mit kardiogenem Schock (■ Übersicht 6.11) zunächst in der hämodynamischen Stabilisierung und ausreichenden Oxygenie-

■ Übersicht 6.11. Basisbehandlungskonzept des kardiogenen Schocks

- Hämodynamische Stabilisierung
 - Katecholamine, (Phosphodiesterasehemmer)
 - ggf. Ca⁺⁺-Sensitizer vom Typ des Levosimendan
 - Vor- und Nachlastsenkung (Cave: Hypovolämie):
 - Vorlast: Nitrate (0,3–0,5–4 µg/kgKG/min bzw. 0,3–6,0 mg/h)
 - Vorlast + Nachlast: Nitroprussidnatrium (0,1–1–6 µg/kgKG/min)
 - Diuretika, Hämofiltration
- Oxygenierung
 - O₂-Gabe, ggf. maschinelle Beatmung
- Bei Schmerzen, Angina pectoris und »Stress«: Morphin, Nitrate
- Hämodynamisches Monitoring mit Pulmonalkatheter inkl. Herzzeitvolumenmessung
- Differenzialdiagnose des kardiogenen Schocks
- Wiederherstellung des Sinusrhythmus, Zurückhaltung mit Antiarrhythmika
- Nach Indikation: intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)
- Bei Myokardinfarkt: möglichst rasch Koronaragnostik und Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes mittels Koronarintervention (PCI)

zung, dem adäquaten hämodynamischen Monitoring und der möglichst raschen Klärung der Schockursache. Anschließend lassen sich, soweit möglich, kausale Behandlungsmaßnahmen einleiten, die im infarktbedingten myogenen Pumpversagen ischämischer Genese in der möglichst raschen Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes besteht (■ Abb. 6.18).

! Cave

Die Schockbehandlung ist ein Wettlauf mit der Zeit! Jede »Schockminute« erhöht das Risiko des Auftretens des prognosebestimmenden Multiorgandysfunktionssyndroms (► Abschn. 6.5)!

Die Behandlung des kardiogenen Schocks kann in symptomatische (medikamentöse Therapie, mechanische Unterstützungssysteme) und in kausale (interventionelle oder chirurgische Koronarreperfusion, Verschluss von Shunts oder Rupturstellen) Maßnahmen eingeteilt werden.

Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen, symptomatischen (!) Behandlung (Bengur u. Meliones 1998; Goldberg et al. 1999; Hollenberg 2003; Hollenberg et al. 1999) ist die Steigerung der Myokardkontraktilität und die situationsbezogene Optimierung von Vor- und Nachlast (Volumenentzug, Vasodilatoren, Blutdruckstabilisierung), um so – gesteuert mittels invasivem Monitoring – einen adäquaten Herzindex und Blutdruck und damit eine ausreichende Perfusion der Vitalorgane aufrechtzuerhalten (► Abschn. 6.4.1, Cotter et al. 2003a).

Inotrop wirksame Pharmaka

Im Wesentlichen sind es die Katecholamine Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin und die Phosphodies-

terasehemmstoffe Amrinon, Milrinon und Enoximon, deren positiv-inotrope Wirkung ausgenutzt werden kann (► Abschn. 6.4.7; ■ Tabellen 6.14 und 6.15).

Digitalis. Digitalis spielt bei Sinusrhythmus in der Therapie des kardiogenen Schocks als Inotropikum keine wesentliche Rolle; dagegen ist es bei tachykardem Vorhofflimmern und Vorhofflattern zur Frequenznormalisierung das Antiarrhythmikum der Wahl.

Levosimendan. Als neues Therapieprinzip bei akuter Herzinsuffizienz scheint der Kalziumsensitizer Levosimendan erfolgreich (► Abschn. 6.4.7).

Optimierung des Intrasalvolumens

Der kardiogene Schock führt häufig zu Lungenstauung/Lungenödem und zum prärenalen Nierenversagen und damit zur Oligurie. Neben der Kreislaufstabilisierung können Diuretika und Hämofiltration erforderlich werden (► Abschn. 6.5.4).

Vasoaktive Pharmaka

Zur Senkung der Vor- und Nachlast dient bei akutem Herzinfarkt in erster Linie Nitroglyzerin und in zweiter Linie Nitroprussidnatrium (► Abschn. 6.4.7). Bei dekompensierter Herzinsuffizienz ist Nesiritide, das endogene B-Typ-natriuretische Peptid (in Deutschland nicht zugelassen) ein neuer Therapieansatz (► Abschn. 6.4.7).

Neue Therapieansätze

Zum experimentellen Einsatz von Stickoxidsynthetaseinhibitoren (L-NAME/L-NMMA), Inhibitoren der Komplementkaskade und von Pyruvat ► Abschn. 6.4.9.

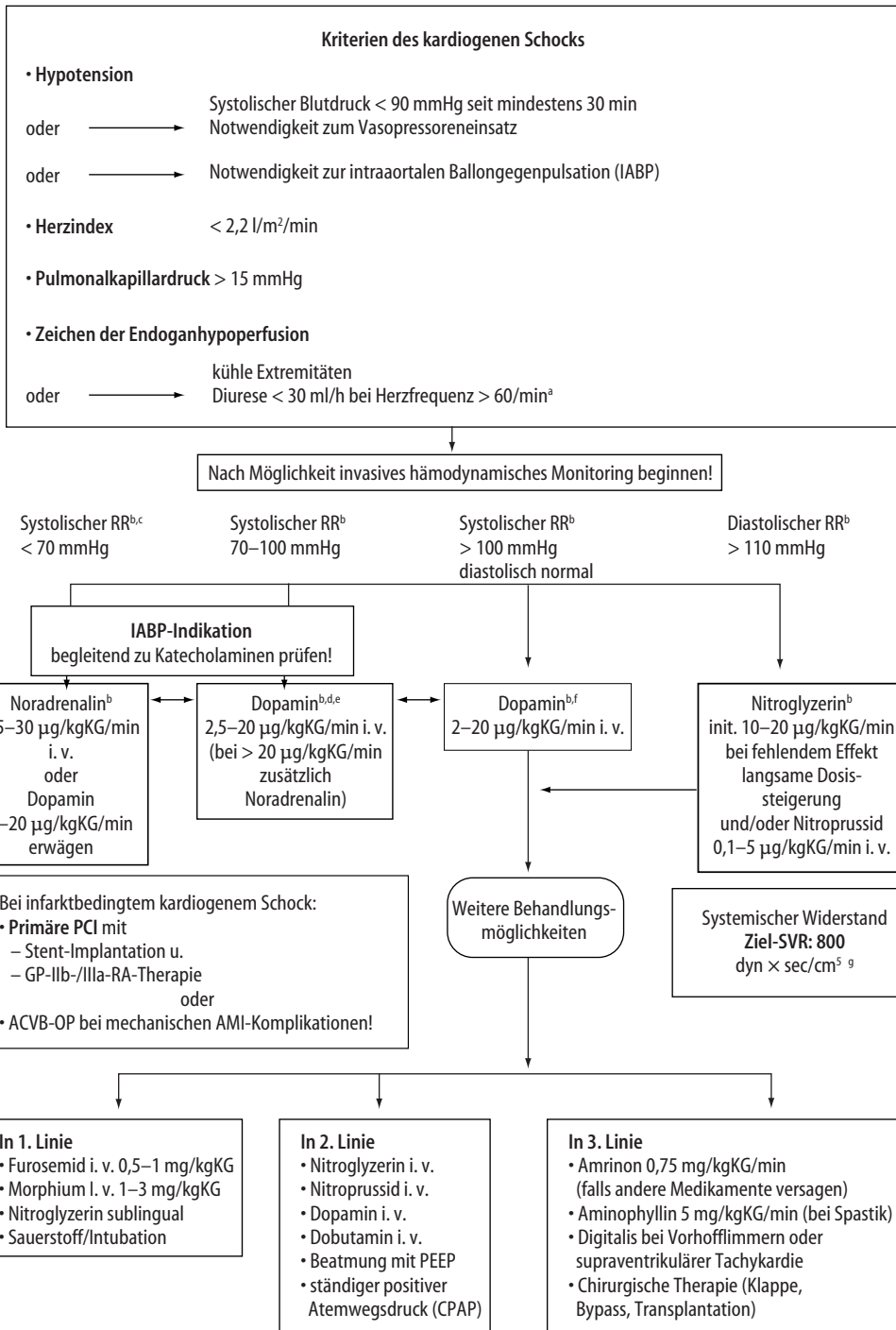
Antiarrhythmische Therapie (► Kap. 3) Herzchirurgische Maßnahmen

Die konservativ nicht beherrschbare Schocksymptomatik kann ein chirurgisches Eingreifen erforderlich machen. Die Akutherztransplantation dieser Patienten wird zwar weiterhin die Ausnahme bleiben, mit den ventrikulären Assist-Systemen (wie z. B. dem Novacor) stehen dem Chirurgen jedoch über Wochen einsetzbare Bridging-Maßnahmen zur Verfügung (Martin et al. 2003), die auch dem Patienten mit kardiogenem Schock zugute kommen könnten.

Bei kardiogenem Schock infolge eines Myokardinfarkts ist aufgrund der guten Erfolge der Akut-PCI eine aortokoronare Bypass-Notfalloperation nur noch selten nötig. Als mögliche Indikationen gelten hierfür: fortbestehende Ischämie bei koronarographisch nachgewiesener Mehrgefäßerkrankung und/oder LCA(linker Koronararterie)-Hauptstammstenose; nach PCI-Komplikationen bzw. nicht erfolgreicher PCI. Die Operation sollte dann aber notfallmäßig erfolgen, da die präoperative Ischämiedauer der entscheidende Prädiktor der perioperativen Letalität ist.

Perkutane Koronarintervention

Auch bei der perkutanen Koronarintervention (PCI) muss mit einem akuten Koronarverschluss und mit einer Letalität von 0,4–1,0% rechnen, vorwiegend als Folge eines sich entwickelnden kardiogenen Schocks. Vor allem bei der Hochrisiko-PCI (hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, Dreigeäßkrankheit, das zu dehrende Gefäß als das



^a Nach Hochman et al. 1999

^b Basierend auf den Empfehlungen der AHA/ACC-Leitlinien 1999

^c Bolus von 250–500 ml NaCl versuchen; bei Versagen Sympathomimetika geben

^d Die deutschen Leitlinien empfehlen als vasopressorisches Katecholamin das Noradrenalin anstelle von Dopamin

^e Von Noradrenalin auf Dopamin wechseln, wenn sich der Blutdruck bessert

^f Dopamin zusätzlich, wenn sich der Blutdruck bessert. Dobutamin sollte vermieden werden, wenn der systolische Blutdruck unter 100 mmHg liegt

Nach Burchardi et al. 2000

^g Vorschlag der Autoren

■ **Abb. 6.18.** Algorithmus zum Vorgehen bei kardiogenem Schock. Weitere Erläuterungen s. Text.

■ Übersicht 6.12. Mechanische Unterstützungssysteme im kardiogenen Schock

- Koronare Perfusionssysteme
 - Koronare Stents
 - Koronarsinusretroperfusionskatheter
- Kreislaufunterstützungssysteme
 - Kardiopulmonale Reanimation und deren Optimierung
 - Intraaortale Ballongegenpulsation
 - Perkutaner kardiopulmonaler Bypass
- Ventrikuläre Unterstützungssysteme

einziges noch perfundierte Koronargefäß) kann das Risiko der Koronardehnung durch prophylaktisch oder im Stand-by genutzte mechanische Unterstützungssysteme (■ Übersicht 6.12) reduziert werden (Ferrari u. Figulla 2005). In der Wartephase auf die Herztransplantation können auch hier ventrikuläre Assist-Systeme als Bridging-Verfahren eingesetzt werden. Bezüglich der PCI bei Myokardinfarkt s. unten.

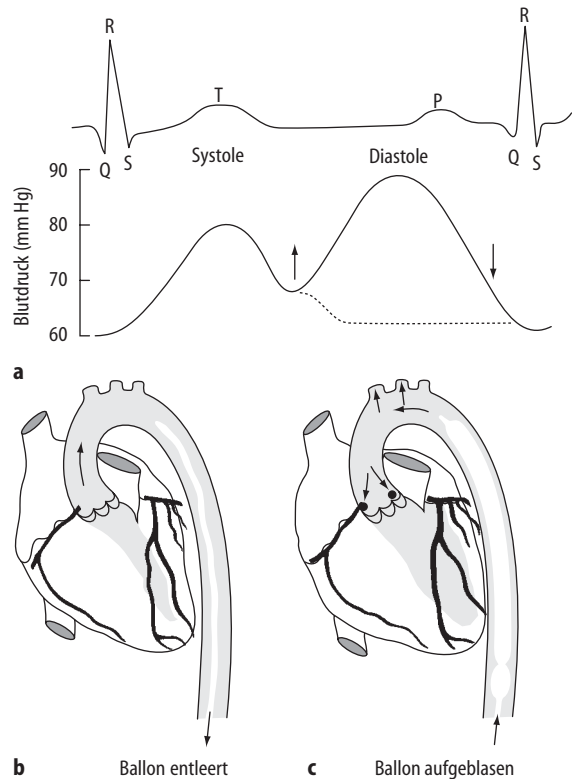
Unterstützungssysteme

Die mechanischen Unterstützungssysteme im kardiogenen Schock reichen von der kardiopulmonalen Reanimation (► Abschn. 6.4.2) über die Wiederherstellung einer suffizienten Koronarperfusion bis hin zu mehr oder weniger komplexen Kreislaufunterstützungssystemen. Die jährlich 270.000 Patienten mit einem akuten Herzinfarkt in Deutschland, von denen ca. 5–10% einen kardiogenen Schock entwickeln, unterstreichen das quantitative Ausmaß, das solche Verfahren bereits haben oder haben könnten.

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme finden beim akuten Herzstillstand (Ferrari et al. 1998), im kardiogenen Schock und bei der Hochrisiko-PTCA Anwendung (Martin et al. 2003). Beim Herzstillstand wird ein komplettes Kreislaufunterstützungssystem benötigt, das in 15 min unter fortlaufender kardiopulmonaler Reanimation möglichst unter Röntgenkontrolle installiert werden kann (Ferrari et al. 1998). Im kardiogenen Schock ist eine partielle Kreislaufunterstützung mittels der intraaortalen Ballonpulsation (IABP) für einen Zeitraum bis zu etwa 10 Tagen möglich. Bei der Hochrisiko-PCI kommt die mechanische Kreislaufunterstützung mittels IABP oder kardiopulmonalem Bypass je nach Befundkonstellation auf der Stand-by-Basis im Bedarfsfall oder elektiv vor Beginn der PCI zum Einsatz. Da 90% der akuten Reokklusionen innerhalb der ersten 6 h nach PCI auftreten, sollten diese Verfahren zumindest für diese Zeit sofort verfügbar sein (Ferrari u. Figulla 2005).

Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)

Methodik, Komplikationen, Kontraindikationen. Ein Ballonkatheter (8 F) von ca. 70 cm Länge (z. B. Ballonlänge 26 cm, Insufflationsvolumen 40 ml) wird perkutan transfemorale über eine Schleuse (z. B. 9 F) eingeführt und so platziert, dass der Ballon in der thorakalen Aorta distal des Abgangs der linken A. subclavia zum Liegen kommt. Mit einem EKG-gesteuerten Augmentierungsmodus von 1:1–1:4 wird der Ballon in der Diastole aufgeblasen (Füllung mit Heliumgas) und am Beginn der Systole abrupt desuffliert (■ Abb. 6.19a–c). Die Komplika-



■ Abb. 6.19a–c. Schema der Wirkweise der intraaortalen Ballongegenpulsationspumpe

tionsrate (zumeist Ischämie der unteren Extremität, arterielle Thrombose, Infektion, persistierende Blutung inguinal; bei längerer Anwendung gelegentlich beeinträchtigte Leber- und Nierenfunktion) liegt aktuell bei 2,7%, bei einer mittleren Liegezeit von 3 Tagen; eine vorzeitige Beendigung der IABP-Therapie ist bei etwa 2% der Patienten erforderlich (Gregg et al. 2003).

Kontraindikationen sind schwere iliofemorale Gefäßveränderungen, Aortendissektion, höhergradige Aortenklappeninsuffizienz und eine Blutungsdiathese.

Wirkprinzip und erzielbare Wirkungen. Durch das streng auf die Diastole beschränkte Aufblasen des Ballons nimmt der Aortendruck phasisch zu (diastolische Augmentierung; »Kamelhöckerform« der Blutdruckkurve; ■ Abb. 6.19a) und bewirkt damit eine Zunahme der Koronarperfusion. Die abrupte Desufflierung des Ballons am Beginn der Systole führt über eine Sogwirkung zur Absenkung des bei Pumpversagen erhöhten diastolischen Ventrikeldrucks (Vorlastsenkung) sowie des systolischen Aortendrucks (Nachlastsenkung) und damit zu einer, allerdings nicht sehr ausgeprägten, Senkung des myokardialen O_2 -Verbrauchs. Im transösophagealen Echokardiogramm zeigte sich eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion, und bei der dopplersonographischen Koronarflussmessung steigerte sich die maximale sowie die integrale Flussgeschwindigkeit um etwa 115% bzw. um ca. 80%.

Hypotensive Patienten mit einem systolischen Blutdruck ≤ 90 mmHg zeigen dabei den größten Anstieg der koronaren Flussgeschwindigkeit. Der Fluss im poststenotischen Anteil

des Koronargefäßes wird durch die IABP nur nach erfolgter Aufdehnung gesteigert.

Es kommt im Mittel zu einem Anstieg des Herzindex um 20–30%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt um so mehr ab, je länger die Ballongegenpulsation erforderlich ist.

Indikationen. Für den Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation gibt es eindeutige Empfehlungen:

- therapierefraktäres Pumpversagen oder anhaltende myokardiale Ischämie, in Vorbereitung auf eine Herzkatheteruntersuchung und ggf. PCI,
- zur Überbrückung der Zeitspanne bis zur notfallmäßigen Operation bei instabilen Patienten mit einer mechanischen Komplikation (akute Mitralsuffizienz, Ventrikelseptumruptur),
- ausgewählte Patienten mit irreversiblen Schock zur Überbrückung bis zur Herztransplantation.

Nach der Benchmark-Registry (Cohen et al. 2003) verteilen sich die Indikationen bei akutem Myokardinfarkt wie folgt:

- kardiogener Schock: 27,3%;
- hämodynamische Unterstützung während diagnostischer Herzkatheteruntersuchung oder PCI: 27,2%;
- unmittelbar vor der Durchführung von herzchirurgischen Hochrisikoeingriffen: 11,2%;
- mechanische Infarkt komplikationen: 11,7%;
- refraktäre instabile Postinfarkt angina 10%.

Die Sterblichkeit bei den so behandelten Patienten mit akutem Myokardinfarkt betrug 20%, bei kardiogenem Schock 30,7% (Cohen et al. 2003).

Der vorteilhafte Effekt der intraaortalen Gegenpulsation im Zusammenhang mit perkutaner Revaskularisation (Brodie et al. 1999; Lindholm et al. 2003) wie auch unter thrombolytischer Therapie (Barron et al. 2001; Kovack et al. 1997; Sanborn

et al. 2000; Stomel et al. 1994) ist bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock gut belegt. Amerikanische Kliniken mit hoher IABP-Implantations-Frequenz (>35/Jahr) erzielen bei Schockpatienten eine um 30% niedrigere Letalität (Barron et al. 2001).

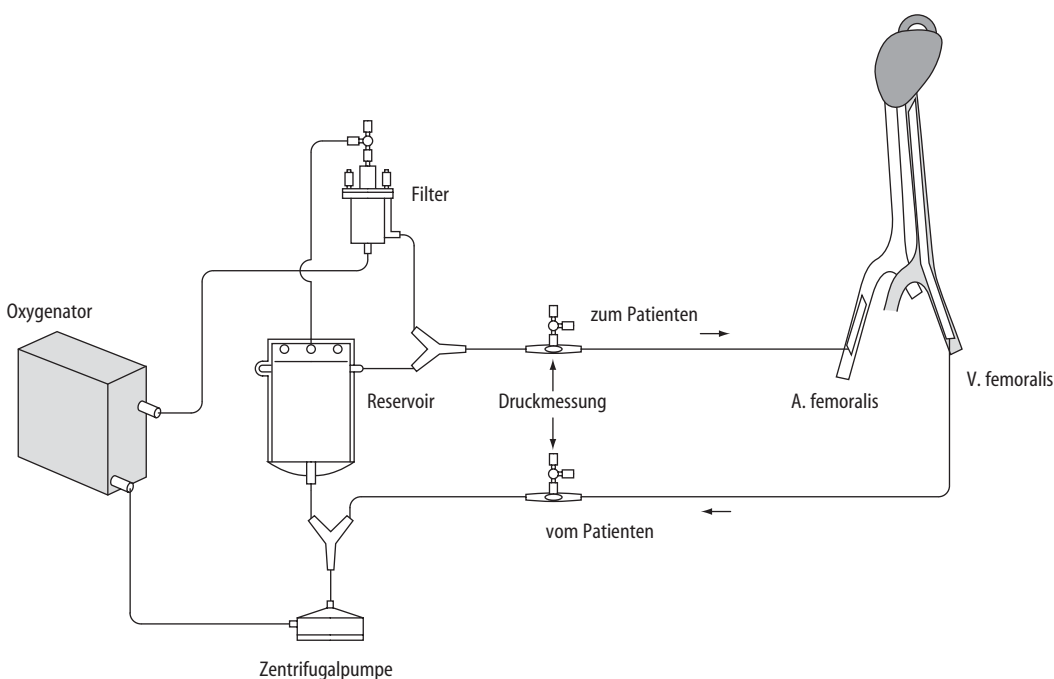
Bei akutem Koronarverschluss nach PCI und bei PCI-Hochrisikopatienten mit Mehrgefäßerkrankung und erheblich eingeschränkter Pumpfunktion (im Mittel 10% aller Patienten) lässt sich die IABP mit gutem Primärergebnis und ausreichend sicher einsetzen. Bei Patienten mit kardiogenem Schock kann der IABP-Einsatz bereits in der Notaufnahme sicher durchgeführt werden (Bur et al. 2002). Ein früher Einsatz der IABP bei nichtchirurgischen Krankheitsbildern scheint nach den Daten der Benchmark-Registry mit weltweit über 19.636 Patienten die Prognose zu senken (Cohen et al. 2003).

➤ Limitationen der IABP-Anwendung sind die Notwendigkeit eines Mindestherzindex von 1,3 l/min/m² und eines weitgehend stabilen Rhythmus sowie der eher bescheidene Erfolg mit einer Einsparung des myokardialen O₂-Verbrauchs um nur 10–20%.

Bei herzchirurgischen Patienten mit »Low-output-Syndrom« kommt die IABP häufig zum Einsatz. Ein prädiktiver Score erlaubt die Identifizierung derjenigen Patienten, bei denen die IABP-Behandlung des Low-output-Syndroms nicht ausreicht und ein Wechsel auf ein Herzunterstützungssystem notwendig wird (Hausmann et al. 2002).

Perkutanes kardiopulmonales Bypass-System (PCPS)

Das PCPS erlaubt für Stunden die Unterstützung bzw. den Ersatz der Herz-Lungen-Funktion. Das PCPS (Abb. 6.20) besteht aus einer Zentrifugalpumpe und dem dazugehörigen Kontrollsystem, einem Membranoxygenator, einem Messsystem für Blutfluss und Blutdruck, einem Wärmeaustauscher und zuführendem sowie abführendem Katheter (18 F),



■ Abb. 6.20. Perkutane Herz-Lungen-Maschine

die über die Femoralvene in der V. cava inferior am Übergang zum rechten Vorhof und über die Femoralarterie platziert sind. Das venöse Blut wird dabei pumpengetrieben im Oxygenator mit Sauerstoff angereichert, mit Kohlendioxid abgereichert und danach aufgewärmt wieder in die Aorta geleitet. Mit diesem Verfahren sind Blutflüsse bis zu 6 l/min möglich.

Die Katheter können entweder perkutan oder nach chirurgischer Gefäßöffnung in die Femoralgefäße eingeführt werden. Im Falle der »supported angioplasty« bevorzugen wir als Anästhesieverfahren die elektive Intubationsnarkose. Das System kann von einem erfahrenen Team innerhalb von 15 min installiert werden.

Indikationen. Indikationen sind die Überbrückung akut vital bedrohlicher mechanischer Infarkt komplikationen wie der Ventrikelruptur, der Herzstillstand und die Hochrisiko-PCI. In den USA erleiden jährlich 70.000–100.000 Patienten einen Herzstillstand im Krankenhaus; diese Patienten könnten somit möglicherweise ohne zeitlichen Verzug wiederbelebt werden. Bei erfolgloser konventioneller Reanimation wären diese Patienten Kandidaten für eine Notfall-PCPS (Ferrari et al. 1998). Die zu erwartenden Ergebnisse wären günstig, wenn man die Resultate einer multizentrischen Studie mit 218 PCPS-reanimierten Patienten zugrunde legt (34% der mit PCPS reanimierten Patienten konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden, im Vergleich zu 14% der konventionell Reanimierten eines historischen Kontrollkollektivs).

7 von 9 Patienten mit fulminanter Myokarditis und kardiogenem Schock überlebten bei vorübergehendem Einsatz des perkutanen kardiopulmonalen Bypass-Systems für 3–10 Tage ohne nachfolgende Transplantation (Kato et al. 1999).

Natürlich müssen Indikationsrichtlinien für die Anwendung des perkutanen kardiopulmonalen Bypass-Systems vorliegen, soll dieses Verfahren mit einer gewissen Aussicht auf Erfolg eingesetzt werden und nicht nur den irreversiblen Schockzustand und damit das Leiden des Patienten verlängern. Als Richtlinien können gelten (Ferrari u. Figulla 2005):

- keine Spontanzirkulation trotz optimaler Reanimation über 5 min bei Patienten unter 60 Jahren mit dokumentiertem plötzlichem Herzstillstand, sofort eingeleiteter Reanimation und ohne neurologische Defizite;
- der Einsatz der perkutanen Kreislaufunterstützungssysteme als Überbrückung
 - bis zur Diagnostik,
 - bis zur Koronarrevaskularisation (PTCA),
 - bis zur Implantation eines biventrikulären Unterstützungssystems (»bridging to bridging«).

Perkutanes kardiopulmonales Bypass-System bei Hochrisiko-PCI. Hochrisikokoronarpatienten können sich unter dem Schutz der PCPS mit vertretbarem Risiko und gutem Langzeiterfolg einer PCI unterziehen (Ferrari u. Figulla 2005). Die Weiterentwicklung der PCI-Technologie hat allerdings den Einsatz des PCPS in den meisten Fällen überflüssig gemacht, wohingegen das wesentlich praktikablere IABP-Verfahren häufig installiert wird. Kommt es bei Anwendung des kardiopulmonalen Bypasses zum Herzstillstand, z. B. infolge Kammerflimmerns, so resultiert eine deletäre Volumenbelastung des linken Ventrikels mit konsekutiver pulmonaler Stauung. Eine Dekompression lässt sich artifiziell durch Katheterspreizung der Pulmonalklappe erzielen (Scholz et al. 1995)

Ventrikuläre Unterstützungssysteme

Die bisher beschriebenen mechanischen Unterstützungssysteme sind für den Einsatz von Stunden bis Tage gedacht; sie sind geeignet, eine akute Schockphase zu überwinden. Jüngst konnte auch mittels eines perkutan einsetzbaren mechanischen Unterstützungssystems (TANDEM-Heart) ein günstiger Verlauf für Patienten im protrahierten kardiogenen Schock aufgezeigt werden (Thiele et al. 2001), ebenso wie für das Impella-System (Ferrari u. Figulla 2005).

Komplexere ventrikuläre Unterstützungssysteme, wie z. B. das linksventrikuläre System Novacor oder biventrikuläre künstliche Herzen, dienen für terminal herzinsuffiziente Patienten zur Überbrückung der Wartephase auf ein Spenderherz (Martin et al. 2003).

Herzdruckmassage und interponierte abdominelle Kompression

Bei der konventionellen Herzdruckmassage (HDM) wird ein Herzzeitvolumen von nur 25–30% des Normalwertes erreicht. Diastolische Drücke von 40 mmHg und systolische Drücke von 60–80 mmHg werden selten überschritten. Unter den Bedingungen der manuellen Herzdruckmassage reichen zerebraler und myokardialer Blutfluss nicht aus, um auf Dauer einen hypoxischen Schaden abzuwenden. Um höhere Blutflüsse zu erreichen, werden alternative bzw. zusätzliche Methoden zur HDM erprobt, wie die sequenzielle thorakoabdominelle Kompression, die CPR mittels pneumatischer Weste, die aktive Kompressions-Dekompressions-Reanimation und die sog. »inspiratory threshold valve«.

Während die pneumatische Weste v. a. den Kompressionsvorgang automatisiert, haben die anderen genannten Verfahren eine Steigerung des venösen Rückflusses zum Ziel. Nach den aktuellen Empfehlungen können mechanische Hilfsmittel zur CPR verwendet werden.

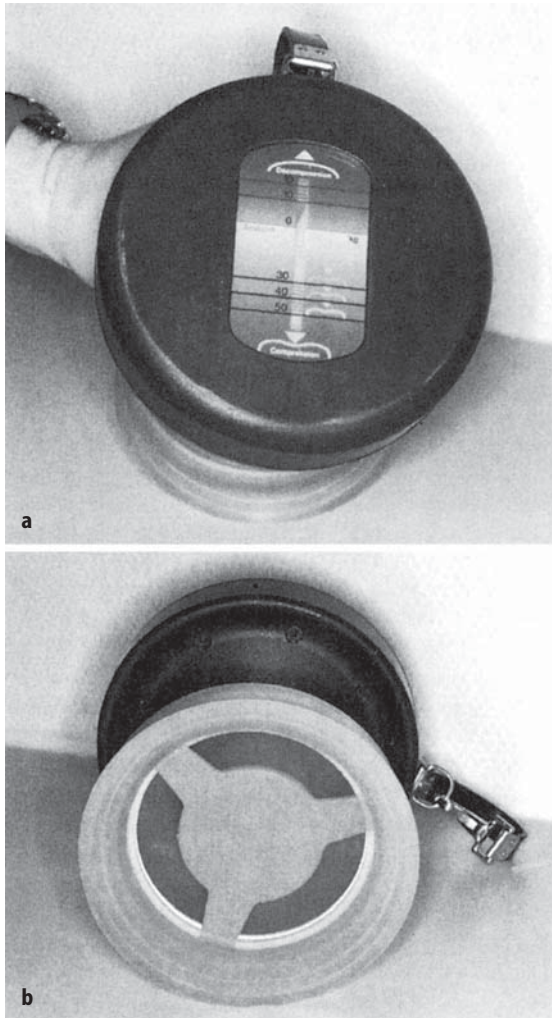
Die Herzdruckmassage mit interponierter abdomineller Kompression (IAC, »interposed abdominal compression cardiopulmonary resuscitation«) stellt ein vielversprechendes Verfahren dar.

- Bei der Herzdruckmassage wird von einem zusätzlichen Helfer mit der Handfläche eine Kompression von 100 ± 20 mmHg auf die Nabelgegend ausgeübt, und zwar alternierend mit der kardiopulmonalen Kompression im Verhältnis 1:1. Dadurch kommt es zu deutlich höheren Blutflüssen als mit konventioneller HDM.

Kompressions-Dekompressions-Pumpe

Die aktive Kompressions-Dekompressions-Pumpe (ACD-CPR, »active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation«) ist ein vielversprechendes und leicht anwendbares Konzept (■ Abb. 6.21a,b). Ein Griff wird mittels eines Saugnapfes (z. B. Cardiopump) auf der Brust des Patienten fixiert. So kann sowohl Druck auf den Thorax ausgeübt als auch durch Zug an dem Griff ein Unterdruck erzeugt werden (mit Förderung des venösen Rückflusses und einem höheren aortalen Blutfluss bei der nächsten Kompression).

In mehreren randomisierten Prähospitalstudien zeigte der Einsatz der Cardiopump leider keinen Überlebensvorteil. Bei Patienten, die außerhalb des Krankenhauses mit ACD-CPR reanimiert worden waren, ließ sich jedoch eine verbesserte Langzeitüberlebensrate nachweisen (Plaisance et al. 1999).



■ **Abb. 6.21a,b.** Aktive Kompressions-Dekompressions-Pumpe (ACD-CPR). **a** Das System besteht aus einem Saugnapf (Radius 6,5 cm), einem Gleitkolben und einem horizontalen Griff (Gesamthöhe 13,5 cm). **b** In die Oberfläche des Griffes ist eine Messskala (kg oder pounds) eingearbeitet. Die aktive Kompression/Dekompression wird mit der mitten auf dem Sternum platzierten Pumpe mit 80–100 Kompressionen (unabhängig vom Atemzyklus) durchgeführt. Der Kompressionsdruck beträgt dabei (abhängig von der Steifheit des Brustkorbs) 29,5–50,0 kg, entsprechend einer Kompressionstiefe von 3,8–5,1 cm. Die gleichlange Dekompressionsphase mit einem Sog von im Mittel 9,1 kg dient dazu, den Brustkorb ohne Kontaktverlust maximal zu expandieren. (Nach Cohen et al. 1994)

Schock bei Myokardinfarkt

Während in den vergangenen Jahren die dokumentierte Infarktsterblichkeit seit der Einführung der Intensivüberwachung, der Thrombolyse, effektiver antithrombotischer Therapien sowie der perkutanen Koronarintervention (PCI) von ca. 30% um 1960 auf zwischenzeitlich 6%–7% deutlich gesenkt werden konnte, ist die historisch zwischen 70 und 80% angesiedelte Sterblichkeit bei kardiogenem Schock infolge eines akuten Myokardinfarktes trotz moderner Therapiemaßnahmen nicht in diesem Ausmaß verbessert worden. Unverändert stellt der kardiogene Schock die Hauptursache der Infarktsterblichkeit im Krankenhaus dar.

- Die frühestmögliche Revaskularisation durch perkutane Koronarintervention (PCI) oder ggf. eine notfallmäßige koronare Bypass-Operation stellt heute die beste Voraussetzung für eine Senkung der hohen Sterblichkeit bei kardiogenem Schock dar.

Die »facilitated PCI« umfasst – begleitend zur PCI – die Gabe von Glykoproteinrezeptorantagonisten (GP IIb/IIIa-RA), während sich die sog. »adjunctive PCI« an eine bereits erfolgreiche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch initiale, z. B. prähospital durchgeführte Thrombolyse anschließt. Neben den bekannten medikamentös-therapeutischen Maßnahmen (Inotropika, Vasopressoren, Nachlastsenker) sollte bereits frühzeitig die flankierende Entlastung des ischämischen Myokards durch die intraaortale Gegenpulsation (IABP) in Betracht gezogen werden.

Das bisher rein hämodynamisch orientierte pathophysiologische Konzept des Circulus vitiosus einer systemischen Hypotonie mit konsekutiver koronarer Minderperfusion sowie sekundärer neurohumoraler Aktivierung (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus) und daraus resultierender weiterer Pumpfunktionseinschränkung wird zunehmend um den prognoserelevanten Aspekt der systemischen Inflammationsreaktion sowie des begleitenden Multiorgandysfunktionsyndroms (MODS) bzw. des Multiorganversagens (MOV) erweitert.

Hieraus leiten sich die entsprechenden Behandlungsziele ab:

- frühestmögliche koronare Reperfusion,
- frühzeitige chirurgische Versorgung mechanischer Infarkt komplikationen,
- Aufrechterhaltung einer adäquaten systemischen Organperfusion bzw.
- Beseitigung der systemischen Hypoperfusion,
- Verhinderung/Begrenzung der systemischen Inflammation,
- Verhinderung/Begrenzung von MODS/MOV bzw.
- Therapie des MODS/MOV.

Zum Basisbehandlungskonzept des infarktbedingten kardiogenen Schocks gehört:

- die möglichst rasche Koronardiagnostik und Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes mittels Koronarintervention (PCI),
- bei zu erwartendem Zeitverzug bis zur PCI die prähospital Thrombolyse,
- die Basisbehandlung wie in ■ Übersicht 6.11.

Ein kardiogener Schock entwickelt sich bei 5–10% aller Patienten mit akutem Herzinfarkt (Hochman et al. 1999, Jacobs et al. 2000; Menon et al. 2000c), und zwar am häufigsten dann, wenn mindestens 35% der linksventrikulären Muskelmasse akut oder sukzessive infarziert (Menon et al. 2000a; Prondzinsky et al. 2004) oder funktionsunfähig geworden sind (primäre Pumpstörung bei ausgedehntem oder Rezidivinfarkt). Nicht nur ein bestehender Diabetes mellitus, sondern bereits ein leicht erhöhter Nüchternblutzucker (110–126 mg/dl bzw. 6,1–7,0 mmol/l; Normalwert <6,1; Diabetes mellitus: ≥7,0) verdoppelt das Risiko des Auftretens eines kardiogenen Schocks bei akutem Herzinfarkt von 6 auf 12%. Zur Differenzialdiagnose beim kardiogenen Schock ■ Übersicht 6.13.

■ Übersicht 6.13. Differenzialdiagnose des kardiogenen Schocks bei akutem Herzinfarkt

Erhöhter Pulmonalkapillardruck

- Primäre Pumpstörung bei ausgedehntem Infarkt
 - Schocksymptomatik bereits bei Aufnahme vorhanden oder Entwicklung in den folgenden Tagen
 - Fakultativ (neu auftretender) 3./4. Herzton
 - Häufigste Schockursache
 - Andere Schockursachen ausgeschlossen
- Akuter Ventrikelseptumdefekt durch Septumruptur
 - Lautes Systolikum (oft mit Schwirren)
 - O₂-Sprung im rechten Ventrikel
 - Doppler: Links-rechts-Shunt
 - Ventrikulographie: Links-rechts-Shunt
- Akute Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskelschämie, -ruptur
 - Variables Systolikum, teils in die Karotiden ausstrahlend
 - Erhöhte v-Welle in der Pulmonalkapillare
 - Doppler: Mitralinsuffizienz
 - Ventrikulographie: Mitralinsuffizienz
- Perikardtamponade durch Ruptur der freien Ventrikelwand
 - Massiver Druckabfall oder elektromechanische Entkopplung
 - Leise Herztöne
 - Echokardiogramm: Perikarderguss, Kollaps des rechten Ventrikels
 - Diastolischer Druckangleich in den Herzhöhlen und der Pulmonalarterie

Erniedrigter Pulmonalkapillardruck

- Rechtsventrikulärer Infarkt
- Hypovolämie
 - Medikamente (Nitroglyzerin, Streptokinase)
 - Blutverlust
 - Sepsis
 - Dehydratation

Primäre Pumpstörung mit Schock bei ausgedehntem Infarkt

Die Daten der prähospitalen Thrombolysestudie (CAPTIM; Bonnefoy et al. 2002) legen nahe, dass der frühzeitige prähospitaler Einsatz von Thrombolytika tendenziell zur Verringerung nachfolgender auftretender Schocksituationen führt. Diese prospektiv erhobenen Daten, die einen günstigen Trend zu Gunsten der Thrombolyse mit einer annähernden Halbierung der Schockrate im weiteren Hospitalverlauf aufwiesen, werden durch eine Reihe retrospektiver Daten positiv gestützt. Verschiedene kleinere Studien wie die Daten des SHOCK-Trial-Registry weisen auf einen deutlichen Behandlungsvorteil für Patienten mit kardiogenem Schock in Folge linksventrikulären Pumpversagens mittels Thrombolyse und begleitender intraaortaler Gegenpulsation hin, insbesondere bei nachfolgender Revaskularisation mittels PCI oder aortokoronarer Bypass-OP. Die Autoren schlussfolgern, dass für Krankenhäuser ohne Möglichkeiten zur unmittelbaren Koronarintervention eine Strategie mit früher systemischer Thrombolyse und

gleichzeitiger intraaortaler Gegenpulsation eine frühestmögliche Vorbehandlung darstellt, bei nachfolgendem Transfer des Patienten in ein entsprechendes Herzzentrum mit Möglichkeiten zur PCI oder aortokoronaren Bypass-OP.

Diese Daten stehen interessanterweise in einem deutlichen Kontrast zu den Daten der DANAMI-Studie (Andersen et al. 2003), in der bei Herzinfarktpatienten auch bis zu 2 h zeitverzögert interventioneller Koronartherapie ein eindeutiger Behandlungsvorteil zu Gunsten der mechanischen Koronarrevaskularisation gegenüber der Thrombolyse aufgezeigt werden konnte. Hierbei ist jedoch einschränkend zu bemerken, dass die Gesamtsterblichkeit in beiden Gruppen überdurchschnittlich niedrig war und sich diese Daten primär nicht auf Schockpatienten übertragen lassen dürften. Darüber zeigte sich in der isolierten Betrachtung des kombinierten Endpunktes nach 30 Tagen (Tod, Reinfarkt, Schlaganfall) nur für den einzelnen Endpunkt »Reinfarkt« ein signifikanter Vorteil für die Patienten mit primärer PCI.

PCI bei Myokardinfarkt

Erst die Wiederherstellung eines effektiven Blutflusses durch die sofortige Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes mittels Akut-PCI (Meyer et al. 1982) erbrachte nahezu eine Halbierung der Sterblichkeit.

Die SHOCK-Studie (Hochman et al. 1999; Ryan 1999) überprüfte die Wirksamkeit der Akutrevaskularisation (überwiegend Akut-PCI) bei 302 Patienten mit kardiogenem Schock nach Herzinfarkt im Sinne der evidenzbasierten Medizin (■ Tabelle 6.19). Primäres Zielkriterium war dabei die Senkung der 30-Tage-Letalität, sekundäres Zielkriterium u. a. die Senkung der 6-Monate-Letalität.

Die 17%ige Senkung der 30-Tage-Letalität im Gesamtkollektiv war nicht signifikant unterschiedlich, wohl aber die der 6-Monate-Letalität, und – in einer Nachuntersuchung – die 12-Monate-Sterblichkeit. Besonders die Patienten <75 Jahren profitierten von der Akutrevaskularisation, ebenso die Patienten mit einem Zeitintervall <6 h von Schmerzbeginn bis Randomisierung und die mit einem Zweitinfarkt, weiterhin Männer mehr als Frauen.

Zu ähnlichen Aussagen kommt das ALKK-Schockregister in Deutschland (Zeymer et al. 2004). Hier fand sich bei 1333 PCI bei Patienten im kardiogenen Schock eine Krankenhaussterblichkeit von 46,1%, in Abhängigkeit vom TIMI-Koronarfluss nach PCI (TIMI O/1: Letalität 78,2%; TIMI 2: 66,1%; TIMI 3: 37,4%).

Während im SHOCK-Trial (Hochman et al. 1999) der eindeutige Behandlungsvorteil auf die Altersgruppe der Unter-75-Jährigen begrenzt war, konnten weitere Arbeiten den Behandlungsvorteil der PCI auch für Patienten im höheren Alter aufzeigen (Antoniucci et al. 2003; Dzavik et al. 2003). Das Alter stellt zwar bei kardiogenem Schock einen eigenständigen Risikoprädiktor dar; bei frühzeitiger und technisch erfolgreicher Intervention ist allerdings der relative Nutzen vergleichbar.

Koronare Stent-Implantation und Glykoproteinrezeptorantagonisten

Die Möglichkeit zur Stent-Implantation und der Einsatz von GP IIb/IIIa-Hemmern hat den Effizienzgrad und die Sicherheit der Akut-PTCA bei kardiogenem Schock noch weiter gesteigert. Die Effektivität des Glykoproteinrezeptorantagonisten Abciximab konnte sowohl bei perkutanen Koronarhochchri-

■ **Tabelle 6.19.** SHOCK-Studie: Akutrevaskularisation bei Patienten mit kardiogenem Schock nach Herzinfarkt. (Nach Hochman et al. 1999)

Letalität (%)	1. Akutrevaskularisation	2. Medikamentöse Therapie	Relatives Risiko (95%-Konfidenz) (1. vs. 2.)	p-Wert
30-Tage-Letalität				
Gesamtkollektiv	46,7 (n=152)	56,0 (n=150)	0,83 (0,67–1,04)	0,11
Alter <75 Jahre	41,4 (n=128)	56,8 (n=118)	0,73 (0,56–0,95)	0,01
6-Monate-Letalität				
Gesamtkollektiv	50,3 (n=151)	63,1 (n=149)	0,80 (0,65–0,98)	0,02
Alter <75 Jahre	44,9 (n=127)	65,0 (n=117)	0,70 (0,56–0,89)	0,003

sikointerventionen als auch insbesondere bei infarktbedingtem kardiogenem Schocks aufgezeigt werden (Zahn et al. 2003; Zeymer et al. 2003).

So wird in einer PCI-Serie (Antoniucci et al. 1998) mit 66 Schockpatienten über die Implantation eines Stents bei 47% berichtet; die primäre Erfolgsrate lag dabei bei 94%, ein optimales angiographisches Ergebnis wurde zu 85% erzielt, die 6-Monate-Überlebensrate lag bei 71%; und 80% der Patienten hatten nach 6 Monaten einen NYHA-Herzinsuffizienzschweregrad von nur I–II. Von besonderem Interesse war, dass gestentete Koronarien eine geringere 6-Monate-Restenose-/Reokklusionsrate (20%) hatten als dilatierte, aber nichtgestentete Herzkranzgefäße (67%).

Ebenso ließ sich auch ein langfristiger Überlebensvorteil bei erfolgter Stent-Implantation und Verabreichung von Abciximab gegenüber einer Strategie mit alleiniger Ballonangioplastie, alleiniger Stent-Implantation oder PTCA sowie Abciximabgabe ohne Stent-Implantation belegen. Der initial signifikant verbesserte TIMI-III-Fluss ließ sich auch nach 2,5 Jahren als signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, die mit Stent und Abciximab behandelt wurden, nachweisen (Antoniucci et al. 2002; Chan et al. 2002; Giri et al. 2002).

- Die Akut-PCI kann bei kardiogenem Schock infolge Herzinfarkt als das Verfahren der Wahl angesehen werden (Hamm et al. 2004)

Der überzeugende Erfolg der PCI im Vergleich zur medikamentösen Therapie mit i.v.-Thrombolyse dürfte darauf zurückzuführen sein, dass mittels PCI in einem sehr viel höheren Prozentsatz ein TIMI-Grad-3-Koronarfluss (komplette Reperfusion) wiederhergestellt werden kann, als dies mit der Thrombolyse möglich ist.

Empfehlungen

Wegen der günstigen Ergebnisse der Akut-PCI bei infarktbedingtem Schock scheint die Empfehlung gerechtfertigt, Infarktpatienten mit manifestem oder beginnendem Schock (Katecholaminpflichtigkeit) möglichst rasch in ein Zentrum mit der Möglichkeit zur Akut-PCI durch ein erfahrenes Herzkatheter-team zu verlegen (Hamm et al. 2004).

Dabei kann durchaus vorab eine i.v.-Thrombolyse durchgeführt werden, sie stellt für die Akut-PCI keine Kontraindikation dar.

Falls verfügbar, sollte der Transport mit liegender intraaortaler Gegenpulsation (IABP) erfolgen, ein beträchtlicher Nutzen der IABP bei den so behandelten Patienten (n=46) ist in einer retrospektiven Analyse aufgezeigt: 1-Jahres-Letalität mit IABP-Behandlung 33%, 1-Jahres-Letalität ohne IABP-Behandlung 68% (p=0,019; Kovack et al. 1997).

Akute Mitralinsuffizienz

Definition

Die akute Mitralinsuffizienz (bei 1% aller Infarktpatienten; 0,4–5% aller Infarktodesfälle; 2–7 Tage, im Mittel 4 Tage nach Hinterwandinfarkt) kann entweder als Folge einer Papillarmuskeldysfunktion oder einer Papillarmuskeleruptur entstehen; meistens ist die Papillarmuskeldysfunktion von transientser Natur und führt nur zu einer milden Mitralinsuffizienz, während der Papillarmuskeleruptur in der Regel ein refraktäres Lungenödem und eine schwere Beeinträchtigung des Kreislaufs hervorruft.

Die Mitralinsuffizienz infolge Papillarmuskeleruptur findet sich typischerweise bei älteren Patienten mit erstmaligem, oftmals eher kleinem Infarkt und nur leicht eingeschränkter Auswurf-fraktion; eine Insuffizienz infolge Dysfunktion des Halteapparates – ohne Papillarmuskeleruptur – tritt eher bei jüngeren Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und eingeschränkter Auswurf-fraktion auf (Calvo et al. 1997).

Frauen und ältere Infarktpatienten sind von der akuten Mitralinsuffizienz, die gemeinsam mit der Ruptur des Ventrikelseptums etwa 8% aller Schockinfarktpatienten ausmacht, häufiger betroffen; möglicherweise führt die i.v.-Thrombolyse zu einem früheren Auftreten dieser Komplikation (Hochman et al. 2000). Bei der Mehrzahl der Patienten ist die rechte Kranzarterie oder der R. circumflexus das Infarktgefäß.

Bei bis zu 50% aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt lässt sich auskultatorisch oder echokardiographisch eine Mitralinsuffizienz nachweisen. Eine höhergradige Mitralinsuffizienz findet sich hingegen nur bei 3% aller Infarktpatienten, wobei die Hälfte dieser Patienten ein Lungenödem oder einen manifesten kardiogenen Schock entwickelt (Tcheng et al. 1992).

Das Systolikum – in typischer Weise holosystolisch über dem Apex zu auskultieren und in die Axilla ausstrahlend – ist

sehr variabel; es ist häufiger in der Mitt- oder Spätsystole zu hören, und es fehlt in 38% der Fälle. Das EKG kann neben den Infarktzeichen einen Rechtsschenkelblock oder laterale T-Wellen-Veränderungen aufweisen.

Die Dopplerechokardiographie sichert die Diagnose der Mitralinsuffizienz und kann häufig die Differenzierung zwischen der ischämischen Papillarmuskeldysfunktion und der Papillarmuskelnnekrose vornehmen (Zotz et al. 1993). Das hämodynamische Monitoring zeigt eine Abnahme des Herzzeitvolumens und das Auftreten einer v-Welle in der Pulmonalkapillare (■ Tabelle 6.2).

Die Letalität innerhalb der ersten 24 h kann bis zu 50% betragen. Nach initialer Stabilisierung mit Vasopressoren, Nachlastsenkung (typischerweise mit dem gut steuerbaren Nitroprussidnatrium) und Implantation der intraaortalen Ballongegenpulsation muss bei der Papillarmuskeleruptur zum frühestmöglichen Zeitpunkt ein Klappenersatz (ggf. mit Anlegen eines aortokoronaren Bypasses) durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Frühoperation sind mit einer Letalität von 44% deutlich besser als die der Spätoperation (Letalität 78%; Thompson et al. 2000). Falls eine Papillarmuskeleruptur sicher auszuschließen ist und »nur« eine Papillarmuskelschämie vorliegt, kann eine PCI des den betroffenen Papillarmuskel versorgenden Koronargefäßes in Betracht gezogen werden.

Ventrikelseptumruptur

Eine Ventrikelseptumruptur (Birnbaum et al. 2002; Menon et al. 2000b) tritt bei 1–3% aller Infarkte innerhalb der 1. Woche auf und ist etwa gleich auf alle Infarktlokalisationen verteilt. Die Ruptur kann mit neuerlichen Herzschmerzen einhergehen. Typisch dafür ist das laute Holosystolikum mit Punctum maximum am linken Sternalrand, gelegentlich vergesellschaftet mit einem Schwirren.

Die Diagnose lässt sich echokardiographisch stellen (Ballal et al. 1993), der O₂-Sättigungssprung zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel lässt eine quantitative Shunt-Abschätzung zu. Neben der Shunt-Größe ist prognostisch auch die Lokalisation wichtig: Die hämodynamische Beeinträchtigung durch den Shunt wird v. a. durch die gestörte Compliance des rechten Ventrikels geprägt, wenn dieser, wie bei einem Hinterwandinfarkt, ebenfalls infarziert ist (Held et al. 1988).

Die Hälfte der Patienten entwickelt einen kardiogenen Schock. Die Prognose wird in erster Linie vom Ausmaß der links- und rechtsventrikulären Infarzierung und weniger von der Größe des Defektes bestimmt (Cummings et al. 1997). Bei hämodynamischer Instabilität besteht nach Ansicht der meisten Autoren eine dringliche bzw. notfallmäßige Operationsindikation, da sich unter konservativer Therapie bei diesen Patienten häufig ein Multiorgandysfunktionssyndrom entwickelt (Lemery et al. 1992; Cox et al. 1996; Killen et al. 1997).

Therapeutisch bietet nur die rasche operative Deckung des Defektes nach vorheriger Implantation der intraaortalen Ballongegenpulsation (Thiele et al. 2003) und medikamentöser Stabilisierung (Nachlastsenkung mittels Nitroprussidnatrium zur Shunt-Reduktion, ggf. in Kombination mit Katecholaminen) Aussicht auf Erfolg. Aber selbst bei frühzeitiger Operation muss mit einer Sterblichkeit von 73% im Vergleich zur Sterblichkeit von 95% bei abwartender Haltung gerechnet werden (Hochman et al. 1997). Der perkutane translum-

inale Verschluss einer Septumruptur gilt vorerst als experimentelle Methode.

Ventrikeleruptur

Die Ruptur der freien Ventrikelwand (Figueras et al. 2001; Slater et al. 2000) geht mit einer Letalität von 90% einher. Sie tritt am häufigsten zwischen dem 2. und 8. Tag nach Infarkt auf, aber jede 3. Ruptur findet bereits innerhalb der ersten 24 h statt. Sie betrifft häufiger Frauen, den Erstinfarkt, den Vorderwandinfarkt, den älteren Patienten und diejenigen mit Hochdruck. Sie wird gehäuft gesehen bei vorausgegangener Medikation mit Kortikoiden und Antiphlogistika. Der frühzeitige Einsatz von Thrombolytika scheint die Inzidenz zu senken, der späte Einsatz sie zu erhöhen.

Die Ruptur der freien Wand führt zum Hämoperikard und zur raschen Perikardtamponade. Oft kommt es zu neuerlichen starken Herzschmerzen mit sofortiger elektromechanischer Entkopplung. Am häufigsten führt der einseitige Einriss zum Tode; subakute Einrisse können jedoch ebenfalls als akute Tamponade, als großer Perikarderguss oder als chronisches Pseudoaneurysma imponieren.

► Der akute Schock nach Infarkt muss immer an die Diagnose einer Ventrikeleruptur denken lassen. Eine sofortige Perikardpunktion kann zur vorübergehenden Stabilisierung führen, die zur zügigsten Diagnostik (Echokardiogramm: Perikarderguss; Swan-Ganz-Katheter: Tamponadedruckprofil) genutzt werden muss.

Sehr selten wird eine Ventrikeleruptur überlebt, nur dann, wenn der Patient schnellstens (Richtwert: 1 h) an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen wird und der Einriss erfolgreich übernäht werden kann. Das geronnene Blut im Perikardbeutel verstopft sehr schnell eine Perikarddrainage, was für die Reanimation am offenen Thorax spricht.

Extrakardial-obstruktive Schockformen

Zahlreiche Erkrankungen sehr unterschiedlicher Ätiologie können in einen kardiogenen oder extrakardial-obstruktiven Schock münden (■ Tabelle 6.1). Nach entsprechender Diagnostik wird sich die Therapie zunächst darauf konzentrieren, einerseits eine Besserung der Pumpfunktion des Herzens zu erzielen, andererseits versuchen, kardiale und extrakardiale Obstruktionen zu beseitigen (z. B. Punktion eines tamponierenden Perikardergusses, Thrombolyse bei massiver Lungembolie) oder schockauslösende Rhythmusstörungen zu beherrschen (z. B. kardiopulmonale Reanimation). Man wird dann bestrebt sein, die Therapie in eine kausale münden zu lassen, soweit dies möglich ist.

Dekompensierte Aortenklappenstenose

Bei aktueller Inoperabilität eines Patienten mit dekompensierter Aortenklappenstenose und Schock kann auf der Intensivstation bei sorgfältigem invasivem hämodynamischem Monitoring eine Nachlastsenkung mit Nitroprussidnatrium zur Entlastung des Ventrikels versucht werden (Khot et al. 2003), und auch die Aortenklappenvalvuloplastie kann im Einzelfall zur Rekompensation beitragen und damit die Voraussetzungen für den späteren Klappenersatz schaffen (Melzer et al. 2001).

Sonderformen des kardiogenen Schocks

Intoxikationen mit kardiodepressiven und vasotoxischen Substanzen (Schmidt et al. 1998). Trotz der potenziell akut lebensbedrohlichen Situation ist die Langzeitprognose dieser Patienten nach erfolgreicher Akutbehandlung in der Regel sehr günstig. Dies rechtfertigt auch den Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses für einige Stunden, falls die konventionellen Detoxikationsmaßnahmen und die symptomatische Therapie zu keiner Herz-Kreislauf-Stabilisierung führen.

Herzverletzungen (Redling et al. 1998). Offene, aber auch stumpfe Thoraxtraumen mit Schockentwicklung sollten immer an eine Herzverletzung denken lassen; nach rascher Diagnosestellung ist hier die sofortige Herzoperation häufig lebensrettend.

Perioperativer Herzinfarkt mit Schockentwicklung. Wegen der häufig nur kurz zurückliegenden Operation muss bei Auftreten eines Herzinfarktes häufig auf die i.v.-Thrombolyse verzichtet werden, obwohl wegen des meist kurzen Zeitintervalls zwischen Infarktbeginn und Infarktdiagnostik die Erfolgchancen der Thrombolyse günstig wären. In solchen Fällen sollte – wann immer möglich – die Akut-PTCA auch des beatmeten Patienten in Erwägung gezogen werden.

Schock während PCI

Zwischen 1980 und 1987 wurden in 2 großen Untersuchungen an insgesamt 7000 PTCA-Patienten Risikofaktoren für die periprozedurale Morbidität und Letalität erarbeitet: So haben Patienten mit einer Einschränkung der linksventrikulären Auswurfraction (AF) auf $\leq 40\%$ eine 5,9fach erhöhte und Patienten mit akutem Herzinfarkt und schwerer linksventrikulärer Dysfunktion (AF $< 30\%$) eine 52,9fach erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe; ein 1,9fach bzw. 3,8fach erhöhtes Letalitätsrisiko besteht weiterhin bei Patienten mit Dreifäßerkrankung bzw. einem Linke-Koronararterie-(LCA-)Hauptstammstenoseäquivalent. Zusammenfassend lassen sich als PTCA-Hochrisikogruppe Patienten identifizieren mit:

- einem sehr ausgedehnten Ischämie-myokardareal:
 - nur ein verbliebenes perfundiertes Koronargefäß;
 - stenosiertes Gefäß, das $\geq 40\%$ des Myokards versorgt;
 - LCA-Hauptstammstenose oder -äquivalent;
- mit einer erheblichen linksventrikulären Dysfunktion:
 - Auswurfraction $\leq 35\text{--}40\%$;
 - schwere symptomatische Herzinsuffizienz.

Der mögliche Nutzen kreislaufunterstützender Verfahren bei der Hochrisiko-PTCA besteht darin, die bei diesen Patienten erheblich eingeschränkte Ischämietoleranz des Herzens zu verbessern und zu verlängern. Zwischen 1 und 10% aller Patienten, bei denen eine PTCA durchgeführt wird, können davon profitieren, bei denjenigen mit einer Auswurfraction $> 20\%$ im Stand-by-Verfahren, bei denjenigen mit einer Auswurfraction $< 20\%$ als prophylaktischem Einsatz. Die Einführung der Stent-Implantation und der GP IIB/IIIa-Gabe dürfte diese hohen »PTCA-Risiken« auf wesentlich niedrigere »PCI-Risiken« gesenkt und damit die Notwendigkeit zum periprozeduralen Einsatz kreislaufunterstützender Techniken gesenkt haben.

Schock nach Herz-Lungen-Maschine

In Deutschland werden z. Z. jährlich 65.000 Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt mit einer durchschnittlichen Letalität von 3,3%. Wesentliche Todesursachen sind dabei septischer Schock und MODS. Gründe für das erhöhte Sepsisrisiko sind die kardiale Vorschädigung der Patienten, die Folgen der Thorakotomie mit einer erhöhten Inzidenz an Pneumonien sowie Bakteriämie, Endotoxinämie und vorwiegend pulmonalen Mikrozirkulationsstörungen als Folge der extrakorporalen Zirkulation.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Kontaktaktivierung des Blutes in der Herz-Lungen-Maschine: sie löst eine ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion (»post pump inflammatory response«) aus. Als Folge davon kommt es zur Aktivierung von Blutzellen mit Freisetzung von aggressiven Mediatoren und proinflammatorischen Zytokinen, die z. T. in höheren Serumkonzentrationen gefunden werden als in der Sepsis. Diese Entzündungsreaktion wird für das Auftreten des MODS nach herzchirurgischen Operationen mitverantwortlich gemacht (Prondzinsky et al. 2005).

»Rechtsherzchock«

Akute Dekompensation einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz infolge eines Vitiums oder einer pulmonalen Hypertonie unterschiedlicher Ursachen

Die Möglichkeiten einer positiv-inotropen Intervention sind bei dem muskelschwachen rechten Ventrikel relativ begrenzt (Maisch u. Christ 2004). Insbesondere Digitalis sollte vorsichtig dosiert werden, um Intoxikationen zu vermeiden. Die Senkung der zur Dekompensation führenden pulmonalen Hypertonie steht im Vordergrund.

Rechtsherzdekompensation bei ARDS und Sepsis:

► Abschn. 6.6.2

Rechtsherzdekompensation während operativer Eingriffe

In der Therapie des Rechtsherzversagens und der pulmonalen Hypertonie nach operativen, insbesondere herzchirurgischen Eingriffen, bewirkt inhalativ appliziertes Stickoxid (NO, 0,5–40 ppm) eine selektive pulmonale Vasodilatation ohne systemvaskuläre Nebenwirkungen (Burchardi et al. 2000; Rinne u. Zwissler 2004). Die pulmonale Vasodilatation geschieht ohne Beeinträchtigung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, so dass es weder zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Shunts noch zu einer Reduktion der arteriellen Oxygenierung kommt. Die Wirkung von inhalativ appliziertem NO kann jedoch variieren. Prinzipiell denkbare Effekte auf Koronarien und Myokard scheinen nicht sehr ausgeprägt bis fehlend zu sein (Cheifetz et al. 1996). Bedenken gegen den Einsatz von inhalativem NO bei akuten koronaren Syndromen bestehen nicht (Lindenfeld 1998).

- Zunehmend setzt sich zur intraoperativen Anwendung neben inhalativem NO das inhalativ applizierbare, stabile Prostaglandin- I_2 -(PGI $_2$)-Analogon Iloprost (Ilomedin) aufgrund seiner längeren HWZ und seiner technisch einfacheren Anwendbarkeit durch (Rinne u. Zwissler 2004).

Untersuchungen an Patienten mit ARDS zeigten, dass inhalierte Prostanoiden (1–25 ng/kgKG/min) und inhaliertes NO (1–

8 ppm) den pulmonalarteriellen Druck konzentrationsabhängig reproduzierbar senken und den pulmonalen Gasaustausch (p_aO_2/F_iO_2) verbessern.

Systemische Nebenwirkungen inhalierter Prostanoiden sind selten, toxische Nebenwirkungen konnten im Gegensatz zu inhalativem NO bislang nicht nachgewiesen werden. Durch die Kombination unterschiedlicher inhalativer Wirkstoffgruppen scheint sich ein additiver Effekt erzielen zu lassen, wie durch die kombinierte Anwendung von inhaliertem Prostazyklin und dem Phosphodiesterasehemmer Milrinone gezeigt werden konnte (Rinne u. Zwissler 2004).

Akute Rechtsherzinsuffizienz bei Lungenembolie: ▶ Kap. 10 und Konstantinides u. Hasenfuß 2004

Akuter Rechtsherzinfarkt

Bei Hinterwandinfarkt kommt es in 35–50% zum Auftreten eines begleitenden Rechtsherzinfarktes, mit einem überproportional hohen Schockanteil und einer Hypotonierate von 40% (Bowers et al. 1998; Jacobs et al. 2003; Pfisterer 2003; Seyfarth u. Schömig 2004). Hinweisend dafür sind ST-Strecken-Hebungen in den rechtspräkordialen Ableitungen V_{3R} und besonders V_{4R} .

Der Rechtsherzinfarkt – charakterisiert durch einen Schockzustand (Hypotonie, niedriges Herzzeitvolumen) ohne Lungenstauung – lässt sich echokardiographisch als großer, hypokinetischer rechter Ventrikel und kleiner linker Ventrikel kenntlich machen.

Wegweisend für die Diagnose sind neben Klinik und Echokardiographie auch der niedrige Pulmonalkapillardruck trotz Schockzustand. Der Rechtsherzinfarkt disponiert zu bradykarden Rhythmusstörungen in Form höhergradiger AV-Blockierungen.

Vorgehen der Wahl bei Rechtsherzinfarkt mit oder ohne begleitenden Schockzustand ist die Akut-PTCA (Bowers et al. 1998): In einer Untersuchung an 53 Patienten mit rechtsventrikulärem Infarkt konnte durch die Akut-PTCA bei 41 Patienten (77%) eine Wiedereröffnung der verschlossenen rechten Koronararterie erzielt werden, mit einer prompten und beeindruckenden Erholung der rechtsventrikulären Pumpfunktion innerhalb einer Stunde und einer niedrigen Hypotonie- (12%) und Letalitätsrate (2%). Bei den Patienten, bei denen die Wiedereröffnung nicht gelang, persistierte die rechtsventrikuläre Funktionsstörung; die Hypotonierate lag bei 83% und die Letalität bei 58% (Bowers et al. 1998).

Entgegen der sonst erforderlichen Volumenrestriktion bei kardiogenem Schock ist bei den Patienten mit rechtsventrikulärem Infarkt und Hypotonie die Gabe von Volumen erforderlich, um eine ausreichende Füllung und Vorlast des stark vorlastabhängigen rechten Ventrikels zu erzielen. Auf diese Weise kann – unter adäquatem hämodynamischem Monitoring mit dem Pulmonalkatheter – der erniedrigte Füllungsdruck des linken Ventrikels angehoben werden.

Bei etwa 50% der hypotonen Patienten ist die alleinige Volumengabe jedoch nicht ausreichend, sie benötigen zusätzlich noch Dobutamin oder Dopamin.

! Cave

Eine Vasodilatation v. a. des venösen Gefäßbettes sollte bei Rechtsherzinfarkt vermieden werden (Cave: Nitroglyzerin), da ein weiterer Abfall des rechtsventrikulären Füllungsdrucks die Hypotonie verschlimmern würde.

Es empfiehlt sich demzufolge, bei allen Patienten mit Verdacht auf Herzinfarkt die rechtspräkordialen EKG-Ableitungen zusätzlich zu den Standardableitungen zu registrieren. Bei einer ST-Strecken-Hebung v. a. in V_{4R} muss von einem begleitenden Rechtsherzinfarkt ausgegangen werden. Bei entsprechenden Symptomen mit Hypotonie und Echokardiographiebefunden sollte auf jeden Fall eine baldige Reperfusion (Thrombolyse, wenn möglich Akut-PCI) der verschlossenen Koronararterie erzielt und eine an den Rechtsherzinfarkt angepasste Behandlung durchgeführt werden. Die Chancen einer Erholung des rechten Ventrikels ohne gravierenden Funktionsverlust sind dann wesentlich günstiger als bei einem infarzierten linken Ventrikel.

6.6.2 Septischer Schock

Der septische Schock (Kumar u. Parrillo 2001; Müller-Werdan 2003; Müller-Werdan u. Werdan 2005) ist von allen Schockformen wahrscheinlich das komplexeste Krankheitsbild. Es ist initial vom bakteriellen Erreger und seiner Toxinausschüttung geprägt. Mit zunehmender Krankheitsdauer tritt jedoch der Keim zurück, und die Krankheitssymptome spiegeln die inadäquate, übermäßig gesteigerte, den Patienten selbst schädigende Abwehrreaktion des Kranken wider, die letztlich zum Multiorganfunktionsversagen (MODS) führt, häufig mit letalem Ausgang (■ Abb. 6.6).

Trotz des gewachsenen Verständnisses des Krankheitsablaufs und neuer Therapieansätze konnte die hohe Letalität des septischen Schocks von 40–60% bisher noch nicht wesentlich gesenkt werden. Die Sepsishäufigkeit ist zunehmend, in den Vereinigten Staaten erkranken jährlich etwa 750.000 Patienten an einer Sepsis, und 200.000 versterben daran.

Wesentliches zur Klassifikation und Ätiologie (■ Abb. 6.22, ▶ Abschn. 6.1.5), zur Pathophysiologie (▶ Abschn. 6.2.3), zur Basisdiagnostik (▶ Abschn. 6.3.2) und Basistherapie (▶ Abschn. 6.4) und zum MODS (▶ Abschn. 6.5).

Hämodynamik

Die typischen Herz-Kreislauf-Veränderungen bei gramnegativem und grampositivem septischen Schock sind:

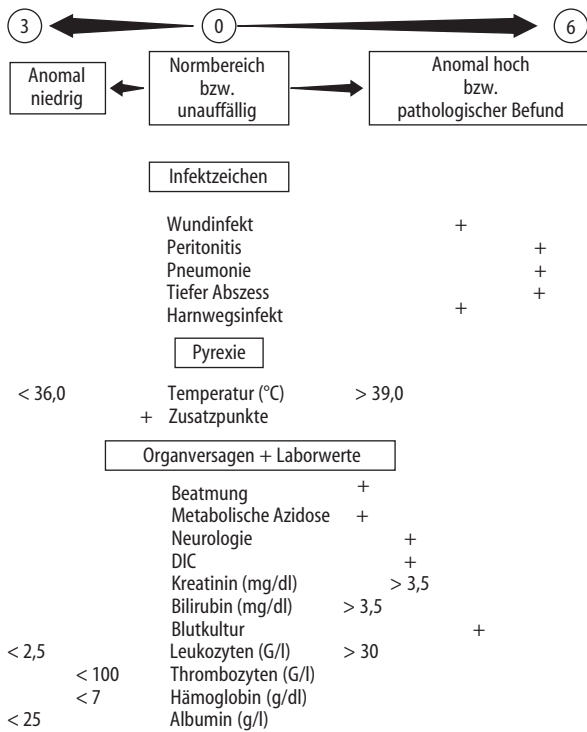
- Blutdruckabfall infolge der ausgeprägten Vasodilatation,
- Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstandes bis auf 30% der Norm,
- kompensatorische Zunahme des Herzzeitvolumens, des Schlagvolumenindex und des Schlagarbeitsindex.

Fehlt eine relative kardiale Vorschädigung, so liegen die gemessenen Herzfunktionsparameter dabei auch beträchtlich höher als die gesunder Probanden mit einem normalen systemischen Gefäßwiderstand um $1100 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (■ Abb. 6.23).

Ätiologie

Nur noch bei ca. 30% der Patienten mit Sepsis und septischem Schock finden sich positive Blutkulturen, und die Prognose dieser Patienten ist weder günstiger noch ungünstiger als die der Patienten mit negativer Blutkultur.

Ein Wandel hat sich im Erregerspektrum der Sepsis und des septischen Schocks ergeben (Guyton et al. 1999): neben gramnegativen Keimen finden sich zunehmend (ca. 50%)



■ **Abb. 6.22.** Der Sepsis-Score nach Elebute und Stoner; 12 Punkte = Sepsis. DIC disseminierte intravasale Gerinnung

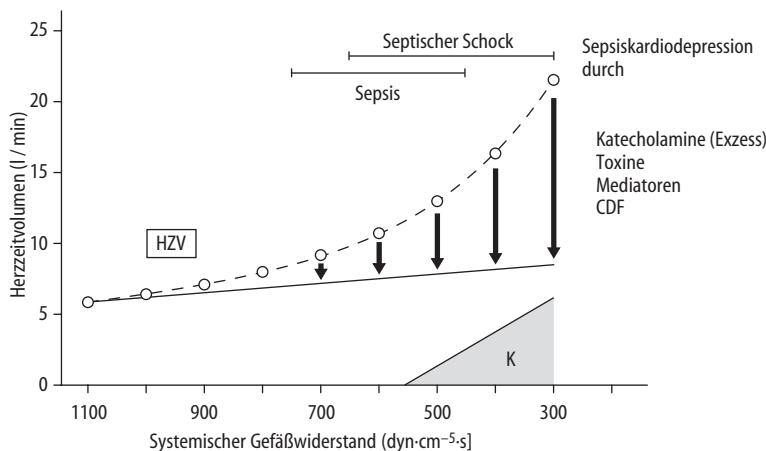
grampositive Keime als Sepsiserreger, wobei Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis und Streptokokken die wesentlichen pathogenen Keime darstellen (► Abschn. 6.1.5).

Klinik

Das initiale Bild des floriden septischen Schocks mit Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotension, Tachypnoe und getübtem Sensorium bereitet bei der Erkennung keine Schwierigkeiten.

Weitere Symptome können auf den Infektionsort hinweisen:

- steifer Hals und Kopfschmerzen: Meningismus;
- abdominelle Schmerzen und Abwehrspannung: Peritonitis;



■ **Abb. 6.23.** Myokarddepression in der Sepsis. Zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldrucks von 90 mmHg (bei einem rechtsatrialen Mitteldruck von 10 mmHg) wäre bei zunehmender Vasodilatation (Abfall des systemischen Gefäßwiderstands) der errechnete Anstieg des Herzzeitvolumens (O–O) erforderlich; arterieller Mitteldruck (mmHg) minus rechtsatrialer Druck (mmHg) = systemischer Gefäßwiderstand (Normwert $1100 \pm 200 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) multipliziert mit Herzzeitvolumen (l/min), dividiert durch 80. Die tatsächlich in der Sepsis gemessenen Herzzeitvolumina liegen jedoch in der Regel niedriger (–); mögliche Erklärungen dafür sind kardiodepressive Effekte durch Katecholamine, Bakterientoxine, Sepsismediatoren und den kardiodepressiven Faktor (CDF), ► Abschn. 6.2.8, HZV Herzzeitvolumen; K Katecholamintherapie zur Blutdruckstabilisierung

- Flankenschmerzen und Dysurie: Pyelonephritis;
- Brustschmerzen und Auswurf: Pneumonie (■ **Abb. 6.22a,b**).

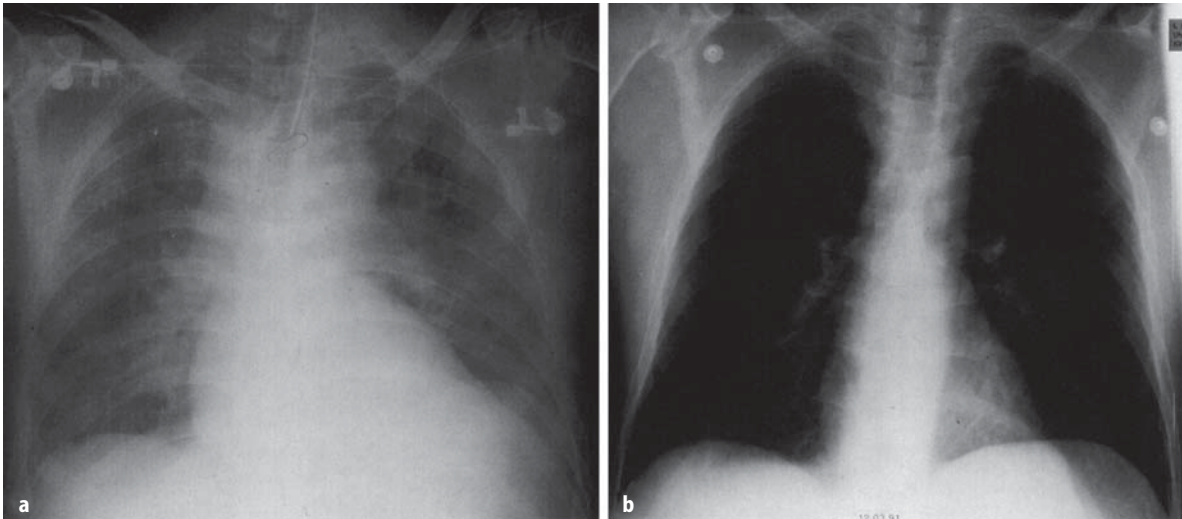
Durch die früh einsetzende Therapie mit Volumensubstitution, Vasopressoren, inotropen Substanzen und Antibiotika lässt sich die im Spontanverlauf auftretende Vasomotoren- und Kreislaufinstabilität initial meist rasch beherrschen und innerhalb von 24–96 h unter adäquater Volumentherapie normalisieren. In dieser Frühphase können die klinischen Symptome von kalter zyanotischer Haut bis zur warmen, gut durchbluteten Haut wechseln. Jedes Organsystem kann in dieser Phase der Kreislaufinstabilität betroffen sein und bei stärkerer Einschränkung der Durchblutung eine Dysfunktion entwickeln (Ikterus, Hypoxie, Oligurie, Verwirrtheit). Das Auftreten dieser Symptome in der Frühphase muss als ungünstiges Zeichen gewertet werden; es kann die Entwicklung eines MODS anzeigen.

Unter Fortführung der adäquaten Substitution mit den notwendigen Volumina wird es in wenigen Tagen durch die Gefäßschädigung zu einer massiven Exsudation und Ödembildung kommen, mit leicht verletzbarer, prall gespannter Haut und warmer Peripherie, wie es für den hyperzirkulatorischen, adäquat volumensubstituierten Patienten charakteristisch ist.

- Die typische Sepsissymptomatik kann in der Frühphase – z. B. bei der Betreuung in der Notaufnahme (Donnino et al. 2002; Rivers et al. 2001) – auch fehlen.

Alkoholranke, Diabetiker, ältere Patienten, Neugeborene, Patienten mit Neutropenie, Urämie, Leberzirrhose, Lymphom, Leukämie oder mit einer Glukokortikoidtherapie sowie Unterernährte können bei manifester Sepsis nur ganz geringe Zeichen einer Infektion aufweisen, was die Diagnostik sehr erschweren kann. Beim Auftreten von Kreislaufinstabilität und Hypotonie bei diesen Patienten wird man üblicherweise nicht zuerst an eine Sepsis als Ursache denken. Das Fieber kann fehlen, oder es kann sogar eine Hypothermie vorliegen. Hyperventilation und Vigilanzstörungen können die einzigen frühen, wenig auffälligen Zeichen einer Sepsis sein.

Bei infektionsgefährdeten Patienten muss man an diese Möglichkeit auch bei untypischem und abgeschwächtem Verlauf denken: Übelkeit, Erbrechen, geänderter Appetit, Hyper-



■ **Abb. 6.24a,b.** Thoraxröntgenaufnahme eines 40-jährigen Patienten mit ARDS infolge einer Pneumokokkensepsis. **a** Bilaterale, zentral betonte Infiltrate bei Klinikaufnahme; **b** Kontrollaufnahme bei Entlassung mit

Restitutio ad integrum. (Aus König et al. 1996; mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Wetzels, Memmingen)

ventilation, Lethargie, Verwirrtheit und Änderungen der Körpertemperatur gehören dazu. Besonders bei infektionsgefährdeten Patienten muss man darauf immer gefasst sein. Eine vollständige Anamnese und körperliche Untersuchung kann wertvolle Hinweise liefern: Pustulöse Läsionen können auf eine bakterielle oder Pilzinvasion der Haut hinweisen; nekrotisierende oder bullöse Hautläsionen (Ecthyma gangraenosum) finden sich bei gramnegativen Infektionen, insbesondere bei *Pseudomonas aeruginosa*. Bei Fungämie kann die Spiegelung des Augenhintergrundes Retinaläsionen aufdecken.

► Foudroyant verlaufende septische Schockerkrankungen sind das Toxinschocksyndrom, das toxinschockähnliche Syndrom, die Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) und die Pneumokokkensepsis (■ Abb. 6.24a,b).

Die beiden Toxinschocksyndrome werden durch das Toxicshock-Syndromtoxin 1 (TSST-1) von *Staphylococcus aureus* bzw. durch das Streptococcus-pyogenes-Exotoxin (SPE) von Streptokokken produziert. Beide Toxine haben Superantigen-eigenschaften (► Abschn. 6.2.5), was den dramatischen klinischen Verlauf über eine massive Zytokinfreisetzung erklären könnte. Bei Verdacht auf eine der genannten Erkrankungen müssen die Erkrankten auf die Intensivstation gebracht werden, wo schnellstmöglich mit der Antibiotika- und der symptomatischen Schocktherapie und engmaschigen Überwachung begonnen werden muss, da sich sehr rasch ein Schock entwickeln kann.

Akute septische Kardiomyopathie

Die toxische Vasodilatation mit massivem Blutdruckabfall könnte ein gesundes Herz durch einen drastischen Anstieg des Herzzeitvolumens kompensieren (■ Abb. 6.23). Eine so weitgehende Kompensation der erniedrigten Nachlast, d. h. ein wesentlicher Anstieg des Herzzeitvolumens wie in ■ Abb. 6.23 beschrieben, wird im septischen Schock nur selten beobachtet, v. a. nicht bei protrahierten Verläufen: Die Pumpfunktionsparameter des Herzens sind dabei zwar im Vergleich zu gesunden Probanden mit normalem systemischem Gefäßwi-

derstand meist nicht erniedrigt oder sogar leicht erhöht, berücksichtigt man jedoch die inverse Korrelation mit dem systemischen Gefäßwiderstand (■ Abb. 6.23), so wird die eingeschränkte Pumpleistung des Herzens bei vielen Patienten bereits in der hyperdynamen Phase des septischen Schocks und sogar bereits bei septischen Patienten mit noch normalem Blutdruck (Raper et al. 1989) rasch evident.

Die Erklärung für die nur inadäquate Steigerung der Herzförderleistung ist eine potenziell reversible, multifaktorielle Herzschiädigung in der Sepsis, die durch klinische Befunde belegt werden kann.

Als Charakteristika der akuten septischen Kardiomyopathie (Müller-Werdan et al. 1996; Müller-Werdan u. Werdan 1999, 2005) seien hier genannt:

- Herzindex, bezogen auf den erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand, nur inadäquat gesteigert,
- Schlagvolumen nicht adäquat gesteigert,
- links- und rechtsventrikuläre Auswurffrac-tion vermindert,
- regionale und globale Kontraktionsstörungen,
- Herz erheblich dilatiert,
- Zunahme der Ventrikel-Compliance,
- Kontraktions- und Relaxationsstörung,
- Koronararterien dilatiert, hoher Koronarsinusfluss.

Für diese potenziell reversible Myokarddepression kommt ursächlich nicht nur eine catecholaminbedingte Schädigung in Frage, sondern auch eine Inotropiebeeinträchtigung durch Bakterientoxine, Sepsismediatoren und kardiodepressive Faktoren. Der Begriff der sekundären Kardiomyopathie beinhaltet eine Myokardschädigung im Rahmen einer Systemerkrankung. Demzufolge ist die septische Herzschiädigung in die Gruppe der sekundären Kardiomyopathien einzuordnen: Das klinische Bild dieser akuten septischen Kardiomyopathie wird klinisch und experimentell zunehmend offenkundig (Müller-Werdan u. Werdan 2005). Sie findet sich in vergleichbarem Schweregrad bei verschiedenen Formen der gramnegativen, der grampositiven Sepsis und der Pilzsepsis. Bei je-

dem Patienten mit drohendem oder manifestem septischem Schock sollte die akute septische Kardiomyopathie in dreierlei Weise zum frühestmöglichen Zeitpunkt charakterisiert werden, und zwar nach:

- dem Schweregrad,
- der funktionellen Relevanz und
- dem Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen.

Schweregrad

Die Beurteilung der Herzfunktionsparameter (Müller-Werdan u. Werdan 2005) erfolgt in Abhängigkeit vom systemischen Gefäßwiderstand mittels invasivem hämodynamischem Monitoring (Pulmonalarterienkatheter oder PiCCO); echokardiographisch (transthorakal, transösophageal) wird der Schweregrad bei Nichtbeachtung der erniedrigten Nachlast (■ Abb. 6.23) häufig unterschätzt.

Funktionelle Relevanz

Die funktionelle Relevanz ist um so bedeutungsvoller, je ausgeprägter die Organperfusion und damit die Organfunktion in der Sepsis und im Multiorgan dysfunktionssyndrom bereits beeinträchtigt ist: SIRS – Sepsis – sepsisinduzierte Hypotonie/ MODS/schwere Sepsis – septischer Schock – refraktärer septischer Schock.

Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen

Die kardialen Begleiterkrankungen können sich zusätzlich auf die Herzfunktion ungünstig auswirken. Quantitativ die größte Rolle dürfte das Zusammentreffen einer septischen Herzschädigung mit einer KHK spielen (Raper u. Sibbald 1988), wobei es zu einer Überlagerung der septisch bedingten Myokarddepression mit der Myokardischämie kommt.

Das bei Vasodilatation gesteigerte Herzzeitvolumen erfordert einen höheren myokardialen O_2 -Verbrauch, der bei fixierten Koronarstenosen zur Verstärkung einer regionalen Myokardischämie führen kann. Eine laufende antiangiinöse Therapie mit β -Rezeptorenblockern, Nitraten und Kalziumantagonisten kann wiederum die labile Herz-Kreislauf-Situation des Septikers verschlechtern. Auf die erhöhte Volumempfindlichkeit dieser »steifen Ventrikel« wurde bereits hingewiesen ebenso wie auf die Bevorzugung des Dobutamins gegenüber dem Dopamin.

Rechtsventrikuläre Dysfunktion

Zur Identifizierung dieser Zielgruppe mit rechtsventrikulärer Dysfunktion (in einer Untersuchung 40% aller Patienten mit septischem Schock; Redl et al. 1993) dient die auf <45% reduzierte rechtsventrikuläre Auswurf fraktion. Diese kann mittels eines modifizierten Pulmonalarterienkatheters, des REF-Katheters, gemessen werden. Bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Auswurf fraktion von weniger als 45% ließ sich durch alleinige Flüssigkeitssubstitution der Blutdruck nicht stabilisieren; positiv-inotrope und/oder vasoaktive Pharmaka waren obligat, um einen ausreichenden Perfusionsdruck (arterieller Mitteldruck >60 mmHg) nach der Flüssigkeitsgabe zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

Persistieren nach der Volumenkorrektur Hypotonie und Schock, so wird als nächster Schritt der differenzialtherapeutische Einsatz von Katecholaminen empfohlen: bei normaler rechtsventrikulärer Auswurf fraktion Dopamin, bei erniedrigter rechtsventrikulärer Auswurf fraktion die Kombination von

Dopamin und Dobutamin (Redl et al. 1993). Insgesamt ist jedoch die Diskussion um das »ideale« Katecholaminregime bei primär rechtsventrikulärer septischer Herzschädigung noch in vollem Gange; die Möglichkeit zur detaillierten Quantifizierung des Therapieerfolgs wird im Einzelfall sicherlich hilfreich sein.

Therapie

Der septische Schock stellt ein bereits weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium dar! Er ist in der Regel hyperdynam (Herzindex >5,5 l/min/m²; systemischer Gefäßwiderstand 600 dyn·s·cm⁻⁵) und nur in der Spätphase oder bei nicht ausreichender Volumensubstitution hypodynam (<2,5; 1200). Die z. Z. noch weitgehend symptomatische Behandlung beinhaltet zunächst die rasche und adäquate Volumensubstitution, ggf. gefolgt und unterstützt durch den Einsatz von Katecholaminen.

Die mikrobielle Diagnostik (Blutkulturen und organbezogener Keimnachweis), die Fokuselimination und der Beginn einer antibiotischen Therapie leiten bereits zu den kausalen Maßnahmen über. Sepsis und septischer Schock können ein facettenreiches MODS induzieren, das die Prognose des Patienten entscheidend prägt.

Das Konzept der Therapie des septischen Schocks besitzt mehrere Eckpfeiler (Czock u. Keller 2002; Dellinger 2003; Dellinger et al. 2004; Freeman et al. 2001; Müller-Werdan et al. 2003; Werdan et al. 2005):

- Beherrschung der Schocksymptomatik,
- Fokuselimination und Behandlung der Grundkrankheit,
- antiinfektiöse Therapie, in den meisten Fällen Antibiotika,
- supportive Therapie des MODS,
- generelle Intensivmaßnahmen und Ernährung,
- adjunktive Therapie: Versuche, in das Toxin-/Mediatornetzwerk modulierend einzugreifen,
- Sepsisprophylaxe bei gefährdeten Patienten.

Standardisierte internationale Empfehlungen der Survival Sepsis Campaign mit Leitliniencharakter – allerdings noch häufig »nur« auf Expertenmeinung basierend – finden sich in Dellinger et al. (2004). ■ Tabelle 6.20 fasst die wesentlichen Empfehlungen zusammen. Auch die deutsche Sepsis-Gesellschaft hat – darauf aufbauend – entsprechende Empfehlungen verfasst (<http://www.sepsis-gesellschaft.de>).

Fokussanierung, antiinfektiöse Maßnahmen

- Wann immer möglich, stellt die rasche chirurgische Fokussanierung die effektivste Behandlung des septischen Schocks dar.

Zur Diagnostik sollten rasch mindestens 2 getrennt gezogene Blutkulturen und entsprechende andere Keimproben abgenommen werden.

Die sofort danach, innerhalb der 1. Stunde nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks begonnene Antibiotikatherapie hat, in Unkenntnis des Erregers, meist »kalkuliert« zu beginnen: Sie muss, unter Einbeziehung anamnestischer Daten, des klinischen Befundes und der geographischen Antibiotikaresistenzlage, mit ausreichender Wahrscheinlichkeit den pathogenen Keim erfassen, obwohl eine klinische Unterscheidung von gramnegativem und grampositivem Schock nur in seltenen Fällen möglich sein dürfte.

■ **Tabelle 6.20.** Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks – Kurzfassung der evidenzbasierten Therapieempfehlungen der Surviving Sepsis Campaign. (Nach Dellinger et al. 2004)

Erstversorgung/ »Resuscitation«- Behandlung	<p>Beginnen Sie bei Patienten mit Hypotonie oder erhöhten Laktatspiegeln unmittelbar die Behandlung und verzögern Sie den Therapiebeginn nicht bis zur Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation! Alle der folgenden Behandlungsziele sollten innerhalb der ersten 6 h erreicht werden</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Zentraler Venendruck 8–12 mmHg ■ Mittlerer arterieller Blutdruck ≥ 65 mmHg ■ Diurese $\geq 0,5$ ml/kgKG/h ■ Zentralvenöse oder gemischtvenöse O₂-Sättigung $\geq 70\%$ (<i>Empfehlungsgrad B</i>) <p>Falls Sie innerhalb der ersten 6 h das Ziel »Zentralvenöse oder gemischtvenöse O₂-Sättigung $\geq 70\%$« nicht mit der Einstellung des zentralvenösen Venendrucks auf 8–12 mmHg durch Flüssigkeitsgabe erreichen, sollten Sie Erythrozytenkonzentrate transfundieren und damit einen Hämatokrit von $\geq 30\%$ erzielen und/oder Dobutamin infundieren bis zu einem Maximum von 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p>
Diagnose	<p>Nehmen Sie 2 oder mehr Blutkulturen ab, ehe Sie mit der Antibiotikabehandlung beginnen. Wenigstens eine Blutkultur sollten Sie perkutan entnehmen und jeweils eine aus jedem länger als 48 h liegenden Gefäßkatheter.</p> <p>Entnehmen Sie auch Kulturen aus anderen Körperregionen: Liquor, Atemwegssekrete, Urin, Wunden und andere Körperflüssigkeiten (<i>Empfehlungsgrad D</i>)</p>
Antibiotikatherapie	<p>Beginnen Sie die intravenöse Antibiotikagabe innerhalb der 1. Stunde nach Feststellung der schweren Sepsis (<i>Empfehlungsgrad E</i>)!</p> <p>Applizieren Sie eine oder mehrere Antinfektiva, die gegen wahrscheinliche bakterielle oder Pilzreger aktiv sind. Ziehen Sie die bakteriologischen Resistenzmuster Ihrer Region und Ihres Krankenhauses in Betracht (<i>Empfehlungsgrad D</i>)</p> <p>Überprüfen Sie Ihr Antibiotikaregime 48–72 h nach Beginn im Hinblick darauf, ob Sie auf ein Antibiotikum mit einem engen Wirkspektrum umsetzen können (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Ziehen Sie bei neutropenischen Patienten und bei Pseudomonasinfektionen ein Kombinationsregime in Betracht (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Beenden Sie die Antibiotikabehandlung umgehend, sobald sich eine nichtinfektiöse Ursache des Krankheitszustands herausstellt (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>
Fokuskontrolle	<p>Untersuchen Sie den Patienten auf fokale Infektionen, um ggf. Maßnahmen einer Fokuskontrolle inkl. Abszessdrainage oder Gewebedebridement einleiten zu können (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Wählen Sie die Fokussanierungsmethode, die die geringste physiologische Dysbalance hervorruft (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Leiten Sie die Fokussanierung nach Fokusidentifizierung baldmöglichst ein (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Entfernen Sie intravasale Katheter – falls sie potenzielle Infektionsquellen sind – unmittelbar nach Legen eines neuen Katheters (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>
Flüssigkeitstherapie	<p>(s. »Erstversorgung«/»Resuscitation«-Behandlung)</p> <p>Natürliche oder künstliche Kolloide oder Kristalloide sind als gleichwertig anzusehen (<i>Empfehlungsgrad C</i>)</p> <p>Geben Sie Ihren Patienten mit Verdacht auf inadäquate Gewebedurchblutung Kristalloide bzw. Kolloide mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 500–1000 ml bzw. 300–500 ml in 30 min. Wiederholen Sie diese Maßnahme, falls Blutdruck und Diurese nicht ansteigen und es keinen Hinweis auf eine intravasale Volumenüberladung gibt (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>
Vasopressoren	<p>Beginnen Sie mit der Vasopressorentherapie, falls die Flüssigkeitsgabe keinen adäquaten Blutdruck und keine adäquate Organperfusion wiederherstellen kann, oder setzen Sie Vasopressoren vorübergehend solange ein, bis die Flüssigkeitsgabe eine adäquate Perfusion wiederhergestellt hat (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Initiale Vasopressoren der Wahl sind sowohl Noradrenalin als auch Dopamin, appliziert über einen zentralen Venenkatheter (<i>Empfehlungsgrad D</i>)</p> <p>Nicht indiziert ist niedrig dosiertes Dopamin zur Nierenprotektion (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p> <p>Bei vasopressorenpflichtigen Patienten sollten Sie, sobald es die Zeit erlaubt, einen arteriellen Katheter zur invasiven Blutdruckmessung legen (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Ziehen Sie die Gabe von Vasopressin in Erwägung bei Patienten mit refraktärem Schock trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution und Hochdosisgabe eines konventionellen Vasopressors. Vasopressin ist nicht zu empfehlen als Medikament der ersten Wahl anstelle des Noradrenalins oder des Dopamins. Infundieren Sie Vasopressin bei Erwachsenen mit 0,01–0,04 E/min (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>

■ **Tabelle 6.20.** (Fortsetzung)

<p>Inotrope Therapie</p>	<p>Ziehen Sie Dobutamin bei Patienten in Erwägung, die trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution einen niedrigen Herzindex haben. Dabei sollten Sie die Vasopressorentherapie mit einer Dosierung fortsetzen, die einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mm Hg aufrechterhält (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Nicht indiziert ist die Anhebung des Herzindex zur Steigerung des Sauerstoffangebotes (DO_2) auf einen aufgrund von Studien/Erfahrungswerten definierten, vorgegebenen Wert (<i>Empfehlungsgrad A</i>)</p>
<p>Steroide</p>	<p>Behandeln Sie Patienten, die trotz adäquater Volumensubstitution Vasopressoren benötigen, mit 200–300 mg Hydrocortison/Tag. Die Gabe sollte in 3 oder 4 Dosen oder mittels kontinuierlicher Infusion für 7 Tage erfolgen (<i>Empfehlungsgrad C</i>)</p>
<p>Optional</p>	<p>Durchführung eines ACTH-Stimulationstests (250 μg), um Responder-Patienten (Cortisolanstieg > 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ innerhalb von 30 min nach ACTH-Stimulation; etwa ein Drittel aller Patienten) zu identifizieren und bei diesen Responder-Patienten die Hydrocortisonbehandlung zu beenden. Warten Sie jedoch nicht auf das Ergebnis des ACTH-Tests, um mit der Hydrocortisonbehandlung zu beginnen (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Reduktion der Hydrocortison-Dosierung, sobald die septische Schocksymptomatik abgeklungen ist (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Ausschleichende Beendigung der Hydrocortison-Behandlung (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Zusätzliche Gabe von Fludrocortison (50 μg täglich) additiv zur Hydrocortisongabe (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Nicht indiziert zur Behandlung des septischen Schocks ist die Gabe von mehr als 300 mg Hydrocortison täglich (<i>Empfehlungsgrad A</i>)!</p> <p>Nicht indiziert ist die Kortikosteroidbehandlung einer Sepsis ohne Schockzustand, es sei denn, eine Steroidmedikation im Rahmen einer Grunderkrankung muss fortgeführt werden, oder die Gabe von Steroidstressdosen ist aus endokrinen Gründen indiziert (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>
<p>Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (rhAPC; Drotrecogin alfa aktiviert, Xigris)</p>	<p>Geben Sie rhAPC den Sepsispatienten, die ein hohes Sterblichkeitsrisiko und keine absoluten Blutungskontraindikationen oder relative Kontraindikationen haben, die den potenziellen Nutzen der rhAPC-Gabe zunichte machen würden. Zu diesen Hochrisikopatienten gehören diejenigen mit einem APACHE-II-Score ≥ 25, einem Sepsis-induzierten Multiorganversagen, einem septischem Schock oder einem Sepsis-induzierten ARDS (<i>Empfehlungsgrad B</i>). Sobald ein Patient als Hochrisikopatient identifiziert ist, sollte mit der Gabe unverzüglich begonnen werden</p>
<p>Gabe von Blutprodukten</p>	<p>Nach Beseitigung der Gewebeminderperfusion und bei Fehlen einer signifikanten koronaren Herzkrankheit oder einer akuten Blutung sollten Sie bei einem Hb-Abfall auf $< 7,0$ g/dl (< 70 g/l) Erythrozytenkonzentrate transfundieren, um einen Anstieg des Hb-Wertes auf 7,0–9,0 g/dl (70–90 g/l) zu erzielen (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Nicht indiziert ist der Einsatz von Erythropoetin zur Behandlung einer Anämie im Rahmen einer Sepsis. Erythropoetin kann aber auch bei Sepsis-Patienten bei sonstigen akzeptierten Indikationen eingesetzt werden (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p> <p>Nicht indiziert ist die Gabe von frisch gefrorenem Plasma (FFP) zur Korrektur von labormäßig erfassbaren Gerinnungsstörungen, solange keine Blutung vorliegt und keine invasive Prozedur geplant ist (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Nicht indiziert ist die Gabe von Antithrombin (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p> <p>Transfundieren Sie Thrombozytenkonzentrate bei einem Thrombozytenabfall auf $< 5000/\text{mm}^3$ ($5 \times 10^9/\text{l}$), unabhängig vom Vorliegen einer Blutung, weiterhin bei Thrombozytenzahlen von 5000–30.000/mm^3 (5–$30 \times 10^9/\text{l}$) und vorhandenem signifikantem Blutungsrisiko. Höhere Thrombozytenzahlen wie $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) sind für chirurgische und invasive Prozeduren erforderlich (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>
<p>Maschinelle Beatmung bei sepsisinduziertem Lungenschaden (»acute lung injury«, ALI)/ARDS</p>	<p>Vermeiden Sie hohe Tidalvolumina (= Atemzugvolumina) in Verbindung mit hohen Plateaudrücken. Reduzieren Sie die Tidalvolumina über einen Zeitraum von 1–2 h auf einen niedrigen Zielwert (6 ml/kg prädiiktives³ Körpergewicht) in Verbindung mit dem Ziel, den endinspiratorischen Plateaudruck unter 30 cm H_2O zu halten (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p> <p>Falls zur Minimierung des Plateaudrucks und des Tidalvolumens erforderlich, können Sie supranormale $\text{P}_a\text{-CO}_2$-Drücke tolerieren (<i>Empfehlungsgrad C</i>). Bei Patienten mit vorbestehender metabolischer Azidose ist dieses Vorgehen limitiert, bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck kontraindiziert. Bei ausgewählten Patienten können Sie die Infusion von Natriumbikarbonat in Betracht ziehen, um das Konzept der permissiven Hyperkapnie zu erleichtern</p> <p>Setzen Sie zur Verhinderung eines endexpiratorischen Lungenkollapses ein Minimum an positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) ein, abhängig vom Ausmaß des Sauerstoffdefizits und vom zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Oxygenierung notwendigen F_iO_2 (F_iO_2 0,3 \rightarrow PEEP 5; 0,4 \rightarrow 5–8; 0,5 \rightarrow 8–10; 0,6 \rightarrow 10; 0,7 \rightarrow 10–14; 0,8 \rightarrow 14; 0,9 \rightarrow 14–18; 1,0 \rightarrow 20–24). Einige Experten titrieren den PEEP bettseitig anhand der thorakopulmonalen Compliance (Erzielung der höchsten Compliance, die Lungenrekrutierung reflektierend) (<i>Empfehlungsgrad E</i>).</p>

■ **Tabelle 6.20.** (Fortsetzung)

	<p>In Zentren mit entsprechender Erfahrung kann bei ARDS-Patienten, bei denen potenziell schädliche F_iO_2-Werte oder Plateaudrücke notwendig sind, die Bauchlagerung in Betracht gezogen werden, vorausgesetzt der Lagewechsel birgt kein hohes Risiko für den Patienten (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p> <p>Zur Vermeidung beatmungsinduzierter Pneumonien sollten Sie Ihre Patienten mit dem Kopfteil des Bettes um 45° angehoben lagern, falls diesbezüglich keine Kontraindikationen bestehen (<i>Empfehlungsgrad C</i>)</p> <p>Im Rahmen eines Weaning-Protokolls (Dellinger et al. 2004; Appendix D) sollten Sie bei Ihrem beatmeten Patienten die Spontanatmung dann versuchen, wenn der Patient folgende Kriterien erfüllt: a) erweckbar, b) ohne Vasopressorengabe hämodynamisch stabil, c) keine neue potenziell bedrohliche Änderung des Zustandes, d) geringe Atemunterstützung und niedriger PEEP ausreichend, e) ein F_iO_2, der sicher auch mit einer Gesichtsmaske oder einer Nasensonde erzielbar ist. Falls der Spontanatmungsversuch erfolgreich ist, können Sie eine Extubation erwägen. Unterstützen Sie die initiale Spontanatmungsphase mit geringer Druckunterstützung, mit einem kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck von 5 cm H_2O oder einem T-Stück (<i>Empfehlungsgrad A</i>)</p>
Sedierung, Analgesie und neuromuskuläre Blockade	<p>Verwenden Sie bei Ihren kritisch kranken beatmeten Patienten Sedierungsprotokolle. Messen Sie den Sedierungserfolg mit einer standardisierten subjektiven Sedierungsskala (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p> <p>Titrieren Sie die Sedierung nach vorgegebenen Endpunkten (Sedierungsskala). Verwenden Sie entweder eine intermittierende Bolussedierung oder ein kontinuierliches Sedierungs-Infusionsregime. Unterbrechen oder reduzieren Sie täglich das Sedierungsregime, um den Patienten wach werden zu lassen. Adjustieren Sie das Sedierungsregime, falls erforderlich (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p> <p>Vermeiden Sie möglichst den Einsatz von Muskelrelaxanzien! Falls diese dennoch länger als die ersten 2–3 h der Beatmungsphase erforderlich sind, sollten Sie die Muskelrelaxanzien entweder als intermittierende Boli nach Bedarf oder als kontinuierliche Infusion mit dem »Train-of-four-Monitoring« der Relaxationstiefe einsetzen (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>
Glukosekontrolle	<p>Halten Sie bei Ihrem Patienten mit schwerer Sepsis nach initialer Stabilisierung den Blutzuckerspiegel <150 mg/dl (<8,3 mmol/l). Als Applikationsweise sollten Sie die kontinuierliche Infusion von Insulin und Glukose wählen. Kontrollieren Sie den Blutzucker initial häufig (alle 30–60 min) und nach Stabilisierung des Blutzuckers regelhaft (<i>Empfehlungsgrad D</i>)</p> <p>Beziehen Sie bei Ihrem Patienten mit schwerer Sepsis in die Strategie der Blutzuckerkontrolle ein Ernährungsprotokoll mit ein, bevorzugt im Sinne der enteralen Ernährung (<i>Empfehlungsgrad E</i>). Falls Ihr Patient nicht bereits ausgeprägt hyperglykämisch ist, können Sie dieses Regime mit einer Infusion von 5- oder 10%iger Glukose beginnen; anschließend können Sie mit dem Ernährungsprotokoll – bevorzugt enteral – fortsetzen</p>
Nierenersatzverfahren	<p>Bei akutem Nierenversagen ohne hämodynamische Instabilität werden die intermittierende Hämodialyse und die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) als äquivalent angesehen. Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist die CVVH einfacher zu handhaben (<i>Empfehlungsgrad B</i>)</p>
Bikarbonattherapie	<p>Setzen Sie zur Behandlung der hypoperfusionsinduzierten Laktatazidose mit einem pH-Wert $\geq 7,15$ kein Bikarbonat in der Absicht ein, die Herz-Kreislauf-Situation zu stabilisieren oder Vasopressoren einzusparen. Für niedrigere pH-Werte gibt es zum Einsatz von Bikarbonat keine Studiendaten, ebenso wenig wie für den Einfluss der Bikarbonatgabe auf die Prognose für den gesamten pH-Bereich (<i>Empfehlungsgrad C</i>)</p>
Prophylaxe der tiefen Venenthrombose	<p>Geben Sie Ihrem Patienten mit schwerer Sepsis als Thromboseprophylaxe entweder Low-dose-nichtfraktioniertes-Heparin oder niedermolekulares Heparin. Verwenden Sie bei Heparinkontraindikationen (Thrombozytopenie, schwere Koagulopathie, frische Blutung, kurz zurückliegende intrazerebrale Blutung) angepasste Kompressionsstrümpfe oder intermittierende Kompressionsgeräte, soweit keine Kontraindikationen wie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vorliegen. Bei Patienten mit sehr hohem Thromboserisiko – z. B. bei jenen mit schwerer Sepsis und einer tiefen Venenthrombose in der Vorgeschichte – wird die Kombination von pharmakologischer und physikalischer Thromboseprophylaxe empfohlen (<i>Empfehlungsgrad A</i>)</p>
Stressulkusprophylaxe	<p>Geben Sie allen Patienten mit schwerer Sepsis eine Stressulkusprophylaxe! H_2-Rezeptorblocker als bevorzugte Substanzklasse sind wirksamer als Sucralfat. Ein direkter Vergleich von Protonenpumpenhemmern mit H_2-Rezeptorblockern fehlt bisher, und deshalb kann über deren relative Effizienz derzeit keine Aussage getroffen werden; hinsichtlich der Anhebung des Magen-pH sind sie jedoch äquipotent (<i>Empfehlungsgrad A</i>)</p>
Betrachtungen zur Therapiebegrenzung	<p>Diskutieren Sie das geplante weitere Vorgehen mit Ihren Patienten und deren Familien, einschließlich einer realistischen Einschätzung von Prognose und erreichbaren Therapiezielen. Eine Entscheidung zu einer weniger aggressiven Therapie oder der Entzug von Behandlungsmaßnahmen kann im Einzelfall im besten Interesse des Patienten sein (<i>Empfehlungsgrad E</i>)</p>

■ **Tabelle 6.20.** (Fortsetzung)

Empfehlungsgrade	Art der Studien
Empfehlungsgrad A	Mindestens 2 Klasse-I-Studien
Empfehlungsgrad B	Eine Klasse-I-Studie
Empfehlungsgrad C	Nur Klasse-II-Studien
Empfehlungsgrad D	Wenigstens eine Klasse-III-Studie
Empfehlungsgrad E	Klasse IV- oder Klasse-V-Evidenz

Evidenzgrade	Art der Studien
Evidenzgrad I	Große, randomisierte Studien mit eindeutigen Ergebnissen; geringes Risiko eines falsch-positiven (α -) oder falsch-negativen (β -) Fehlers
Evidenzgrad II	Kleine, randomisierte Studien mit unsicheren Ergebnissen; mäßiges bis hohes Risiko eines falsch-positiven (α -) oder falsch-negativen (β -) Fehlers
Evidenzgrad III	Nichtrandomisierte Studien mit zeitgleichem Kontrollkollektiv
Evidenzgrad IV	Nichtrandomisierte historische Kontrollkollektive und Expertenmeinungen
Evidenzgrad V	Kasuistikstudien; nichtkontrollierte Studien und Expertenmeinungen

^a Männer: 50+0,91 (Körpergröße in cm –152,4); Frauen: 45,5+0,91(Körpergröße in cm –152,4)

Bei der Wahl des richtigen Präparates zur kalkulierten und gezielten antiinfektiösen Therapie sind die Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft sehr hilfreich (Bodmann u. Vogel 2001), wobei die zunehmende Resistenzentwicklung ein ernsthaftes Problem darstellt.

Zielorientierte frühzeitige Herz-Kreislauf-Therapie

Mit einer innerhalb der ersten 6 h auf der Notaufnahme begonnenen, an hämodynamischen Zielkriterien orientierten Volumen- und Katecholamintherapie (■ Abb. 6.25) lässt sich bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock die 28-Tage-Sterblichkeit im Vergleich zur »konventionellen Intensivtherapie« von 49 auf 33% senken (Rivers et al. 2001). Neu an diesem im Vergleich zu früheren »Sauerstoff-zielorientierten«, bisher erfolglos gewesenen Ansätzen ist der sehr frühe Beginn der Behandlung. Dennoch darf dieses »Erfolgsrezept« nicht kritiklos von der Notaufnahme auf die Intensivstation übertragen werden: der noch nicht anbehandelte »Notfallsepsispatient« unterscheidet sich hämodynamisch beträchtlich von dem klassischen »Intensivstationsepsispatienten« (Dan-

nino et al. 2002; Müller-Werdan u. Werdan 2005). Einen die Früh- und die stabile Sepsisphase integrierenden Vorschlag zur Herz-Kreislauf-Therapie gibt ■ Abb. 6.26.

Flüssigkeitstherapie

➤ Sepsispatienten sind durch ein absolutes und ein relatives intravasales Volumendefizit charakterisiert. Die sofortige und adäquate Flüssigkeitstherapie ist der entscheidende erste Schritt zur Behandlung des septischen Schocks (■ Tabelle 6.20; Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Erythrozytentransfusion

Bei einem Hämatokrit <30% und gleichzeitig einer auf <70% erniedrigten zentralvenösen Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$) wird die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zur Anhebung des Hämatokrits auf $\geq 30\%$ empfohlen (■ Abb. 6.25), zumindest in der Frühphase der Sepsis innerhalb der ersten 6 h auf der Notaufnahme (Rivers et al. 2001). Ansonsten gilt die Empfehlung, Erythrozytenkonzentrate bei einem Hämoglobinwert <7,0 g/dl zu geben und das Hb auf einen Wert von 7,0–9,0 g/dl anzuheben. Erythroetin wird nicht zur Behandlung der Anämie im Rahmen einer schweren Sepsis empfohlen (■ Tabelle 6.20; Dellinger et al. 2004).

Therapie mit vasoaktiven Pharmaka

Zur Therapie mit vasoaktiven Pharmaka ► Abschn. 6.4.7. Grundsätzlich ist zu sagen:

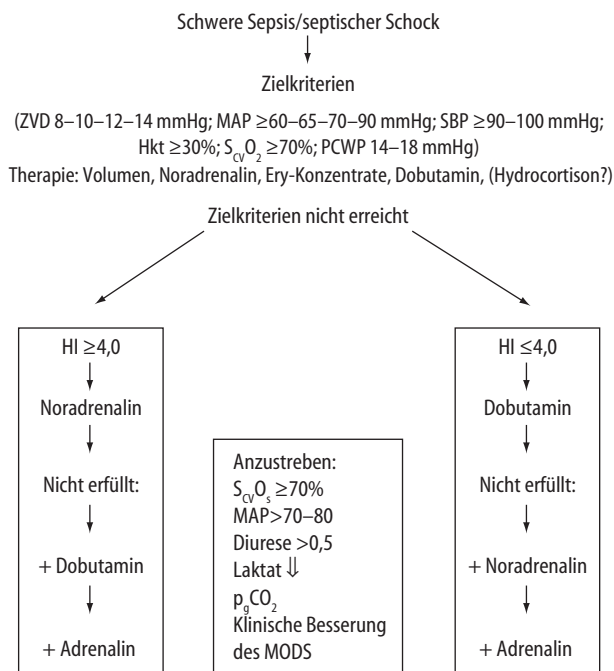
- Die Behandlung mit vasoaktiven Pharmaka sollte denjenigen Patienten vorbehalten werden, bei denen mit alleiniger Volumensubstitution kein ausreichender Perfusionsdruck erzielt werden kann, um eine adäquate Nieren-, Herz- und Hirndurchblutung zu gewährleisten.
- Bei den Sympathomimetika sind inotrop wirksame den reinen Vasopressoren vorzuziehen; Adrenalin ist dabei kein bevorzugtes Pharmakon.
- Phosphodiesterasehemmer werden nicht als Pharmaka der 1. Wahl zur Behandlung der hämodynamischen Instabilität empfohlen.

Konzept: Die ersten 6 Stunden sind die wichtigsten!
 Ziele: ZVD 8–12 mmHg, $65 \leq MAP$ (mmHg) ≤ 90 , $S_{cv}O_2 \leq 70\%$

Zentraler Venenkatheter: kontinuierliche Messung von $S_{cv}O_2$

	Herz-Kreislauf-Korridore
500 ml Kristalloidbolus alle 30 min	⇒ ZVD 8–12 mmHg
Vasopressoren/Vasodilatoren	⇒ MAP 65–90 mmHg
$S_{cv}O_2 < 70\%$ und Hämatokrit <30%	⇒ Erythrozytenkonzentrate
⇒ Erythrozytenkonzentrate	⇒ Hämatokrit $\geq 30\%$
$S_{cv}O_2 < 70\%$ und Hämatokrit >30%	⇒ Dobutamin 2,5 μ g/kgKG/min
⇒ Dobutamin 2,5 μ g/kgKG/min	⇒ $S_{cv}O_2 \geq 70\%$
(↑ alle 30 min 2,5, max. 20 μ g/kgKG/min, f 120/min)	

■ **Abb. 6.25.** Zielorientierte Herz-Kreislauf-Therapie der schweren Sepsis und septischem Schock in der Notaufnahme innerhalb der ersten 6 h. ZVD zentraler Venendruck; MAP mittlerer arterieller Blutdruck; $S_{cv}O_2$ zentralvenöse Sauerstoffsättigung. (Nach Rivers et al. 2001)



■ **Abb. 6.26.** Herz-Kreislauf-Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks in den ersten Stunden auf der Notaufnahme und in der nachfolgenden Behandlungsphase auf der Intensivstation. ZVD zentraler Venendruck; MAP mittlerer arterieller Blutdruck; $S_{\text{c}v}\text{O}_2$ zentralvenöse Sauerstoff-Sättigung; $p_a\text{CO}_2$ Magenmukosatonometrie: gastraler $p\text{CO}_2$ -Wert; SBP systolischer Blutdruck; PCWP Pulmonalkapillardruck. Weitere Erläuterungen s. Text. (Nach Müller-Werdan et al. 2003; Müller-Werdan u. Werdan 2004)

- Es gibt keine überzeugenden Befunde, um den Routineeinsatz von niedrigdosiertem Dopamin (Nierendosis) zu empfehlen.

Die Schocksymptomatik in der Sepsis kann 2 Ursachen haben:

- die septische Vasculopathie führt zum Blutdruckabfall infolge Vasodilatation,
- die septische Kardiomyopathie bewirkt einen Blutflussabfall infolge verminderter Herzauswurfleistung.

Beides muss durch Volumensubstitution und Katecholamine bestmöglichst ausgeglichen werden.

- Für die Differenzialtherapie mit Katecholaminen ist es hilfreich, sich das quantitative Ausmaß der Vasodilatation (Nachlastsenkung) anhand des erniedrigten systemischen Gefäßwiderstandes (SVR; ■ Abb. 6.23) und das Ausmaß der Myokarddepression anhand des nachlastbezogenen Herzzeitvolumens vor Augen zu führen.

Dominiert die Vasodilatation (niedriger Blutdruck; SVR stark erniedrigt) bei relativ wenig eingeschränkter Pumpfunktion (Herzindex $>$ 4,0 l/min/m²), so ist ein primär vasopressorisches Katecholamin wie Noradrenalin angezeigt. Steht die Myokarddepression im Vordergrund (niedriger Herzindex $<$ 4,0 l/min/m², SVR gleich oder erniedrigt), so empfiehlt sich primär der Einsatz des inotropen Dobutamins (Burchardi et al. 2000; Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Berücksichtigt man weiterhin die Auswirkungen der Katecholaminbehandlung auf die Leber-Splanchnikus-Perfusion, den Magenmukosa-pH und den Laktatspiegel, so schneiden Dobutamin und Noradrenalin hinsichtlich unerwünschter Wirkungen günstiger als Dopamin und wesentlich günstiger als Adrenalin ab (Burchardi et al. 2000; Müller-Werdan u. Werdan 2005), so dass auch aus diesen Gründen der Einsatz von Noradrenalin und Dobutamin empfohlen werden kann.

Phosphodiesterasehemmstoffe und Dopexamin sind im septischen Schock eher Pharmaka der 2. Wahl. Digitalis ist bei tachykardem Vorhofflimmern und bei Vorhofflattern indiziert, bei Sinusrhythmus ist seine Bedeutung als positiv-inotrope Substanz eher gering einzustufen.

Selten kommen Vasopressin sowie – noch wesentlich seltener – Angiotensin, Vasodilatoren, N-Acetylcystein, Glukagon und Kalzium als positiv-inotrope und direkt sowie indirekt vasoaktiv wirkende Pharmaka bei Patienten mit septischem Schock zum Einsatz (Burchardi et al. 2000; Dellinger 2003; Dellinger et al. 2004; Müller-Werdan u. Werdan 2005). Eine Prognosebesserung ist nicht belegt.

Ernährung und Stoffwechsel

Zu Ernährung und Stoffwechsel ■ Tabelle 6.20 und ► Abschn. 6.5.5.

Hydrocortisonstressdosen

Die Gabe von Hydrocortison hat Eingang in die offiziellen Therapieempfehlungen gefunden (■ Tabelle 6.20).

Hydrocortison bessert den vaskulär bedingten Schock, mit einem Anstieg des erniedrigten systemischen Gefäßwiderstandes und einer Verkürzung der Behandlungsdauer mit vasopressorischen Katecholaminen; die Myokarddepression der septischen Kardiomyopathie lässt sich durch Hydrocortison allerdings nicht bessern: der erniedrigte linksventrikuläre Schlagarbeitsindex steigt nicht an (Briegel et al. 1999).

Die Hinweise auf eine letalitätssenkende Wirkung (Annan et al. 2002) werden z. Z. in der Corticus-Studie überprüft (► Abschn. 6.5.11).

Aktiviertes Protein C

Auch die Gabe von aktiviertem Protein C (Drotrecogin alfa aktiviert; Xigris) ist Bestandteil der offiziellen Therapieempfehlung bei schwerer Sepsis in der Frühphase (■ Tabelle 6.20; ► Abschn. 6.5.6).

Therapien zur Modifikation exzessiver Mediatorbildung

Wie in einer Cochrane-Analyse beschrieben haben i.v.-Immunglobuline – das ivIgGMA-Präparat Pentaglobin – je 0,25 g/kgKG an 3 aufeinanderfolgenden Tagen – mehr noch als ivIgG-Präparate eine Letalitätssenkung in mehreren kleinen Studien gezeigt (septischer Schock mit Endotoxämie, abdominale Sepsis; zitiert in Werdan 2001b; Werdan et al. 2005); die Datenlage reichte der Survival Sepsis Campaign jedoch nicht aus, um die Gabe von ivIgGMA in ihre Therapieempfehlungen aufzunehmen (Dellinger et al. 2004).

Derzeit nicht zu empfehlen ist der Einsatz von Antiendotoxintherapien, von Steroiden in hoher Dosierung und Prostaglandin E, von Anti-TNF- α -Antikörpern, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten, PAF-Antagonisten, N-Acetylcystein und Antioxidanzien.

6.6.3 Hypovolämischer Schock

Klinik

- Blasse, schweißige Haut, Tachykardie und Tachypnoe, Oligo/Anurie und Vigilanzstörung gehören zu den typischen Zeichen eines hypovolämischen Schocks (Groeneveld 2001).

Die peripheren Venen sind kollabiert und der Jugularvenendruck ist niedrig, es sei denn, der hypovolämische Schock ist assoziiert mit einer Einflusstauung, z. B. durch ein myokardiales Pumpversagen, eine Perikardtamponade oder einen Pneumothorax. Die Akren sind kühl, und v. a. bei älteren Patienten kann es zu einem Absinken der Körpertemperatur kommen. Die kapilläre Füllung ist vermindert.

Weitere klinische Zeichen des hypovolämischen Schocks sind periphere Zyanose, verminderter Hautturgor und trockene Schleimhäute. Die Patienten klagen über Durst, Schwitzen und Kurzatmigkeit, sie sind ängstlich. Im schweren Schock werden die Patienten zunehmend apathisch oder verwirrt. Der Blutdruck kann nichtinvasiv nicht mehr messbar sein, oder es kann ein großer Gradient zwischen blutig und unblutig gemessenem Blutdruck nachweisbar sein. Die Hypotension kann im Sitzen oder orthostatisch verstärkt sein. Die atemabhängigen Schwankungen des systolischen arteriellen Blutdrucks sind intensiviert. Die typischerweise zu beobachtende Tachykardie kann durch die vorausgegangene Einnahme von β -Rezeptorenblockern ausbleiben. Gelegentlich kommt es zu einer Bradykardie.

Der zur Abschätzung des Volumen-/Blutverlustes berechenbare Schockindex – Quotient aus Puls und systolischem Blutdruck; normal 0,5 (Blutverlust <10%); drohender Schock 1 (Blutverlust <20–30%); manifester Schock 1,5 (Blutverlust >30–50%) – ist keine große Hilfe und kann zu Fehleinschätzungen führen (große Variabilität; Interferenz mit Vormedikation (β -Blocker) und Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie).

Diagnostik

- Sind Trauma und äußerliche Blutung die Ursache des Schocks, so haben die Kontrolle des Blutverlustes, die Bereitstellung von gekreuzten Blutkonserven und die Infusion von Flüssigkeit und Blutprodukten eine höhere Priorität als weitergehende diagnostische Maßnahmen (Groeneveld 2001).

Nach stumpfem abdominellem Trauma sollte eine diagnostische Peritoneallavage durchgeführt werden. Eine Computertomographie des Abdomens gehört zur weiterführenden Diagnostik; diese ist zwar zeitaufwendiger und weniger sensitiv als die Peritoneallavage und nur bei relativ stabilen Patienten durchführbar, sie ist aber diagnostisch spezifischer.

Ein rupturiertes Bauchaortenaneurysma kann sonographisch oder, falls der Zustand des Patienten es erlaubt, angiographisch erfasst werden. Ein stumpfes Thoraxtrauma kann kompliziert sein durch eine Aortenruptur, einen Spannungspneumothorax, Hämatothorax, Hämoperikard oder eine Tamponade. Eine Thoraxröntgenaufnahme kann hier diagnostisch weiterführen. Bei gastrointestinalen Blutungen sollten weiterführende endoskopisch-diagnostische Maßnahmen auch erst nach der initialen Flüssigkeitstherapie erfolgen. Eine Magensonde sollte gelegt werden, um die Aspiration von Mageninhalt bei Erbrechen zu verhindern und um eine Magenblutung erkennen zu können.

Laboruntersuchungen umfassen neben der Blutgruppenanalyse und Bereitstellung gekreuzter Blutkonserven die Bestimmung des Blutbildes, der Elektrolyte, der Laktatkonzentration, des Serumkreatinins, der Blutgase einschließlich des pH-Werts und der Glukose. Unmittelbar nach einer Blutung können der Hämoglobingehalt und Hämatokrit des Blutes noch normal sein. Ein akuter hypovolämischer Schock kann mit einer leichten Leukopenie und anschließenden Leukozytose einhergehen.

Die Überwachung der Patienten erfordert neben einer Kontrolle des arteriellen Blutdrucks und der Urinausscheidung ggf. die Messung des zentralen Venendrucks und ein hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter zur Überwachung der Flüssigkeitstherapie. Die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks ist besonders wichtig bei Funktions- und Compliance-Störungen des linken Ventrikels, etwa bei einer vorbestehenden Herzerkrankung. Umgekehrt kann bei schwerer pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz der Druck im linken Herzen anhand des zentralen Venendrucks unterschätzt werden. Durch Kontrolle der kardialen Füllungsdrücke kann die Entstehung eines Lungenödems bei der Flüssigkeitssubstitution vermieden werden.

Therapie

Therapieziel ist neben der Substitution des verlorengegangenen Volumens die Optimierung der O_2 -Zufuhr an die peripheren Gewebe (Christ u. Lackner 2004; Groeneveld 2001).

Der Therapieplan beim hypovolämischen Schock erfolgt nach den aufgeführten Gesichtspunkten:

- Lagerung und Schmerzstillung,
- Volumenersatz,
- Kausaltherapie,
- zusätzliche (fakultative) Maßnahmen,
- Prophylaxe.

- Aufgrund der Mikrozirkulationsstörung und der sekundären Volumenverluste sind oft weit höhere Volumina erforderlich, um die Makro- und Mikroperfusion sicherzustellen, als aufgrund des initialen Volumenverlustes bzw. Schockereignisses zu erwarten wäre.

Seit Jahrzehnten ist Gegenstand der Diskussion, ob die Volumenersatztherapie mit kristalloiden oder kolloiden Lösungen erfolgen soll (► Abschn. 6.4.6). In der Regel werden bei der Behandlung des hypovolämischen Schocks Kolloide und Kristalloide in einem fixen Verhältnis (z. B. 1 Teil Kolloid: 2, evtl. 3 Teile Kristalloid) verabreicht. Hyperton-onkotische Lösungen zeigen beim hypovolämischen Schock keine medizinischen Vorteile (Meier-Hellman u. Burgard 2004).

Vasoaktive Pharmaka werden im hypovolämischen Schock dann eingesetzt, wenn die Therapieziele mit adäquater Volumensubstitution nicht zu erreichen waren, oder als überbrückende Maßnahme bis zur Einleitung der Volumentherapie. In Abhängigkeit vom klinischen Bild sind begleitende Therapie-maßnahmen wie Sedierung, Analgesie und frühzeitige Beatmung anzustreben.

Zur Beherrschung schwerster hypovolämischer Schockzustände kann der Einsatz von Antischockhosen (MAST, »medical/military anti-shock trousers«) hilfreich sein. Dabei werden durch getrennte pneumatische Kammern Unterschenkel, Oberschenkel und Abdomen mit zentripetal abfallenden Drücken komprimiert.

6.6.4 Traumatischer Schock

Inzidenz

Nach wie vor ist Trauma die häufigste Todesursache bei Personen im Alter von 2–40 Jahren. Verkehrsunfälle sind die häufigste Ursache des stumpfen Traumas.

Statistisch sind in der Frühphase nach einem Trauma Verbluten oder schwere Schädelverletzungen die häufigsten Todesursachen; einige Tage nach dem Ereignis kommt es zu einer Häufung von Todesfällen durch schwere Schädel-Hirn-Traumen; im Abstand von mehreren Wochen zum Trauma sind Sepsis und Multiorganversagen die häufigsten Todesursachen.

Pathogenese

Die traumatische Verletzung ist ein komplexes, multifaktorielles Geschehen, das ein weites Spektrum an verschiedenen autonomen endokrinen und zellulären Reaktionen auslöst. Schmerz, Angst, Blutverlust, Gewebeerletzung, Hypoxie und bakterielle Kontamination wirken als neuroendokrine Stimuli; zusätzliche Einflussfaktoren sind der individuelle Bewusstseinszustand und die Gabe von Medikamenten, v. a. Anästhetika. Meist handelt es sich beim traumatischen Schock jedoch um die pathogenetische Konstellation eines hypovolämischen Schocks, der durch wiederholte Blutverluste aggraviert verlaufen kann (Shapiro 2001).

Klinik

Beim hämorrhagischen Schock finden sich die klinischen Zeichen der Hypovolämie (► Abschn. 6.6.3) und das Bild der äußeren oder inneren Blutung oder andere Zeichen der Gewalteinwirkung (Shapiro 2001). Der traumatische Schock ist nicht immer ein Blutungsschock. Viele weitere Ursachen sind zu nennen und bestimmen das klinische Bild, z. B. spinaler Schock (Hund u. Abel 2002), Hirnödem, kardiale Kontusion, Herztamponade, Spannungspneumothorax, Hypothermie, Flüssigkeitsverluste durch Verbrennungen und Crush-Verletzungen mit einer massiven Freisetzung von Myoglobin.

Diagnostik

Bei allen Patienten, die ein Trauma erlitten haben, ist nach Zeichen des Schocks zu fahnden. Der genaue Unfallhergang ist ebenso zu erfragen wie eventuelle internistische Vorerkrankungen. Gerade bei älteren Patienten können auch scheinbar geringfügige Gewalteinwirkungen zu schweren Verletzungen führen, etwa aufgrund einer Osteoporose.

- Der vollständig entkleidete Traumapatient sollte nach Überprüfung der Vitalfunktionen mit größter Sorgfalt körperlich untersucht werden.

Zur weiterführenden Diagnostik ► Abschn. 6.3.3. Da das Ausmaß der Verletzungen oftmals nicht anatomisch genau feststellbar ist, kommen zur Objektivierung des Schweregrades des Traumas Score-Systeme zur Anwendung, häufig wird der »Revised Trauma Score« genutzt.

Therapie

Parallel zur Überprüfung der Vitalfunktionen (Atemwege, Atmung, Herz-Kreislauf-Funktion) sollte sofort eine rasche Volumensubstitution erfolgen. Bleibt der Patient trotz Volumengabe hypotensiv, so können zusätzlich Erythrozytenkonzent-

rate transfundiert werden. Die zentrale Frage bei der weiteren Behandlung des Traumapatienten ist, ob eine sofortige operative Therapie erforderlich ist.

Ein fehlendes Ansprechen der Schocksymptomatik auf die Flüssigkeitsverabreichung ist verdächtig auf eine andauernde Blutung. Aktive externe Blutungen können oft schon durch direkten Druck unterbrochen werden. Sind äußere Blutungen kontrolliert, so muss nach versteckten Blutungsursachen gefahndet und diese ggf. operativ angegangen werden.

! Cave

Gerade in Notaufnahmen muss darauf geachtet werden, dass die Patienten im traumatischen Schock nicht außerdem noch in eine Hypothermie geraten, die den Patienten zusätzlich gefährdet und die Gerinnung beeinträchtigen kann.

Eine massive Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann zu einer schweren Koagulopathie führen durch den prozentual zu geringen Anteil an Gerinnungsfaktoren im Vergleich zu den Blutzellen, durch Hypothermie und durch die sekundäre Gerinnungsstörung im Schock. Die Koagulopathie wird durch Gabe von FFP (»fresh frozen plasma«) und Thrombozytenkonzentraten behandelt.

6.6.5 Anaphylaktischer Schock

Klinik

Eine klinische Unterscheidung zwischen anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktion gelingt nicht. Das klinische Erscheinungsbild (Haupt 2001; Müller-Werdan u. Werdan 2000; Walther u. Böttiger 2004) variiert interindividuell stark, auch in Abhängigkeit vom Antigeneintrittsort, der Absorptionsrate und dem Ausmaß der Sensibilisierung. Initial können daher gastrointestinale Symptome, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, kolikartige Beschwerden, unwillkürlicher Abgang von Stuhl und Harn, selten Darmblutungen, Hauterscheinungen oder Beschwerden von Seiten des Respirationstraktes im Vordergrund stehen. Das zeitliche Intervall bis zum Auftreten von Beschwerden kann Minuten bis mehrere Stunden betragen; ganz überwiegend treten die Symptome innerhalb der ersten Stunde nach Antigenexposition auf.

Die sich meist rapide entwickelnde systemische Reaktion geht sehr oft (mehr als 90%) einher mit Hauterscheinungen wie Pruritus, Flush, Erythem, Urtikaria und in schweren Fällen Angioödem. Häufig sind Juckreiz und Schwellungen der Nasen-, Augen- und Mundschleimhaut sowie Ödeme der Lippen, der Augenlider und der Zunge. Häufig und bedrohlich sind Atemwegsobstruktionen, extrathorakal durch Ödeme im Larynx- und Pharynxbereich, intrathorakal durch Bronchialobstruktion. Oft kommt es zum Lungenödem. In schweren Fällen einer Anaphylaxie, etwa bei intravenöser Antigenexposition, kann es ohne Hauterscheinungen und Atembeschwerden unmittelbar zum Schock kommen.

Die hämodynamischen Veränderungen des anaphylaktischen Schocks sind aus kasuistischen Beschreibungen bekannt (Hanashiro u. Weil 1967). Im Vordergrund stehen Hypovolämie aufgrund von Flüssigkeitsverschiebungen ins Interstitium bei erhöhter Gefäßpermeabilität und peripherer Vasodilatation, Tachykardie und erniedrigte kardiale Füllungsdrücke (Carlson et al. 1981; Silverman et al. 1984). Initial im Verlauf einer Anaphylaxie wurden erhöhte Herzzeitvolumi-

na beobachtet, die einerseits durch die erhöhten Katecholamin- und Histaminspiegel zustande kommen, andererseits die Folge des erniedrigten systemischen Gefäßwiderstands sein könnten (Moss et al. 1981; Hamberger et al. 1980). Im weiteren Verlauf sinkt das Herzzeitvolumen ab bei einem erniedrigten venösen Rückstrom.

Niedrige pulmonalkapilläre Verschlussdrücke, wie sie im anaphylaktischen Schock gefunden werden, sprechen gegen eine kardiale Verursachung des häufig gefundenen Lungenödems; vielmehr ist dies am ehesten die Folge der erhöhten Gefäßpermeabilität (Carlson et al. 1981). Jedoch wurden im anaphylaktischen Schock EKG-Veränderungen gefunden im Sinne von Ischämiezeichen und Arrhythmien (Booth u. Patterson 1970; Sullivan 1982; Austin et al. 1984). Auch über eine reversible Myokarddepression wurde bereits berichtet (Raper u. Fisher 1988), wenn auch ältere Studien nur eine geringe Beeinträchtigung der Herzfunktion fanden.

Therapie

Für die Notfalltherapie (Haupt 2001; Müller-Werdan u. Werdan 2000; Walther u. Böttiger 2004) spielt die Unterscheidung zwischen anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktion keine Rolle. Im Folgenden ist daher nur von der Anaphylaxie als Überbegriff die Rede.

Bei Verdacht auf eine Anaphylaxie ist sofortiges Handeln erforderlich (■ Tabelle 6.21), so dass eine rasche Evaluation der Situation unter Berücksichtigung möglicher Differenzialdiagnosen erfolgen muss (Haupt 2001). Schwere anaphylaktische Reaktionen können auch unter adäquater Therapie progredient verlaufen, oder es kann nach einer vorübergehenden Besserung zu einem erneuten Einbruch der Symptomatik kommen. Daher ist oftmals eine intensivmedizinische Überwachung dieser Patienten angezeigt.

Grundpfeiler der Sofortbehandlung bei Hypotension und Hypoxie sind: Ausschalten des mutmaßlichen Auslösers, Offenhalten der Atemwege, 100%ige O₂-Zufuhr, intravaskuläre Volumenexpansion und Katecholamine. Differenzierte Empfehlungen zur schweregradabhängigen (Stadium 0–IV) Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen unter Berücksichtigung der führenden klinischen Symptomatik (kutan, pulmonal oder kardiovaskulär) wurden in einer interdisziplinären Konsensuskonferenz erarbeitet (Ahnefeld et al. 1994). Hinsichtlich der Differenzialtherapie mit Volumenersatz, Katecholaminen, Histaminantagonisten, Glukokortikoiden und Theophyllin wird auf die detaillierte Abhandlung der Konsensuskonferenz verwiesen.

Allgemeine Therapiemaßnahmen und -prinzipien

Entfernung des auslösenden Agens. Das auslösende Agens muss an der Eintrittspforte entfernt (z. B. Insektenstachel) oder die weitere systemische Absorption vermindert (z. B. Anlegen eines Tourniquets bei Eintrittspforte an einer Extremität) bzw. die Antigenzufuhr gestoppt werden. In bestimmten Situationen (z. B. Insektenstich) kann die subkutane Injektion von Adrenalin (0,1–0,2 mg) – möglichst in Nähe der Einstichstelle – sinnvoll sein.

Freie Atemwege. Freie Atemwege müssen sichergestellt sein – schon ab Stadium I (leichte Allgemeinreaktion) O₂-Zufuhr über eine Maske, bei bedrohlicher Hypotension und/oder Dyspnoe endotracheale Intubation und 100%ige O₂-Beat-

mung. Ein Larynxödem kann die Intubation erschweren oder sogar unmöglich machen: in solchen Fällen kann die Koniotomie lebensrettend sein.

Entwickelt sich eine Obstruktion der oberen Atemwege, so wird eine Intubation des Patienten erforderlich, die dann meist schwierig ist. Eine kontrollierte mechanische Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck wird häufig notwendig, wenn sich Hypoxie und Lungenödem entwickelt haben.

Lagerung. Die Flachlagerung des Patienten, möglichst Trendelenburg-Lagerung (Ausnahme: Lungenödem) wird empfohlen.

Volumen. Schon ab Stadium I (leichte Allgemeinreaktion) sollte über einen zuverlässigen, möglichst großlumigen venösen Zugang, möglichst rasch Volumen (Elektrolyt- und kolloidale Lösungen) substituiert werden. Die kausale Therapie der relativen Hypovolämie ist die adäquate Volumensubstitution. Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern nicht selten die Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen innerhalb kurzer Zeit (2–3 l in 20–30 min). Dies ist nur über einen großlumigen Zugang möglich.

Auch nach primärer Kreislaufstabilisierung können im Verlauf der nächsten Stunden Infusionen von mehreren Litern erforderlich werden. Gelingt die Zufuhr ausreichender Volumina in kürzester Zeit, sind häufig keine weiteren therapeutischen Maßnahmen erforderlich. Dies gilt offenbar v. a. für anaphylaktoide Reaktionen in der perioperativen Phase, die sich primär oder ausschließlich am kardiovaskulären System manifestieren.

Bei kardial grenzwertig kompensierten Patienten sollte die Zufuhr großer Volumina unter erhöhter Vorsicht erfolgen, um eine akute kardiale Dekompensation zu vermeiden.

Im **Stadium III** (bedrohliche Allgemeinreaktion: anaphylaktischer Schock) ist die alleinige Gabe von Elektrolytlösungen unzureichend. Höhermolekulare Lösungen sind zu bevorzugen. Albumin bietet dabei gegenüber den künstlichen Plasmaersatzmitteln keine Vorteile. Hydroxyäthylstärke (HES 200.000) kann als Volumenmittel der Wahl zur Soforttherapie anaphylaktoider Reaktionen angesehen werden. Begrenzt wird der Einsatz durch die maximal zu verabreichende Menge von etwa 20–30 ml/kgKG/Tag (ca. 1,5 l beim Erwachsenen). Eine darüber hinaus erforderliche Volumenzufuhr sollte bevorzugt mit Elektrolytlösungen erfolgen.

Adrenalin. Die pharmakologische Behandlung der Anaphylaxie beruht in erster Linie auf dem Einsatz von Adrenalin, womit sowohl die Hypotension als auch die Bronchokonstriktion wirksam bekämpft werden kann. Adrenalin kann intravenös, intramuskulär (sofortige Selbsttherapie von Patienten mit bekannter Allergie nach Allergenexposition im Stadium II – ausgeprägte Allgemeinreaktion – mit kommerziell erhältlichen Fertigspritzen, Fastjekt), sublingual, endotracheal oder als Dosieraerosol verabreicht werden.

Eine eindeutige Indikation zur parenteralen Verabreichung von Adrenalin besteht im Stadium III (bedrohliche Allgemeinreaktion: Schock), jedoch kann der Einsatz bei zunehmender Hypotension trotz adäquater Volumengabe schon im späten Stadium II erwogen werden. Die intravenöse Verabrei-

■ **Tabelle 6.21.** Differenzialtherapie anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen. (Mod. nach Ahnefeld et al. 1994; Müller-Werdan u. Werdan 2000)

Stadium	Kutane Reaktionen		Pulmonale Reaktionen	Kardiovaskuläre Reaktionen	Progredienz/ unzureichender Therapieerfolg	Progredienz erwartet
	Perioperativ	Sonstige Situationen				
0	Keine Therapie	Keine Therapie				
I	Keine Therapie (50–125 mg Prednisolon-äquivalente i.v.) ^b	H ₁ (+H ₂)-Antagonist ^a	Möglichst i.v.-Zugang, Sauerstoff	Möglichst i.v.-Zugang, Sauerstoff		Kortikosteroide i.v. (H ₁ - +H ₂ -Antagonist)
II	Evtl. H ₁ (+H ₂)-Antagonist ^a (250–500 mg Prednisolon-äquivalente i.v.) ^b	H ₁ (+H ₂)-Antagonist ^a (250–500 mg Prednisolon-äquivalente i.v.) ^b	Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1) β ₂ -Mimetika-/Adrenalin-inhalation ^c 2) 250–500 mg Prednisolon-äquivalente i.v.	Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1) Ringer-Laktat (500 ml) 2) Kolloide	Bei zunehmender Kreislaufsymptomatik trotz Volumengabe: H ₁ - +H ₂ -Antagonist ^a Bei zunehmender Kreislaufsymptomatik trotz Volumengabe und H ₁ - und + H ₂ -Antagonisten: Adrenalin i.v.: 1 mg/10 ml:0,1 mg/min (oder Adrenalin i.m., s. Text)	Kortikosteroide i.v. (H ₁ - +H ₂ -Antagonist)
III			Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1) β ₂ -Mimetika-/Adrenalin-Inhalation ^c 2) 1000 mg Prednisolon-äquivalente i.v. 3) 5 mg/Theophyllin i.v. kgKG (weiter: 10 mg/kgKG/24 h, Cave: Tachykardie)	Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1) Kolloide (z. B. HES 200.000: 1–2 l) 2) Ringer-Laktat (u. U. >2 l) Katecholamine: Adrenalin i.v. (1 mg/10 ml: 0,1 mg/min)	Bei unzureichendem Therapieerfolg nach Volumengabe und Adrenalin: Nach etwa 1 mg Adrenalin: 1) Noradrenalin (1 mg/10 ml:0,05–0,1 mg/min) 2) H ₁ - + H ₂ -Antagonisten: Dimetindenmaleat 8 mg oder Clemastin 4 mg (H ₁ -Blocker) a) Cimetidin 400 mg oder b) Ranitidin 100 mg (H ₂ -Blocker)	
IV				Reanimation: Allgemeine Maßnahmen Adrenalin (+Dopamin, Noradrenalin) Volumen		

^a H₁-Antagonisten: Dimetindenmaleat 8 mg oder Clemastin 4 mg; H₂-Antagonisten: 1. Cimetidin 400 mg, 2. Ranitidin 100 mg

^b Bei Patienten mit bekannter Allergiedisposition (z. B. Hyposensibilisierung, Allergietestung)

^c Bis zum Auftreten von Tremor oder/und Tachykardie

chung darf nur fraktioniert in kleinen Dosen (ca. 0,1 mg/min) sehr langsam unter Puls- und Blutdruckkontrolle appliziert werden (**Cave:** kardiale Nebenwirkungen).

Um eine ausreichend genaue Dosierung zu erreichen, wird hierbei 1 mg (1 ml) Adrenalin in einer 10-ml-Spritze mit 9 ml NaCl 0,9% aufgezogen. Eine Maximaldosis von 1 mg Adrenalin (MED nach DAB) sollte in der Regel nicht überschritten werden.

Steht kein intravenöser Zugang zur Verfügung, kann Adrenalin endobronchial appliziert werden. In diesem Fall sollte Adrenalin etwa 2- bis 3-mal höher als bei intravenöser Gabe dosiert werden (ca. 0,3 mg) und mit NaCl 0,9% oder Aqua bidest. auf ein Volumen von etwa 5 ml verdünnt werden; evtl. erforderliche Wiederholungsgaben sollten möglichst intravenös erfolgen.

Die Wirkung von Adrenalin hält bei endobronchialer Gabe länger an als bei intravenöser Verabreichung. Eine pulmonale Symptomatik (Bronchospasmus) im Stadium II oder III kann durch inhalative Applikation von Adrenalin oder – bei Nichtverfügbarkeit – mit den zur Asthmatherapie verwandten β_2 -Sympathomimetika wirksam behandelt werden; die Dosierung richtet sich nach den Nebenwirkungen. Die Maximaldosis ist erreicht, wenn Tachykardie und etwas später Tremor auftreten. Die Therapie kardiovaskulärer Reaktionen mittels Adrenalininhalationen ist jedoch nicht gesichert. Man sollte jedoch an diese Möglichkeit denken, wenn keine parenteral applizierbaren Katecholamine zur Verfügung stehen.

! Cave

Besondere Aufmerksamkeit und Vorsicht erfordert der Einsatz von Adrenalin bei Patienten mit KHK oder Arrhythmien. In diesen Fällen kann Adrenalin zu einer akuten Koronarinsuffizienz bis hin zum Myokardinfarkt bzw. Kammerflimmern führen.

Andererseits muss gerade bei Patienten mit KHK der Perfusionsdruck ausreichend hoch gehalten werden. Dies gelingt im Stadium III häufig nur durch gleichzeitige Gabe von Volumen und einem Vasokonstriktor in ausreichender Dosierung.

Stationäre Aufnahme. Alle Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion müssen stationär aufgenommen und kontinuierlich überwacht werden, auch dann, wenn die Symptome rasch auf eine adäquate Therapie ansprechen, da die Symptomatik rekurren kann und sich Spätreaktionen bis 12 h nach dem initialen Ereignis manifestieren können. Das EKG und die Vitalfunktionen müssen überwacht und ein Pulsoxymeter angeschlossen werden, da es zum Auftreten von Arrhythmien, myokardialen Ischämien, respiratorischer Insuffizienz und Gewebehypoperfusion kommen kann. Stellen sich Zeichen eines Kreislaufschocks und eines beeinträchtigten Gasaustausches ein, ist ein hämodynamisches Monitoring mit intraarterieller Blutdruckmessung und Pulmonalarterienkatheter angezeigt.

Stadium IV. Die Therapie des Stadiums IV (vitales Organversagen) richtet sich nach der jeweiligen Organinsuffizienz und dem ggf. eingetretenen Herz-Kreislauf-Stillstand.

Literatur

- Abella BS, Becker LB (2002) Ischemia-reperfusion and acute apoptotic cell death. In: Vincent JL (ed) 2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 3–11
- Adams HA, Baumann G, Gänsslen A et al. und die IAG Schock (2001) Die Definitionen der Schockformen. *Intensivmed* 38:541–553
- AHA – ECC (2000) Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care – a consensus on science. *Circulation* 102(Suppl 8):I1–I384
- Ahnefeld FW, Barth J, Dick W et al. (1994) Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. *Anästhesist* 43:211–222
- Alpert JS, Becker RC (1993) Cardiogenic shock: elements of etiology, diagnosis, and therapy. *Clin Cardiol* 16(3):182–190
- American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Société de Réanimation Langue Française (1999) International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Intensive Care Med* 25:1444–1452
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. (2003) A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349:733–742
- Annane D, Cavaillon JM (2003) Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 20:197–207
- Annane D, Sébille V, Charpentier et al. (2002) Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
- Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM et al. (1998) Systematic direct angioplasty and stent-supported direct angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: In-hospital and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 31:294–300
- Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A et al. (2002) Abciximab therapy improves survival in patients with acute myocardial infarction complicated by early cardiogenic shock undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 90(4):353–357
- Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A et al. (2003) Comparison of impact of emergency percutaneous revascularization on outcome of patients >or =75 to those <75 years of age with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 91(12):1458–1461
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al. and the Consensus Committee (1998) The American-European Consensus Conference of ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1332–1347
- Asfar P, Pierrot M, Veal V et al. (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31:215–220
- Austin SM, Barooh B, Kim CS (1984) Reversible acute cardiac injury during cefoxitin-induced anaphylaxis in a patient with normal coronary arteries. *Am J Med* 77:729–732
- Bahrami S, Redl H, Schlag G (1998) Der Darm als Ursache von Sepsis und Multiorganversagen. *Wien Klin Wochenschr* 110(Suppl 1):2–10
- Ballal RS, Sanyal RS, Nanda NC, Mahan EF III (1993) Usefulness of transesophageal echocardiography in the diagnosis of ventricular septal rupture secondary to acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 71:367–370
- Barron HV, Every NR, Parsons LS et al. (2001) The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J* 141:933–939
- Baue AE, Faist E, Fry DE (2000) Multiple organ failure – pathophysiology, prevention and therapy. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Behringer W, Kittler H, Sterz F et al. (1998) Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome. *Ann Intern Med* 129:450–456. Editorial (Cummins RO, Hazinski MF) 129:501–502
- Beilman GJ, Groehler KE, Lazon V, Ortner JP (1999) Near-infrared spectroscopy measurement of regional tissue oxyhemoglobin saturation during hemorrhagic shock. *Shock* 12:196–200

Literatur

- Beishuizen A, Thijs LG (2003) Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res* 9:3–24
- Bernard SA, Buist M (2003) Induced hypothermia in critical care medicine: A review. *Crit Care Med* 31:2041–2051
- Bernard GR, Vincent JL, Laterne PF et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699–709
- Bengur AR, Meliones JN (1998) Cardiogenic shock. *New Horiz* 6(2):139–149
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557–563
- Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D (2003) Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis – Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29:834–840
- Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, Siegel RJ (2002) Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 347:1426–1432
- Blumberg N, Heal JM (1998) Blood transfusion immunomodulation – the silent epidemic. *Arch Pathol Lab Med* 122:117–119
- Bodmann KF, Vogel F (2001) Antimikrobielle Therapie der Sepsis – Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemotherapie J* 10:43–55
- Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K (1994) Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 22:640–650
- Böhm D (2002) Anwendung pharmakokinetischer Prinzipien bei kritisch Kranken. In: Böhm D, Werdan K (Hrsg) Themenheft: Rationale Arzneimitteltherapie bei kritisch Kranken. *Intensiv Notfallbehandl* 27:156–164
- Böhm D, Werdan K (2002) Editorial. Themenheft: Rationale Arzneimitteltherapie bei kritisch Kranken. *Intensiv Notfallbehandl* 27:153–155
- Böker KHW, Manns MP (1998) Akutes Leberversagen. *Internist* 39:442–452
- Boldt J (2003) Verursacht Hydroxyethylstärke (HES) ein Nierenversagen? *Intensiv News* 7:17–19
- Bond RF (1993) Peripheral macro- and microcirculation. In: Schlag G, Redl H (eds) *Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 893–907
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. (2002) Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet* 360:825–829
- Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J et al. (2002) Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol* 40:662–668
- Booth BH, Patterson R (1970) Electrocardiographic changes in human anaphylaxis. *JAMA* 211:627
- Bowers TR, O'Neill WW, Grines C et al. (1998) Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* 338:933–940
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–223
- Briegel J (2003) Septische Enzephalopathie – häufig verkannt und unterschätzt. *Anaesthesist* 52:293
- Briegel J, Forst H, Haller M et al. (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27:723–732
- Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C et al. (1999) Intra-aortic balloon counterpulsation before primary percutaneous transluminal coronary angioplasty reduces catheterization laboratory events in high-risk patients with acute myocardial infarction; *Am J Cardiol* 84:18–23
- Bruch C, Comber M, Schmermund A et al. (2003) Diagnostic usefulness and impact on management of transesophageal echocardiography in surgical intensive care units. *Am J Cardiol* 91:510–513
- Bur A, Bayegan K, Holzer M et al. (2002) Intra-aortic balloon counterpulsation in the emergency department: a 7-year review and analysis of predictors of survival. *Resuscitation* 53:259–264
- Burchardi H, Briegel J, Eckart J et al. (2000) Expertenforum: Häodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed* 41:560–631
- Califf RM, Bengtson JR (1994) Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 330:1724–1730
- Calvo FE, Figueras J, Cortadellas J, Soler JS (1997) Severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. Clinical and angiographic differences between patients with and without papillary muscle rupture. *Eur Heart J* 18:1606–1610
- Carlson RW, Schaeffer RC, Puri VK et al. (1981) Hypovolemia and permeability pulmonary edema associated with anaphylaxis. *Crit Care Med* 9:883
- Chan AW, Chew DP, Bhatt DL et al. (2002) Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 89:132–136
- Cheifetz IM, Craig DM, Kern FH et al. (1996) Nitric oxide improves transpulmonary vascular mechanics but does not change intrinsic right ventricular contractility in an acute respiratory distress syndrome model with permissive hypercapnia. *Crit Care Med* 24:1554–1561
- Choi PT-L, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ (1999) Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27:200–210
- Christ F, Lackner CK (2004) Präklinische Versorgung des Patienten im Schock. *Internist* 45:267–276
- Ciurana CLF, Hack CE (2002) Molecular Mechanisms of complement Activation during Ischemia and Reperfusion. In: Vincent JL (ed) 2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 39–49
- Claussen MS, Landercasper J, Cogbill TH (1992) Acute adrenal insufficiency presenting as shock after trauma and surgery: three cases and review of the literature. *J Trauma* 32:94–100
- Cobas Meyer M, Depka M von (2003) Neue gerinnungsphysiologische Erkenntnisse in der schweren Sepsis: Sind diese in der Diagnostik nutzbar? In: Huhle G (Hrsg) Themenheft: Sepsis und Gerinnung. *Intensiv Notfallbehandl* 28:37–43
- Cohen J (2000) The detection and interpretation of endotoxaemia (2000) *Intensive Care Med* 26:S52–S56
- Cohen M, Urban P, Christenson JT et al. (2003) Intra-aortic balloon counterpulsation in US and Non-US-Centers: Results of Benchmark-Registry; *European Heart Journal* 24:1763–1770
- Cohen TJ, Goldner BG, Maccaro PC et al. (1993) A comparison of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with standard cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrests occurring in the hospital. *N Engl J Med* 329:1918–1921
- Cole L, Bellomo R, Journois D et al. (2001) High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 27:978–986
- Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112:492–498
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2827–2835
- Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E et al. (2003a) The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 5:443–451
- Cotter G, Williams SG, Vered Z, Tan LB (2003b) Role of cardiac power in heart failure. *Current Opinion Cardiology* 18:215–222
- Cotter G, Kaluski E, Milo O et al. (2003c) LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 24:1287–1295

- Cox FF, Morshuis WJ, Plokker HWT et al. (1996) Early mortality after surgical repair of postinfarction ventricular septal rupture: importance of rupture location. *Ann Thorac Surg* 61:1752–1758
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. (2002) For the Outcome of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure – a randomized controlled trial. *JAMA* 287:1541–1547
- Cummings RG, Califf R, Jones RN et al. (1997) Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 63:1508–1509
- Czock D, Keller F (2002) SIRS und Sepsis – akutes Nierenversagen – Nierenersatzverfahren und Dosisanpassung von Medikamenten. In: Böhm D, Werdan K (Hrsg) Themenheft: Rationale Arzneimitteltherapie bei kritisch Kranken. *Intensiv Notfallbehandl* 27:172–183
- De Backer D (2003) Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 29:699–702
- De Backer D, Creteur J, Preiser JC et al. (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98–104
- Dellinger RP (2003) Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31:946–955
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. (2004) For the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–873; *Intensive Care Med* 30:536–555
- Dempfle CE (2003) Veränderungen der Hämostase in der Sepsis: Ursachen oder Folgen? In: Huhle G (Hrsg) Themenheft: Sepsis und Gerinnung. *Intensiv Notfallbehandl* 28:26–36
- De Vega JMA, Diaz J, Serrano E, Carbonelli LF (2002) Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 30:1782–1786
- DeWerra I, Jaccard C, Betz Corradin S et al. (1997) Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparison in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25:607–613
- Dhainaut JF, Dall'Ava J, Mira JP (1993) Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in sepsis and septic shock. In: Schlag G, Redl H (eds) Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 882–892
- Dieterich HJ (2001) Kristalloide versus Kolloide – A never ending story? *Anaesthesist* 50:432–435
- Donno M, Nguyen B, Rivers E (2002) Hemodynamic comparison of early and late phase severe sepsis and septic shock. *Chest* 122:55
- Dörge V, Wenzel V (2001) Ventilation zur kardiopulmonalen Reanimation. *Intensivmed* 38:576–589
- Dorian P, Cass D, Schwartz B (2002) Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 346:884–890
- Douzinas EE, Pitaridis MT, Louris G et al. (2000) Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med* 28:8–15
- Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al. (2001) The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and post-cardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 93:7–13
- Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al. (2003) Arginine Vasopressin in advanced vasodilatory shock. *Circulation* 107:2313–2319
- Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP et al. (2003) Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 24:828–837
- Eckardt KU (2003) Das Ende der Blutkonserven? *Intensiv-News* 7:24–25
- Eggers V, Schilling A, Kox WJ, Spies C (2003) Septische Enzephalopathie – Differentialdiagnose und therapeutische Einflussmöglichkeiten. *Anaesthesist* 52:294–303
- Eisenberg MS, Mengert TJ (2001) Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 344:1304–1313
- Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP (1984) Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 12:549–553
- Elsakka N, Galley HF, Webster NR (2001) Mitochondrial antioxidant activity and disease processes. In: Vincent JL (ed) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 278–283
- Emmenegger V, Frey U, Reimers A et al. (2001) Hyperferritinemia as indicator of intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematology* 68:4–10
- Engelmann L (2000a) Update-Thema: Akutes Lungenversagen – ARDS. *Intensiv Notfallbehandl* 25:87–96
- Engelmann L (2000b) Das Open-Lung-Konzept. *Internist* 41:985–994
- Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FVC (2001) Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 5:362–367
- Ferrari M, Figulla HR (2005) Mechanische Herz-Kreislaufunterstützung in der Kardiologie. *Dtsch Med Wochenschr (im Druck)*
- Ferrari M, Wittmann G, Neumann S et al. (1998) Die perkutan implantierbare Herz-Lungen-Maschine erweitert die therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten bei therapierefraktärem Kreislaufstillstand – Fallpräsentation und Übersicht. *Intensivmed* 35:56–61
- Figueroa J, Cortadellas J, Domingo E, Soler-Soler J (2001) Survival following self-limited left ventricular free wall rupture during myocardial infarction. Management differences between patients with or without pseudoaneurysm formation. *Int J Cardiol* 79:103–111. Letter to the Editor: Beranek JT (2002) Pathogenesis of postinfarction free wall rupture. 84:91–92
- Fink MP (2003) Ethyl pyruvate: a novel anti-inflammatory agent. In: Vincent JL (ed) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 604–614
- Finney SJ, Evans TW, Burke-Gaffney A (2002) Cell adhesion molecules and leucocyte trafficking in sepsis. In: Vincent JL (ed) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 23–38
- Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR et al. (2003) Hinds: persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 31:1012–1016
- Flieger RRF, Werdan K (2004) Pulmonalarterienkatheter-Monitoring bei kritisch Kranken – Eine Momentaufnahme 2004. *Intensiv-News* 8:9–13
- Follath F, Cleland JGF, Just H (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 360:196–202
- Formica M, Olivieri C, Livigni S (2003) Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 29:703–708
- Freeman BD, Parrillo JE, Natanson C (2001) Septic shock and multiple organ failure. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) Critical care medicine – principles of diagnosis and management in the adult, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 437–452
- Gawaz M, Fateh-Moghadam S, Pilz G et al. (1995) Severity of multiple organ failure (MOF) but not of sepsis correlates with irreversible platelet degranulation. *Infection* 23:16–23
- Gellerich FN, Trumbeckaite S, Hertel K et al. (1999) Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of complex I and complex II of the mitochondrial respiratory chain. *Shock* 11:336–341
- Ginz HF, Gottschall V, Schwarzkopf G, Walter K (1998) Exzessive Gewebespeicherung von Kolloiden im retikuloendothelialen System. *Anaesthesist* 47:330–334
- Giri S, Mitchell J, Azar RR et al. (2002) Results of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty plus abciximab with or without stenting for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 89:126–131

Literatur

- Godin PJ, Buchman TG (1996) Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24:1107–1116
- Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J et al. (1999) Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 340:1162–1168
- Graf J, Graf C, Janssens U (2003) Nutzen intensivmedizinischer Scoring Systeme zur Beurteilung der Ergebnisqualität, Prognoseabschätzung und Kostenanalyse internistischer Intensivpatienten. *Intensiv Notfallbehandl* 28:158–164
- Granger CB, Mahaffey K, Weaver WD et al. (2003) Pexelizumab an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 108:1184–1190
- Green R, Scott LK, Minagar A, Conrad S (2004) Sepsis associated encephalopathy (SAE): a review. *Frontiers Bioscience* 9:1637–1641
- Gregg W, Stone E, Ohman M et al. (2003) Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 41:1940–1945
- Groeneveld ABJ (2001) Hypovolemic shock. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 465–500
- Groner W, Winkelmann JW, Harris AG et al. (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nature Medicine* 5:1209–1213
- Group THaCaS (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549
- Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P et al. for the European Epinephrine Study Group (1998) A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med* 339:1595–601. 340:1763–1765 (Correspondence 1999)
- Guyton K, Bond R, Romeo C et al. (1999) Endotoxin-induced cross-tolerance to Gram-positive sepsis. *J Endotoxin Res* 5:119–126
- Hallstrom A, Cobb L, Johnson E, Copass M (2000) Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med* 342:1546–1553
- Hallström S, Koidl B, Müller U et al. (1993) Cardiodepressant factors. In: Schlag G, Redl H (eds) *Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 200–214
- Hamberger B, Fredholm BB, Farnébo LO (1980) Anaphylaxis and plasma catecholamines. *Life Sci* 26:1465–1471
- Hanashiro PK, Weil MH (1967) Anaphylactic shock in man: report of two cases with detailed hemodynamic and metabolic studies. *Arch Intern Med* 119:129–140
- Hamm CW (2004) Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung; Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung (Myokardinfarkt). *Z Kardiologie* 93:72–90
- Hasdai D, Topol EJ, Califf RM et al. (2000a) Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Lancet* 356:749–756
- Hasdai D, Califf RM, Thompson TD et al. (2000b) Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 35:136–143
- Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS et al. (2000c) Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 36:685–692
- Haupt MT (2001) Anaphylaxis and anaphylactic Shock. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 513–526
- Hausmann H, Potapov EV, Koster A et al. (2002) Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation* 106(Suppl I):I203–I206
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717–1722
- Hebert P, Wells G, Blajchman MA et al. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–417
- Heinroth KM, Kuhn C, Stache N et al. (1999) Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nicht-septischem Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom. *Intensivmed* 36:436–445
- Held AC, Cole PL, Lipton B et al. (1988) Rupture of the interventricular septum complicating acute myocardial infarction: a multicenter analysis of clinical findings and outcome. *Am Heart J* 116:1330–1336
- Hermann HB, Pieske B, Schwarzmüller E et al. (1999) Hemodynamic effects of intracoronary pyruvate in patients with congestive heart failure: An open study. *Lancet* 353:1321–1323
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al. for the Canadian Critical Care Trials Group (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683–693
- Heyland DK, Samis A (2003) Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med* 29:669–671
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. for the SHOCK Investigators (1999) Early revascularization in acute myocardial infarctions complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 341:625–634
- Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. (2000) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 36:1063–1070
- Hochman JS, Talley JD, Webb JC et al. (1997) Ventricular septal rupture causing cardiogenic shock: clinical profile, timing and outcome. *Circulation* 96:1-749
- Hoffmann B, Welte T (2002) Der akute Myokardinfarkt – ein unterschätzter und oft unerkannter Mortalitätsfaktor bei septischen Patienten? *Intensivmed* 39:677–681
- Hoffmann JN, Hartl W, Deppisch R et al. (1996) Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. *Intensive Care Med* 22:1360–1367
- Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH et al. (1999) Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* 12/3:174–180
- Hollenberg SM (2001) Cardiogenic shock. *Crit Care Clin* 17(2):391–410
- Hollenberg SM (2003) Cardiogenic shock: overview. *Intensivmed* 40:269–275
- Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE (1999) Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 131(1):47–59
- Holtz J (2000) Physiologische Wirkprinzipien. In: Burchardi H, Briegel J, Eckart J et al. (Hrsg) *Expertenforum: Hämodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin*. *Anästhesiol Intensivmed* 41:562–568
- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD et al. (1999) Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 27:1230–1251
- Hudson LD, Lee CM (2003) Neuromuscular sequelae of critical illness. *N Engl J Med* 348:745–747
- Huhle G (2003) Editorial. Themenheft: Sepsis und Gerinnung. *Intensiv Notfallbehandl* 28:1–3
- Hund E (2001) Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neuro* 248:929–934
- Hund E, Abel R (2002) Spinaler Schock. *Intensiv Notfallbehandl* 27:131–136
- Ince C (2002) The microcirculation unveiled. *Am J Resp Crit Care Med* 166:1–4
- Intravenous Immunoglobulin Study Group (1992) Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin as compared with core-lipoplysaccharide immune globulin in patients at high risk of postsurgical infection. *N Engl J Med* 327:234–240
- Jacobs AK, French JK, Col J et al. for the SHOCK Investigators (2000) Cardiogenic shock with non-ST-segment elevation myocardial in-

- farction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36:1091–1096
- Jacobs AK Leopold JA, Bates E et al. (2003) Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 41:1273–1279
- Jakob SM, Takala J (2000) Splanchnic hemodynamics in critical illness. *Current Opinion in Critical Care* 6:123–129
- Jakob SM, Tenhunen JJ, Heino A et al. (2002) Splanchnic vasoregulation during mesenteric ischemia and reperfusion in pigs. *Shock* 18:142–147
- Janssens (2001) Monitoring des herzkranken Intensivpatienten. *Intensivmed* 38:232–250
- Janssens U, Graf C, Graf J, Hanrath P (2002) Mortality Probability Model (MPM II₀₋₇₂) bei Patienten einer kardiologischen Intensivstation. *Intensivmed* 39:26–37
- Janssens U, Graf J (2004) Was ist »Schock«? *Internist* 45:258–266
- Kato S, Morimoto S-I, Hiramitsu S et al. (1999) Use of percutaneous cardiopulmonary support of patients with fulminant myocarditis and cardiogenic shock for improving prognosis. *Am J Cardiol* 83:623–625
- Kellum JA (2003) Hemoadsorption therapy for sepsis syndromes. *Crit Care Med* 31:323–324
- Kierdorf H (2001) Akutes Nierenversagen. *Intensiv- und Notfallbehandlung, Themenheft 1 und 2/2001*
- Kilger E, Weis F, Briegel J et al. (2003) Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 31:1068–1074
- Killen DA, Piehler JM, Borkon AM et al. (1997) Early repair of postinfarction ventricular septal rupture. *Ann Thorac Surg* 63:138–142
- Kivikko M, Lehtonen L, Coloucci WS et al. (2003) Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 107:81–86
- Khot UM, Novaro GM, Popovic ZB et al. (2003) Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 348:1756–1763
- Klinzing S, Simon M, Reinhart K et al. (2003) High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31:2646–2650
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829
- König G, Guggenberger M, Bommersbach B (1996) 40jähriger Patient ohne Vorerkrankung mit akuter Schocksymptomatik und schwerer Verbrauchskoagulopathie. *Internist* 37:74–77
- Konstantinides S, Hasenfuß G (2004) Akutes Cor Pulmonale bei Lungembolie – Entscheidender prognostischer Faktor und kritischer Parameter für die Auswahl der therapeutischen Strategie. *Internist* 45:1155–1162
- Kontoyannis DA et al. (1999) Mechanical ventilation in conjunction with the intra-aortic balloon pump improves the outcome of patients in profound cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 25:835–838
- Köster A, Chew DP, Kuebler W et al. (2003) Effects of tirofiban on hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Am J Cardiol* 91:346–347
- Kovack PJ, Rasak MA, Bates ER et al. (1997) Thrombolysis plus aortic counterpulsation: Improved survival in patients who present to community hospitals with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 29:1454–1458
- Kreimeier U, Prückner S (1998) Volumentherapie bei Hypovolämie und Schock. *Notfall Rettungsmed* 1:119–129
- Kress HG, Scheidewig C, Schmitt H et al. (1999) Reduced incidence of postoperative infections following intravenous application of an IgA- and IgM-enriched immunoglobulin preparation in anergic patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 27:1281–1287, 1387–1388
- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A (2002) Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion Crit Care* 8:376–388
- Kuhn C, Müller-Werdan U, Schmitt DV et al. (2000) Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988–1990. *Eur J Cardiothorac Surg* 17:30–37
- Kujath P, Bouchard R, Heinze I et al. (2003) Aktiviertes Protein C, Antithrombin, Heparin und Gewebethromboplastininhibitor: Neue Algorithmen für die Therapie der Sepsis? In: Huhle G (Hrsg) Themenheft: Sepsis und Gerinnung. *Intensiv Notfallbehandl* 28:44–54
- Kumar A, Parrillo JE (2001) Shock: classification, pathophysiology and approach to management. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical Care Medicine – Principles of diagnosis and management in the adult*. Mosby, St. Louis MO, 2nd edn., pp 371–420
- Laggner AN (2004) Der Schockpatient auf der Notaufnahme und der Intensivstation. *Internist* 45:277–283
- Lamy M, Nys M, Deby-Dupont G (2001) Reactive nitrogen and oxygen species: role and evidence of their production in humans. In: Vincent JL (ed) 2001 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 284–301
- Lefevre N, Delaunay L, Hingot JL, Bonnet F (1996) Bilateral massive adrenal haemorrhage complicating anaphylactic shock: a case report. *Intensive Care Med* 22:447–449
- Lehmann D, Radke J, Werdan K (2003) Beatmung beim Herzkranken. In: Werdan K, Trappe HJ, Zerkowski HR (Hrsg) *Das Herzbuch – Praktische Herz-Kreislauf-Medizin*. Urban & Fischer, München Jena, S. 309–326
- Lemery R, Smith HC, Fiuliani ER, Gersh BJ (1992) Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 70:147–151
- Lesage A et al. (2004) Complicated acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in series of 157 patients. *Crit Care Med* 32(1):100–105
- Levy M, Fink MP, Marshall JC et al. for the International Sepsis Definitions Conference (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Intensive Care Med* 29:530–538 and *Crit Care Med* 31:1250–1256
- Li L, Jacinto R, Yoza B, McCall CE (2003) Distinct post-receptor alterations generate gene- and signal-selective adaptation and cross-adaptation of TLR4 and TLR2 in human leukocytes. *J Endotoxin Res* 9:39
- Liaudet L, Soriano FG, Szabó C (2001) Poly(ADP-Ribose) synthetase as a novel therapeutic target for circulatory shock. In: Vincent JL (ed) 2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 78–89
- Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA et al. (2001) Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 104(2):163–167
- Lindenfeld JA (1998) Safety and effectiveness of inhaled nitric oxide and tirofiban for acute coronary syndromes – a report from the Cardiovascular and Renal Advisory Panel of the Food and Drug Administration. *Circulation* 98:1829–1830
- Lindholm MG, Aldershvile J, Sundgreen C et al. (2003) Effect of early revascularisation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A single center experience. *Eur J Heart Failure* 5:73–79
- Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al. (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30
- Loppnow H (2001) Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Internist* 42:13–27
- Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A et al. (2003) Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med* 31:34–38
- Lu PP, Shee JJ, Chen HM et al. (1999) Spinal nitric oxide participates in the control of the blood pressure during graded hemorrhage in the conscious rat. *Shock* 12:222–226
- Mailman D, Self A, Henry M (1999) Time- and surgery-dependent effects of lipopolysaccharide on gut, cardiovascular and nitric oxide functions. *Shock* 12:208–214
- Maisch B, Christ M (2004) Extrakardiale Ursachen der Rechtsherzinsuffizienz. *Internist* 45:1136–1146
- Martin J, Siegenthaler MP, Krause M et al. (2003) Mechanische Kreislaufunterstützung bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz – eine

- Standortbestimmung unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklung in Deutschland. *Zentralbl Chir* 128:796–803
- McDonough KH, Giaimo ME, Miller HI (1995) Effects of endotoxin on the guinea pig heart response to ischemia reperfusion injury. *Shock* 4:139–142
- Mehta L, Pascual MT, Soroko S (2002) Diuretics, mortality and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288:2547–2553
- Meier-Hellman A, Burgard G (2004) Neue Therapieansätze bei der prähospitalen und hospitalen Schockbehandlung – Hyperton-onkologische Lösungen und Vasopressin. *Internist* 45:305–314
- Melzer C, Gleich A von, Baumann G, Theres H (2001) Severe aortic stenosis and reduced ejection fraction: intensive care treatment. *Intensive Care Med* 27:617
- Menon V, White H, LeJemtel T et al. for the SHOCK Investigators (2000a) The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36:1071–1076
- Menon V, Webb JG, Hillis LD et al. for the SHOCK Investigators (2000b) Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36:1110–1116
- Menon V, Slater JN, White HD et al. (2000c) Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK Trial Registry. *Am J Med* 108:374–380
- Meyer J, Merx W, Dörr R et al. (1982) Successful treatment of acute myocardial infarction shock by combined percutaneous transluminal coronary recanalization and percutaneous coronary angioplasty. *Am Heart J* 103:132–134
- Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR et al. (1988) Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 318:1481–1486
- Moerer O, Rossi L de, Roissant R, Burchardi H (2005) Sepsis – Epidemiologie und ökonomische Aspekte. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg) *Intensivtherapie bei Sepsis und MODS*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Mohr E, Englisch L, Roth A et al. (1997) Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 23:1144–1149
- Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N et al. on behalf of RUSSLAN Study Investigators (2002) Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 23:1422–1432
- Moldawer LL (1999) Organ apoptosis in the septic patient: A potential therapeutic target? *Crit Care Med* 27:1381–1382
- Moscucci M, Bates ER (1995) Cardiogenic shock. *Cardiol Clin* 13:391–406
- Moss J, Fahmy NR, Sunder N, Beaven MA (1981) Hormonal and hemodynamic profile of an anaphylactic reaction in man. *Circulation* 63:210–213
- Motoyama T, Okamoto K, Kukita I et al. (2003) Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome: *Crit Care Med* 31:1048–1052
- Mullan BA, McCloskey BV (2002) Antioxidants and endothelial function. In: Vincent JL (ed) *2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 113–120
- Mueller HS, Chatterjee K, Davis KB et al. (1998) ACC expert consensus document. Present use of bedside right heart catheterisation in patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 32:840–864
- Müller-Werdan U (2003) Septischer Schock und systemisches Entzündungsreaktions-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 128:2367–2378
- Müller-Werdan U, Werdan K (2000) Anaphylaxie und Allergie – Empfehlungen für die Notfalltherapie. *Internist* 41:363–373
- Müller-Werdan U, Werdan K (1999) Septic cardiomyopathy. *Curr Opin Crit Care* 5:415–420
- Müller-Werdan U, Werdan K (2003) Endorganschäden bei Entzündung und Sepsis. *Internist* 44:864–871
- Müller-Werdan U, Werdan K (2005) Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg) *Intensivtherapie bei Sepsis und MODS*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K (1996) Cytokines and the heart – molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. Landes, Austin USA
- Müller-Werdan U, Werdan K, Schuster HP (1999) Monitoring von kritisch Kranken mit Sepsis, Multiorgandysfunktionssyndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Intensiv Notfallbeh* 24:10–24
- Müller-Werdan U, Buerke M, Werdan K (2003) Fortschritte in der Therapie der Sepsis. *Internist* 44(12):1531–1540
- Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 57:231–235
- O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359:1209–1210
- Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL et al. (2003) Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31:491–500
- Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF (2000) Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 28:3019–3024
- Parker N, Taylor RW (2001) Adrenal insufficiency in the critically ill patient. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis MO, pp 1225–1234
- Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96:576–582
- Pfisterer M (2003) Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Lancet* 362:392–394
- Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E et al. (1999) A comparison of standard cardiopulmonary resuscitation and active compression-decompression resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 341:569–575
- Priori SG, Bossaert LL, Chamberlain DA et al. (2004) ESC-ERC recommendations for the use of automated external defibrillators (AEDs) in Europe. *Eur Heart J* 25:437–445
- Prondzinsky R, Werdan K, Buerke M (2004) Kardiogener Schock: Pathomechanismen, klinischer Verlauf, therapeutische Ansätze und Perspektiven. *Internist* 45:284–295
- Prondzinsky R, Knüfer A, Loppnow H et al. (2005) Surgical trauma affects the proinflammatory status post cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* (in press)
- Pulmonary Artery Consensus Conference Participants (1997) Pulmonary artery consensus conference: Consensus statement. *Crit Care Med* 25:910–925
- Rao RH, Vagnucci AH, Amico JH (1989) Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment. *Ann Intern Med* 110:227–235
- Raper RF, Fisher MMD (1988) Profound reversible myocardial depression after anaphylaxis. *Lancet* i:386–388
- Raper R, Sibbald WJ, Driedger AA, Gerow K (1989) Relative myocardial depression in normotensive sepsis. *J Crit Care* 4:9–18
- Raper RF, Sibbald WJ (1988) The effects of coronary artery disease on cardiac function in nonhypotensive sepsis. *Chest* 94:507–511
- Rauchhaus M, Müller-Werdan U (2001) Zytokine bei Herzerkrankungen. *Internist* 42:75–84
- Read RC, Wyllie DH (2001) Toll receptors and sepsis. *Curr Opin Crit Care* 7:371–375
- Redl G, Germann P, Plattner H, Hammerle A (1993) Right ventricular function in early septic shock states. *Intensive Care Med* 19:3–7
- Redling F, Neumann I, Zerkowski H-R (1998) Herzverletzungen. *Intensiv Notfallbeh* 23:85–95

- Reinhart K, Meier-Hellmann A, Beale R et al. (2004) Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin absorber in suspected gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 32:1662–1668
- Reithmann C, Hallström S, Pilz G et al. (1993) Desensitization of rat cardiomyocyte adenylyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline-treated patients with septic shock. *Circ Shock* 41:48–59
- Riess H (1998) Hämostasestörungen im Umfeld von Sepsis und SIRS. *Internist* 39:479–484
- Rinne T, Zwissler B (2004) Intraoperatives anästhesiologisches Management bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. *Intensiv Notfallbehandl* 29:4–13
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad et al. for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377 (Editorial: Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. 345:1417–1418)
- Ruß M, Seige M, Werdan K (2005) Allgemeine Intensivtherapie. In: Paumgartner G (Hrsg) Therapie innerer Krankheiten, 11. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York (im Druck)
- Ryan TJ (1999) Early revascularization in cardiogenic shock – a positive view of a negative trial. *N Engl J Med* 341:687–688
- Sablotzki A, Dehne MG, Prondzinsky R et al. (2000) Management von Notfallsituationen im Krankenhaus. *Intensiv Notfallbehandl* 25:152–160
- SAFE Study Investigators (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256 (Editorial: Cook D (2004) Is Albumin Safe? 350:2294–2296)
- Samtleben W, Bengsch S, Boos KS et al. (1998) HELP apheresis in the treatment of sepsis. *Artif Organs* 22:43–46
- Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER et al. (2000) Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 36(Suppl A):1123–1129
- Schlag G, Redl H (eds) (1993) Pathophysiology of shock, sepsis and organ-failure. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Schmidt H, Müller-Werdan U (2003) Warum sollte der Intensivmediziner der autonomen Dysfunktion seiner Patienten Beachtung schenken? *Intensiv Notfallbehandl* 28:137–146
- Schmidt W, Nottrott M, Desel H (1998) Lebensbedrohliche akute Intoxikationen durch kardi- und vasotoxisch wirkende Medikamente und Drogen. *Intensiv Notfallbeh* 23:27–49
- Schmidt H, Werdan K, Müller-Werdan U (2001) Autonomic function in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 7:314–322
- Scholz KH, Figulla HR, Schröder T et al. (1995) Pulmonary and left ventricular decompression by artificial pulmonary valve incompetence during percutaneous cardiopulmonary bypass support in cardiac arrest. *Circulation* 91:2664–2668
- Schuster HP, Schuster FP, Ritschel P et al. (1997) The ability of the simplified acute physiology score (SAPS II) to predict outcome in coronary care patients. *Intens Care Med* 23:381–384
- Schwartz H, Müller-Werdan U, Prondzinsky R et al. (2004) Katecholamine im kardiogenen Schock: hilfreich, nutzlos oder gefährlich? *Dt Med Wochenschr* 129:1925–1930
- Seige M, Werdan K, Prondzinsky R (2001) Beatmung bei Herzkranken. *Intensivmed* 38:299–313
- Seyfarth M, Schömig A (2004) Die rechtsventrikuläre Beteiligung beim akuten Myokardinfarkt. *Internist* 45:1117–1124
- Shapiro MJ (2001) Traumatic shock: nonsurgical management. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis MO, pp 501–512
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB et al. (1996) Mortality in emergency department sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 31:670–675
- Shehata N, Kouroukis C, Kelton JG (2002) A review of randomized controlled trials using therapeutic apheresis. *Transfus Med Rev* 16:200–229
- Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U (2002) Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 39:798–803
- Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH (1993) Impaired β -adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 21:31–39
- Silverman HJ, Van Hook C, Haponik EF (1984) Hemodynamic changes in human anaphylaxis. *Am J Med* 77:341–343
- Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J et al. (1998) Practice parameter for the use of red blood cell transfusions – developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force for the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 122:130–138
- Slater J, Brown RJ, Antonelli TA et al. for the SHOCK Investigators (2000) Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36:1117–1122
- Song W, Furman BL, Parratt JR (1994) Attenuation by dexamethasone of endotoxin protection against ischaemia-induced ventricular arrhythmias. *Br J Pharmacol* 113:1083–1084
- Spies C, Haude V, Fitzner R et al. (1998) Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 113:1055–1063
- Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG et al. (1992) A controlled trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 327:1564–1569
- Stallmach A, Zeitz M (1998) Der Darm als immunologisches Organ. *Wien Klin Wochenschr* 110:72–78
- Stegmayr BG (2001) Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Therapeutic Apheresis* 5:123–127
- Stegmayr BG, Banga R, Berggren L et al. (2003) Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 31:1730–1736
- Stomel RJ, Rasak M, Bates ER (1994) Treatment strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock in a community hospital. *Chest* 105:997–1002
- Suchner U (2002) Enterale Immunonutrition: wann, für wen, welche Zukunftsperspektiven gibt es? *Aktuell Ernähr Med* 27:205–215
- Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM et al. (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321:280–287
- Sullivan TJ (1982) Cardiac disorders in penicillin-induced anaphylaxis. *JAMA* 248:2161–2162
- Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN et al. (2003) Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 168:481–486
- Szabó C, Liaudet L (2002) Myocardial ischemia-reperfusion injury: role of the peroxynitrite-poly(ADP-ribose) polymerase pathway. In: Vincent JL (ed) *2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 165–176
- Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J et al. (1999) Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 27:1262–1264
- Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine (1999) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 27:639–660
- Tcheng JE, Jackman JD, Nelson CL et al. (1992) Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med* 117:18–24

Literatur

- Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF (2002) The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur Heart Fail* 4:515–529
- Thiele H, Lauer L, Hambrecht R et al. (2001) Reversal of cardiogenic shock by percutaneous left atrial to femoral arterial bypass-systems. *Circulation* 104: 2917–2922
- Thiele H, Lauer B, Hambrecht R et al. (2003) Short- and long-term hemodynamic effects of intra-aortic balloon support in ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 92:450–454
- Thiemermann C (1995) Inhibition of nitric oxide synthase activity in circulatory shock: friend or foe? In: Fink MP, Payen D (eds) *Role of nitric oxide in sepsis and ARDS (update in intensive care and emergency medicine 24)*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 201–216
- Thiemermann C (2000a) Globale und regionale Zirkulationsstörungen bei Sepsis. In: Burchardi H, Briegel J, Eckart J et al. (Hrsg) *Expertenforum: Häodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. Anästhesiol Intensivmed* 41:585–592
- Thiemermann C (2000b) NOS-Inhibitoren. In: Burchardi H, Briegel J, Eckart J et al. (Hrsg) *Expertenforum: Häodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. Anästhesiol Intensivmed* 41:614–615
- Thompson CR, Buler CE, Sleeper LA et al. for the SHOCK Investigators (2000) Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36:1104–1109
- Tsegai E, Schütze B, Gläser F et al. (2004) Nephritis epidemica auf einer interdisziplinären Notaufnahme – Fallsammlung im Rahmen einer Endemie-Erfassung der Ostalalregion und Literaturübersicht. *Intensiv Notfallbehandl* 29:3
- Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y et al. (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29:487–493
- Tulleken JE, Fijen JW, Zijlstra JG (2001) Inhibition of 38 mitogen activated protein kinase: a novel strategy in sepsis? In: Vincent JL (ed) *2001 Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 90–99
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367 (Editorial: Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *345: 1417–1418*)
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al. (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med* 31:359–366
- Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. on behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (1996) The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction. *Intensive Care Med* 22:707–710
- Visvanathan K, Zabriskie JB (2000) The role of bacterial superantigens in sepsis and treatment implications. *Curr Opin Crit Care* 6:312–316
- Walther A, Böttiger BW (2004) Anaphylaktoide Reaktionen in der Prähospitalphase. *Internist* 45:296–304
- Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH (1990) Hemorrhage produces depression in microvascular blood flow which persists despite fluid resuscitation. *Circ Shock* 32:307–318
- Weil MH, Nakagawa Y, Tang W et al. (1999) Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 27:1225–1229
- Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR et al. (2004) A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 350:105–113
- Werdan K (2000) Septische Kardiomyopathie. In: Burchardi H, Briegel J, Eckart J et al. (Hrsg) *Expertenforum: Häodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. Anästhesiol Intensivmed* 41:594–599
- Werdan K (2001a) Mechanische und elektrische Therapie kardialer Arrhythmien. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M (Hrsg) *Intensivmedizin*. Thieme, Stuttgart New York, S. 176–188
- Werdan K (2001b) Assessment of IVIG for prophylaxis and therapy of sepsis. *Curr Opin Crit Care* 7:354–361
- Werdan K, Boekstegers P, Müller U et al. (1991) Akute septische Kardiomyopathie: Bestandteil des Multiorganversagens in der Sepsis? *Med Klin* 86:526–534
- Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg) (2005) *Intensivtherapie bei Sepsis und MODS, 4. Aufl.* Springer, Berlin Heidelberg New York
- Witthaut R, Busch C, Fraunberger P et al. (2003) 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* 29:1696–1702
- Yao Z, Auchampach JA, Pieper GM, Gross GJ (1993) Cardioprotective effects of monophosphoryl lipid A, a novel endotoxin analogue in the dog. *Cardiovasc Res* 27:832–838
- Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS et al. (1999) Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted county: a population – based study. *J Allergy Clin Immunol* 104:452–456
- Zahn R, Fraiture B, Siegler KE et al. (2003) Effectiveness of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab during percutaneous coronary interventions (PCI) in clinical practice at a single high-volume center. *Z Kardiol* 92:438–444
- Zauner C, Genod A, Kramer L et al. (2000) Metabolic encephalopathy in critically ill patients suffering from septic or nonseptic multiple organ failure. *Crit Care Med* 28:1310–1315
- Zehender M, Kasper W, Kauder E et al. (1993) Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med* 328:981–988
- Zell R, Geck P, Werdan K, Boekstegers P (1997) TNF- α and IL-1 α inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: evidence for primary impairment of mitochondrial function. *Mol Cell Biochem* 177:61–67
- Zeymer U, Tebbe U, Weber M et al. (2003) Prospective evaluation of early abciximab and primary percutaneous intervention for patients with ST elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the REO-SHOCK Trial. *J Invasive Cardiol* 15:385–389
- Zeymer U, Vogt A, Zahn R for the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (2004) Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) – Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 25:322–328
- Zonghai H, Han G, Renbao X (2002) Study on glucocorticoid receptors during intestinal ischemia shock and septic shock. *Circ Res* 23:27–36
- Zotz RJ, Dohmen G, Genth S, Erbel R, Meyer J (1993) Diagnosis of papillary muscle rupture after acute myocardial infarction by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Clin Cardiol* 16:665–670
- Zweier JL, Wang P, Samouilov A, Kuppusami P (1995) Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. *Nature Med* 1:804–809; letter to the editor: 1103