

Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS)

K. Werdan, U. Müller-Werdan

- 36.1 Hypothesen zur Entstehung des MODS 754
 - 36.1.1 Makrophagen 754
 - 36.1.2 Gestörte Mikrozirkulation 754
 - 36.1.3 Endotoxine 754
 - 36.1.4 Gestörte Organinteraktion 755
- 36.2 Schweregradeinteilung durch Scoresysteme 755
 - 36.2.1 Zielsetzungen 756
 - 36.2.2 Methodik 756
 - 36.2.3 Scorehöhe 757
 - 36.2.4 Sepsisbezogener Organversagensscore (SOFA-Score) 757
 - 36.2.5 Scoring bei Patienten auf der Coronary Care Unit und nach Herzoperationen 757
- 36.3 Organdysfunktion der Lunge 758
 - 36.3.1 Pathophysiologie 758
 - 36.3.2 Klinik 759
 - 36.3.3 Adult/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) 759
 - 36.3.4 Therapie 760
- 36.4 Organdysfunktion der Niere (akutes Nierenversagen, ANV) 760
 - 36.4.1 Klinik 761
 - 36.4.2 Diagnostik 761
 - 36.4.3 Prophylaxe und Therapie 761
 - 36.4.4 Hepatorenales Syndrom 762
- 36.5 Organdysfunktion des Gehirns 763
- 36.6 Organdysfunktion des peripheren Nervensystems und der Skelettmuskulatur 763
- 36.7 Organdysfunktion des Herzens und des Kreislaufs 763
- 36.8 Organdysfunktion des Gastrointestinaltrakts 763
 - 36.8.1 Darm 763
 - 36.8.2 Gallenblase 764
 - 36.8.3 Magen 764
 - 36.8.4 Leber 764
- 36.9 Dysfunktion des Gerinnungssystems 764
 - 36.9.1 Pathophysiologie 764
 - 36.9.2 Klinik 765
 - 36.9.3 Therapie und Prophylaxe 765
- 36.10 Dysfunktion des Stoffwechsels und künstliche Ernährung 766
- 36.11 Dysfunktion des Immunsystems 766

Unter dem Begriff Multiorgandysfunktionssyndrom („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) auftreten können. Dabei sind die Anzahl der betroffenen Organe und das Ausmaß der Funktionseinschränkung sehr variabel.

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 Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) besitzt eine hohe Letalität.

Das MODS (Tabelle 36-1) entwickelt sich häufig im Zusammenhang mit einem Schock, einer Sepsis oder eines schweren SIRS (Abb. 32-2 und 33-1); im weiteren Verlauf kann dieses Krankheitsbild dominieren. Organbeteiligung, Zahl der betroffenen Organe und Dauer des MODS können erheblich variieren und bestimmen die Prognose (Witthaut et al. 1998).

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 15 Jahren durchgeführt worden sind. Bei der ungünstigen Prognose des MODS hat sich seit 1973 mit einer berichteten Letalität von 94% bis zum heutigen Tage (1994) mit 60% zwar eine Verbesserung gezeigt (Livingston et al. 1995), die Sterblichkeit ist jedoch weiterhin sehr hoch und weitgehend unabhängig von der Art des geschädig-

Tabelle 36-1. Organ dysfunktion bei MODS. ALI „acute lung injury“; ARDS „acute respiratory distress syndrome“; SIRS „systemic inflammatory response syndrome“

Organ	Dysfunktion
Lunge	Lungenödem mit erhöhtem Kapillardruck: „kardiales Lungenödem“ Lungenödem mit erhöhter Kapillarpermeabilität: ALI, ARDS
Niere	Prärenales Nierenversagen Akute Tubulusnekrose
Gehirn	Enzephalopathie – ischämisch – septisch Rindennekrose
Peripheres Nervensystem	„Polyneuropathie des Schwerstkranken“
Skelettmuskulatur	„Myopathie des Schwerstkranken“
Herz	Myokardischämie Septische Kardiomyopathie (Abschn. 33.8 u. 37.2.2) Myokarddepression bei SIRS (Abschn. 33.8) Supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen bradykarder und tachykarder Genese
Gastrointestinaltrakt	Bakterielle/Endotoxintranslokation Ileus Submuköse Darmblutungen Erosive Gastritis Streßulkus Akalkulöse Cholezystitis Pankreatitis
Leber	Ischämische Hepatitis Intrahepatische Cholestase „Schockleber“
Pankreas	„Schockpankreatitis“ (Schölmerich 1998)
Gerinnungssystem	Disseminierte intravasale Gerinnung, Verdünnungsthorombozytopenie, Thrombozytenaktivierung
Stoffwechsel	s. Abschn. 36.10
Immunsystem	Suppression der lokalen Darmimmunbarriere Störung der zellulären Immunantwort Störung der humoralen Immunantwort (sekundäres Antikörpermangelsyndrom) Proinflammation/Immunparalyse

ten Vitalorgans. Ein Lebensalter > 65 Jahre erhöht die Letalität auf das Doppelte.

36.1

Hypothesen zur Entstehung des MODS

36.1.1

Makrophagen

Die Makrophagen-Mediator-Hypothese (Abb. 32-2, 33-1 und 33-5) postuliert eine exzessive oder prolongierte Stimulation von Makrophagen, die zu einer Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin 1, Tumornekrosefaktor α , Interleukin 6 – das auch antiinflammatorische Teilwirkungen hat – und Interleukin 8) führt. Diese Zytokine induzieren die Produktion finaler Mediatoren wie Stickoxid, Arachidonsäuremetaboliten, Bradykinin und Histamin, welche neutrophile Granulozyten und Endothelzellen aktivieren und damit die Gewebeschädigung induzieren.

36.1.2

Gestörte Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulations- und Ischämie/Reperfusionshypothese propagiert die Ischämie und/oder die Gefäßendothelschädigung als Ursache des MODS, mit inadäquater O_2 -Versorgung von Geweben und Zellen (alleinige Ischämie), mit einer Ischämie/Reperfusionsschädigung und der Generierung 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“).

36.1.3

Endotoxine

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

36.1.4 Gestörte Organinteraktion

Bei Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS findet sich eine erhebliche autonome Dysfunktion („uncoupling of biological oscillators“; Schmidt et al. 1999), welche sich z.B. als Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität messen läßt (Abb. 36-1). 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 et al. 1999). 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 Or-

ganfunktionen könnte zur ungünstigen Prognose des MODS beitragen (Godin u. Buchman 1996; Schmidt et al. 1999; Heinroth et al. 1999).

Ob es allerdings tatsächlich nur eine einheitliche Ursache eines einheitlichen MODS gibt, muß derzeit noch offen bleiben!

36.2 Schweregradeinteilung durch Scoresysteme

Die Komplexität des MODS macht es verständlicherweise schwierig, den prognosebestimmenden Schweregrad dieses Krankheitssyndroms zu beschreiben. Scoresysteme stellen eine Möglichkeit dazu dar. Zwei Versuche dieser Art sollen hier vorgestellt werden:

- der Schweregrad-der-Erkrankung-Score APACHE II („Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“-Score) und
- der sepsisbezogene Organversagensscore (SOFA-Score).

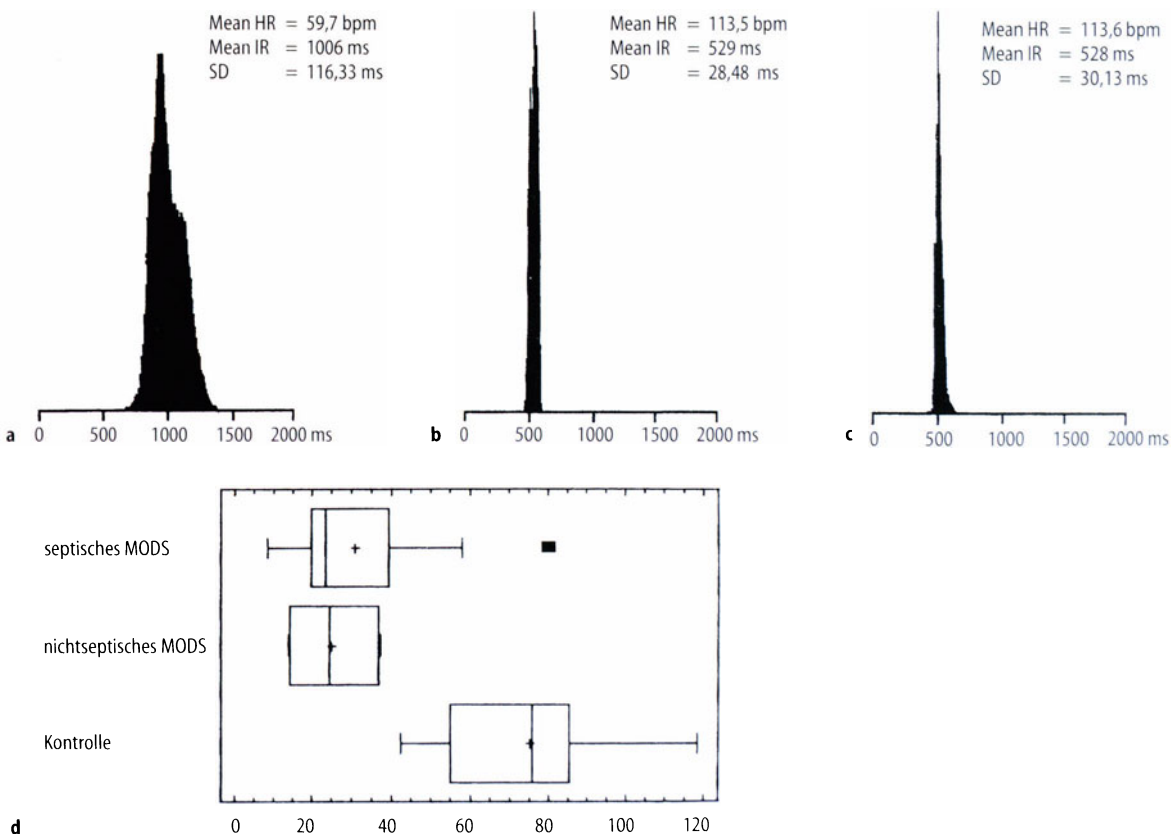


Abb. 36-1a-d. Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nichtseptischem Multiorgandysfunktionssyndrom: Langzeit-EKG-Analyse während der Nachtphase mit graphischer Darstellung des Parameters SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle).

a-c Graphische Darstellung des Parameters SDNN (Abszisse: RR-Intervalle in ms; Ordinate: Häufigkeit der entsprechenden Herzfrequenz) bei einem Kontrollpatienten ohne MODS (a), bei einem Pa-

tienten mit nichtseptischem MODS (b) und bei einem Patienten mit septischem MODS (c). d Boxplotdarstellung des Parameters SDNN in ms bei Patienten mit septischem (n = 16) und nichtseptischem (n = 6) MODS sowie bei Kontrollpatienten ohne MODS (n = 6). Angabe des Medianwertes (|), des 50%-Intervalls (große?) sowie des größten (-|) und kleinsten (|-) Werts und „Ausreißer“ innerhalb des 3. Interquartilenbereichs (•). Aus (Heinroth et al. 1999)

Tabelle 36-2. Schweregradklassifizierung des MODS-SOFA-Score. MODS Multiorgan dysfunktionssyndrom; SOFA „sepsis-related organ failure assessment“; MAP mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] errechenbar aus: (systolischer Blutdruck [mmHg] + 2 · diastolischer Blutdruck [mmHg]): 3 (Nach Vincent et al. 1996)

Sepsisbezogener Organversagensscore (SOFA-Score) Punktzahl	1	2	3	4
Atmung				
p _a O ₂ /FiO 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				
Hypotension für >1 h, Dosierung [μg/kg/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 >15 ^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

^a Für >1 h Dosierung [μg/kg/min].

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

Augen öffnen: 4 (spontan), 3 (Aufforderung), 2 (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).

In verschiedenen Bereichen der Medizin werden Scoresysteme seit längerem zur quantitativen Erfassung von Befunden eingesetzt. So dient z.B. die Glasgow-Coma-Scale (Tabelle 36-2) zur Abschätzung des Schweregrades einer Bewußtseinstörung.

36.2.1 Zielsetzungen

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

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

36.2.2 Methodik

Scores versuchen, leicht erfassbare Patientenparameter zu werten. Je „pathologischer“ die Ausprägung eines Befundes ist, desto mehr Punkte werden unter der Hypo-

these vergeben, daß eine stärkere Abweichung von der Norm mit einem höheren Schweregrad und somit einer schlechteren Prognose einhergeht (Abb. 36-1). Dabei gehen unterschiedliche Parametergruppen 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 Multiorganversagensscore (u.a. APACHE II, III, SAPS II, HIS) oder als Sepsisscore (z.B. der Sepsisscore nach Elebute u. Stoner) klassifiziert werden (Müller-Werdan et al. 1999).

Scores (wie der Schweregrad-der-Erkrankung-Score APACHE II oder der Sepsisscore nach Elebute u. Stoner) können am Patientenbett innerhalb von 5–10 min mit einem auf einem Mikrocomputer installierten Programm einfach bestimmt und dokumentiert werden (Pilz et al. 1992). Fortentwicklungen mit noch besserer

prognostischer Aussagekraft wie der MPM-Score, der APACHE III Score und das Supportsystem bedürfen noch der Praktikabilitätsumsetzung.

**36.2.3
Scorehöhe**

Bei einem Schweregrad-der-Erkrankung-Score wie dem APACHE II Score (Knaus et al. 1985; Abb. 36-2) korreliert die Scorehöhe mit der Letalität (Knaus et al. 1985), und zwar sowohl des Gesamtkollektivs kritisch Kranker als auch bestimmter Subkollektive (z.B. Patienten mit Sepsis). Ein mögliches Problem bei der Anwendung von Scoresystemen stellt jedoch die Abhängigkeit der Scorewerte von der Grundkrankheit dar.

**36.2.4
Sepsisbezogener Organversagenscore (SOFA-Score)**

Zusätzlich zu den bereits bestehenden Organversagenscores wurde von der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft der SOFA-Score („sepsis-related organ failure assessment score“) entwickelt (Tabelle 36-2). Er erfasst die wichtigsten Organdysfunktionen mit jeweils einem einzelnen Parameter und teilt den Schweregrad der Organdysfunktion entsprechend der Abweichung dieses Parameters von der Norm ein.

**36.2.5
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: 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. 36-3; Schuster et al. 1997). Dies unterstreicht ein-

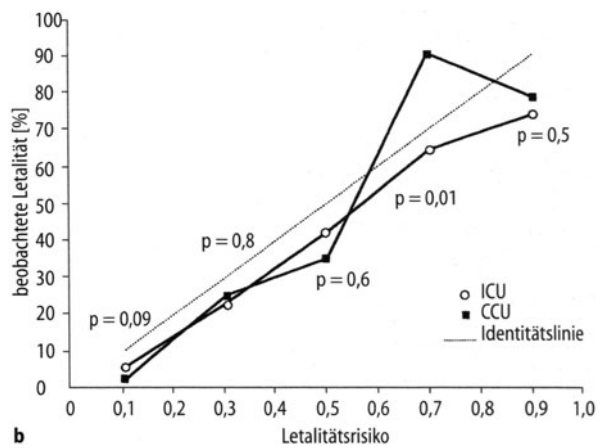
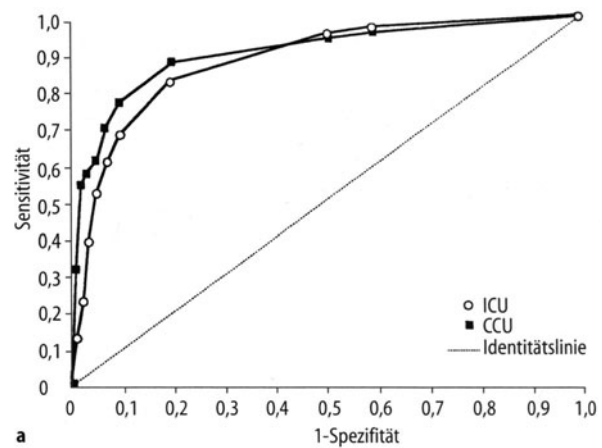


Abb. 36-3a, b. Prognoseevaluierung bei 1587 Patienten einer Intensivstation (ICU) bzw. Coronary Care Unit (CCU) mit dem SAPS II Score. a Receiver-operating-characteristics-(ROC)-Kurven für Patienten der ICU und der CCU. Der Kurvenverlauf belegt eine hohe Prognosetreffsicherheit für beide Patientenkollektive. 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)

Abb. 36-2 APACHE II Score. Zusätzlich werden berücksichtigt: Alter (maximal 6 Punkte) und Vorerkrankung (maximal 5 Punkte). p_aO_2 arterieller O_2 -Partialdruck; $D_{Aa}O_2$ alveolararterielle O_2 -Partialdruckdifferenz

④	▶	①	▶	④
Anomal niedrig		Norm- bereich		Anomal- hoch
<p>< 29,9 °C ≤ 49 mmHg ≤ 39/min ≤ 5/min < 55 mmHg ≥ 500 mmHg < 7,15 ≤ 110 mmol/l < 2,5 mmol/l < 0,6 mg/100 ml (2 Punkte) < 20 ‰ < 1,0 G/L</p>		<p>Körpertemperatur mittlerer Blutdruck Herzfrequenz Atemfrequenz p_aO_2 $D_{Aa}O_2$ pH arteriell Serumnatrium Serumkalium Serumkreatinin Hämatokrit Leukozyten Glasgow Coma Score</p>		<p>≥ 41 °C ≥ 160 mmHg ≥ 180/min ≥ 50/min ≥ 7,70 ≥ 180 mmol/l ≥ 7,0 mmol/l > 3,5 mg/100 ml ≥ 60 ‰ ≥ 40 G/L</p>

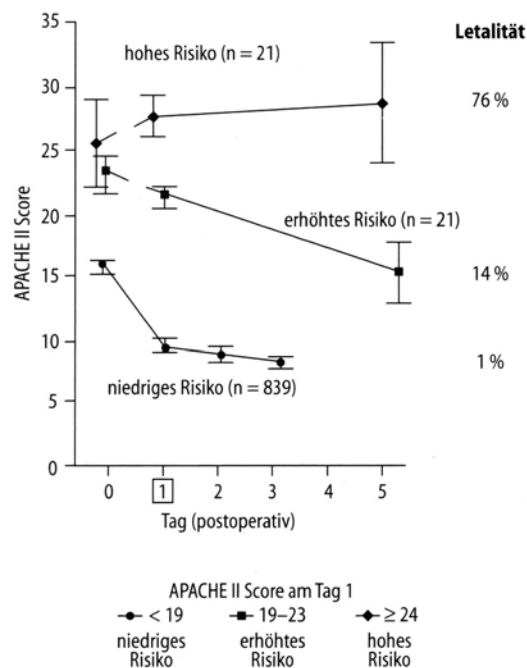


Abb. 36-4. Identifizierung von Patienten mit eskalierendem systemischem Inflammationsreaktionssyndrom nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass (eskalierendes CPB-SIRS): Konzept der APACHE II Score-basierten Risikostratifizierung am ersten postoperativen Tag (Tag 1): Aus einem Kollektiv von 881 Patienten nach elektiven herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass wurden anhand des APACHE II Score am ersten postoperativen Tag 21 Risikopatienten (APACHE II Score 19–23) und 21 Hochrisikopatienten (APACHE II Score ≥ 24) mit eskalierendem CPB-SIRS identifiziert. (Aus Werdan et al., 1999)

drücklich, daß nicht nur die Schwere der Herzerkrankung, sondern v.a. das daraus resultierende Multiorgan dysfunktionssyndrom über das Überleben des Herzpatienten entscheidet.

Bei Patienten nach Herzoperationen erlaubt der APACHE II Score die Identifizierung der Patienten mit eskalierendem systemischem Inflammationsreaktionssyndrom nach kardiopulmonalem Bypass (eskalierendes CPB-SIRS; Tab. 32-3): 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-, Leukozyten-Elastase- und Neopterin-Plasmaspiegeln als Ausdruck einer Leukozyten/Makrophagen-Aktivierung, einem sepsisähnlichen Multiorgan dysfunktionssyndrom mit Myokarddepression und hoher Letalität (Müller-Werdan et al. 1999; 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. 36-4). 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 %) (Müller-Werdan et al. 1999).

36.3

Organdysfunktion der Lunge

36.3.1

Pathophysiologie

Nach Kreislaufschock kann es in Abhängigkeit von der Schockform und der zugrundeliegenden Erkrankung zu 2 Formen der Lungenschädigung mit daraus resultierender Insuffizienz kommen: ein kardiogen bedingter Kreislaufschock induziert primär eine Erhöhung des Lungenkapillardrucks, während die übrigen Schockformen eine gesteigerte Permeabilität der Lungenkapillaren bedingen.

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.

Histopathologie

Histopathologisch imponiert eine charakteristische Abfolge von exsudativen, proliferativen und fibrotischen Veränderungen. Das initiale, interstitiell und alveolär lokalisierte Ödem wird im weiteren Verlauf resorbiert. Auch bereits zu Beginn wird eine ausgeprägte Infiltration des Interstitiums, insbesondere mit neutrophilen Granulozyten, beobachtet. Später kommen Fibroblasten hinzu, eine zunehmende Fibrosierung bildet sich aus. Schweregrad und Einwirkungsdauer der Schädigung sowie die erfolgte Therapie bestimmen das Bild der Lungenmorphologie, wogegen die Ursache der Schädigung in den Hintergrund tritt.

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 Kreislaufschocks, die zu einem ARDS führen, letztlich ein Ischämie/Reperfusionssyndrom darstellen, wobei Endotoxineinschwemmung, Gewebshypoxie, Makrophagen- und Leukozyteneinwanderung, -adhäsion (mittels Adhäsionsmolekülen) und -ak-

tivierung mit Freisetzung von zahlreichen Entzündungsmediatoren als dominierende Faktoren angesehen werden.

36.3.2 Klinik

Bei 50% aller Schockpatienten findet sich eine akute respiratorische Insuffizienz. Die frühesten Veränderungen der Lungenfunktion im Rahmen eines Kreislaufschocks 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-Perfusions-Störungen 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. ARDS zu befürchten.

Zur Klinik des Lungenödems mit erhöhtem Kapillardruck (kardiales Lungenödem) s. Abschn. 27.2.

36.3.3 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 wurde. Die Letalität des ARDS beträgt nach wie vor ca. 50–60%, wobei Fortschritte auf dem Gebiet der Beatmungstechniken (Hudson 1998; Luce 1998; Pappert & Roissant 1996) 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 beatmeten Patienten mit ARDS nach unterschiedlichen Auslösern zu einer vermehrten mikrobiellen Belastung der Lunge, für die im wesentlichen eine retrograde Keimaszension aus dem Gesamtintestinaltrakt mit Mikroaspirationen in Verbindung mit gestörten Host-defense-Mechanismen der Lunge verantwortlich gemacht wird. Hieraus ergibt sich in Abhängigkeit von der Dauer des ARDS eine zunehmende Inzidenz nosokomialer Pneumonien, welche bei über 10tägiger Beatmung mehr als 70% der ARDS-Patienten betreffen kann.

Die Übergänge zwischen Pneumonie und ARDS sind fließend und entziehen sich häufig einer exakten klinischen Definition. Aus diesem Grund hat eine amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz (Bernard et al. 1994) eine „pragmatische“ Definition dieses Krankheitsbildes gewählt (Tabelle 36-3), 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 errei-

Tabelle 36-3. Kriterien des „acute lung injury“ (ALI) und des „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) laut Konsensuskonferenz. PEEP positiv endexpiratorischer Druck; FiO₂ relative O₂-Zumischung. (Nach Bernard et al. 1994)

	Timing	Oxygenation	Thoraxröntgenuntersuchung	Pulmonal-arterieller Verschußdruck
ALI-Kriterien	Akuter Beginn	$p_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ mmHg (≤ 40 kPa) (PEEP nicht berücksichtigt)	Bilateral Infiltrate	≤ 18 mmHg, wenn gemessen oder kein klinischer Hinweis auf linksatriale Hypertension
ARDS-Kriterien	Akuter Beginn	$p_aO_2/F_iO_2 \leq 200$ mmHg (≤ 27 kPa) (PEEP nicht berücksichtigt)	Bilateral Infiltrate	≤ 18 mmHg, wenn gemessen oder kein klinischer Hinweis auf linksatriale Hypertension

Tabelle 36-4. Therapie des ARDS-Reduktion der Komplikationen. (Aus Walmrath u. Grimminger 1997)

Ansatz	Kommentar/Therapie	Stellenwert
Reduktion von Komplikationen der Langzeitbeatmung		
• Sekundäre Pneumonie/ pneumogene Sepsis	– Ulkusprophylaxe ohne Anhebung des Magen-pH zur Reduktion retrograder Keimaszension (z.B. Sucralfat)	• Standard
	– Optimierung der Beatmungshygiene	• Standard
	– regelmäßige selektive Darmdekontamination	• Umstritten
	– adäquate Antibiotikatherapie bei mikrobieller Besiedlung/ Pneumonie	• Standard
• Sinusitis	Cave: fehlende Nasennebenhöhlendrainage/Ventilation bei nasaler Intubation	• Nasale Intubation über Tage vermeiden
• Muskelabbau	Verhinderung von Katabolismus und Proteinmangelernährung, frühe enterale Ernährung; Zufuhr von Glutamindi-peptid (?); Krankengymnastik passiv, aktiv sobald möglich	• Standard
• Atemmuskelschwäche	– Verhinderung von Katabolismus und Proteinmangelernährung	• Standard
	– Kontinuierlicher oder periodischer Einsatz von Beatmungsformen mit Erhalt eigener Atem(muskel)tätigkeit	• „Plausibel“, aber bislang keine kontrollierten Studien
• „Komapolyneuropathie“	Ursache ungelöst; Optimierung der Ernährungstherapie	?
• Dekubitus, sekundäre Hautinfektionen	Optimale Dekubitusprophylaxe	• Standard
• Tracheomalazie, Trachealstenose	„Niedrigdruckcuffs“; Wechsel der Cuffposition, rechtzeitige Tracheotomie	• Standard
Reduktion/Therapie ARDS-assoziiertes thorakaler Komplikationen:		
• Pleuraergüsse	Häufig bei sekundärer Pneumonie; Punktion/Drainage; mikrobiologische Diagnostik	• Standard
• (Spannungs)pneumo- thorax	– Drainage bei großem Pneumothorax/Spannungspneumothorax	• Standard
	– Adaptation der Beatmung; möglichst Reduktion des Spitzendruckes und des Inspirationszeit-Druckniveau-Produktes; möglicherweise Einsatz von Muskelrelaxanzien	• Standard
	– Versuch der Pleuraverklebung bei persistierendem Pneumothorax (z.B. Tetrazykline, Fibrinkleber)	• Fragliche Effizienz unter Beatmung
	– operativer Verschluss bei persistierendem Leck	• Ultima ratio
• Pneumomediastinum, Hautemphysem	Adaptation der Beatmung; möglichst Reduktion des Spitzendruckes und des Inspirationszeit-Druckniveau-Produktes	• Standard

chen, wird der Begriff ALI („acute lung injury“) vorgeschlagen (Tabelle 36-3). 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.

36.3.4

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 er-

niedrigem pO₂ und erhöhtem pCO₂ ist eine endotracheale Intubation und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung angezeigt (Tabelle 36-4; Artigas et al. 1998; Pappert u. Roissant 1996; Walmrath u. Grimminger 1997).

36.4

Organfunktionsstörung der Niere (akutes Nierenversagen, ANV)

Das ANV (Druml 1997) 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 (Jörres u. Frei 1995), während in der Regel der zugrundeliegende Schockzustand, die Sepsis und das MODS therapeutisch weniger

erfolgreich angegangen werden können. Falls diese Patienten sterben, so nicht *am*, sondern *im* akuten Nierenversagen.

Das ANV und seine Behandlung war Gegenstand eines Expertenforums Intensivmedizin, auf dessen Empfehlungen wird verwiesen (Expertenforum Intensivmedizin 1995).

36.4.1

Klinik

■ Prärenale Ursachen

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

■ Renale Ursachen

Hier sind zu nennen:

- primär renoparenchymatöse Nierenerkrankungen (akute Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Hanta-Infektionen);
- vasomotorisch bedingtes ANV, früher als akute Tubulusnekrose 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

Obstruktion der ableitenden Harnwege durch intraluminale oder extraluminale Ursachen.

36.4.2

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 unten aufgeführt.

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 Konzentrationschwankungen ausgeprägten Änderungen der Nierenfunktion entsprechen können und ein Anstieg erst mit einer Latenz von mehreren Stunden sichtbar wird
- Harnsediment (obligat bei ANV!)

Erythrozytenmorphologie:

- dysmorph: 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 (10–70 kD)

• 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 erythematosus: 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 längerdauerndem ANV (falls farbkodierte Duplexsonographie nicht verfügbar)
- Angiographie:
 - Bei Stenosen der Nierengefäße (mit Dilatationsbereitschaft)
 - Bei Nierenarterienembolien (mit der Möglichkeit, eine lokale Thrombolysedurchzuführen)

36.4.3

Prophylaxe und Therapie

Vorbedingung für Prophylaxe und Therapie sind:

- Identifizierung des Risikoprofils für einen Patienten;

- engmaschige Überwachung der Nierenfunktion;
- Elimination von potentiell nierenschädigenden Noxen;
- Ausschluß prä-/postrenaler 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-Angebotes 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

In „Nierendosis“ (Bereich 1–3 µg/kg/min) verbessert Dopamin die Nierendurchblutung und Natriurese, auch in Kombination mit Noradrenalin (Hoogenberg et al. 1998; Juste et al. 1998). Allerdings konnte bislang eine Verbesserung der Überlebensrate durch eine Dopamintherapie nicht nachgewiesen werden. Inzwischen werden gegen den routinemäßigen Einsatz von Dopamin gewichtige Argumente vorgebracht (insbesondere die Beeinträchtigung der Durchblutung und der O₂-Aufnahme der gastrointestinalen Mukosa; s. auch Abschn. 35.7.2).

Monitoring der Dopamintherapie: Blutdruck bzw. Herzfrequenz sollten während der Infusion nicht ansteigen.

Bei Oligurie/Anurie ist Dopamin aus renalen Gründen nicht mehr indiziert.

■ Dobutamin

Diese Substanz zeigt ähnliche Effekte wie Adrenalin, jedoch mit nur minimaler Wirkung auf α-adrenerge Rezeptoren, weshalb es für die Verbesserung der Nierendurchblutung besonders attraktiv ist.

■ Furosemid

Es sollte niedrig dosiert und wegen der kurzen Halbwertszeit mehrmals pro Tag oder kontinuierlich verab-

reicht werden (etwa bis 500 mg/24 h oder 80 mg alle 6 h). Es bewirkt einen renoprotektiven Effekt durch Verminderung des renalen O₂-Verbrauchs und durch Verminderung der tubulären Obstruktion.

Bei bereits eingetretener Oligurie/Anurie ist Furosemid nicht mehr indiziert und bei gleichzeitiger Verabreichung potentiell 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 Nierenersatzbehandlungsverfahren bei ANV

Zur Differentialtherapie stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Hämofiltration, Hämodiafiltration, High-flux-Dialyse, Ultrafiltration, Plasmapherese, Hämooperation (Expertenforum Intensivmedizin 1995).

36.4.4

Hepatorenales Syndrom

Die schwere Leberinsuffizienz ist charakterisiert durch eine, möglicherweise stickoxidbedingte, hyperdynamische 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 Nor-

adrenalinfreisetzung 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 Tubulusschäden auf. Eine gesicherte Therapie ist nicht bekannt, ggf. muß hämodialysiert werden.

36.5

Organdysfunktion 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 kommt es erst bei einem Abfall des arteriellen Mitteldrucks auf 50–60 mmHg zu irreversiblen Störungen der ischämieempfindlichsten Kortex- und Rückenmarksareale. 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 (Literatur in Kumar u. Parrillo 1995a).

Die septische Enzephalopathie (Lindner et al. 1998) kann sich bereits bei höheren Blutdruckwerten als oben angegeben manifestieren und geht mit einer erhöhten Letalität einher. Sie ist charakterisiert als eine reversible Dysfunktion des Zentralnervensystems ohne erkennbare strukturelle Schäden, als deren Ursachen Toxinwirkungen oder ein geändertes Neurotransmittermuster diskutiert werden. Sie äußert sich als Irritabilität, Agitation, Desorientiertheit, Konfusion, Stupor und Koma. Eine spezifische Therapie der septischen Enzephalopathie ist derzeit noch nicht etabliert.

36.6

Organdysfunktion des peripheren Nervensystems und 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 Schlaffheit der Extremitätenmuskulatur.

Die Hirnnerven sind intakt; im Liquor findet sich bei manchen Patienten eine Erhöhung des Proteingehalts, die Zellzahl ist normal (Lindner et al. 1998). Die Entwöhnung vom Respirator kann sehr erschwert sein; Remissionen treten nach Wochen bis Monaten ein. 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 derzeit noch nicht empfohlen werden.

Generalisierte Muskelschwäche und abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe kennzeichnen auch das klinische Bild der Myopathie des kritisch Kranken (Lindner et al. 1998). Sie ist durch eine Typ-I- und v.a. durch eine Typ-II-Faseratrophie gekennzeichnet und geht nur selten mit einer Erhöhung der Serumkreatinkinasewerte einher.

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

36.7

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 O_2 -Verbrauchs (bei gleichzeitiger Hypotonie) ein Defizit der Koronarperfusion hervorrufen und damit eine Myokardischämie provozieren. Eine sympathikusvermittelte Gefäßkonstriktion wird an den Koronararterien durch die Gefäßautoregulation (s. Abschn. 33.3 und Tabelle 33-3) weitgehend verhindert. Die Sympathikusaktivierung ist auch für die bei manchen Schockformen (septisch, hypovolämisch, traumatisch) beschriebene Steigerung der Myokardkontraktilität verantwortlich, welche jedoch durch zirkulierende kardiodepressive Schockfaktoren auch vermindert werden kann. Die akute septische Kardiomyopathie wird in den Abschn. 33.8 und 37.2.2 dargestellt.

Zur komplexen Organdysfunktion des Kreislaufs bei den verschiedenen Schockformen s. Kap. 33.

36.8

Organdysfunktion des Gastrointestinaltrakts

36.8.1 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 36-1 aufgeführt. Aufgepfropft auf die Darmischämie können die in der Reperfusionphase gebildeten O_2 -Radikale eine Schädigung der Darmbarriere bewirken (Bahrami et al. 1998; Stallmach u. Zeitz 1998).

36.8.2**Gallenblase**

Das Auftreten der akuten Cholezystitis bei Schwerstkranken (Seige u. Werdan 1999) 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 Infektionsquelle 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 (Seige u. Werdan 1999). Die Therapie besteht in der Gallenblasenentfernung (Letalität ca. 13%) oder in der Gallenblasendrainage.

36.8.3**Magen**

Die Häufigkeit klinisch relevanter gastrointestinaler Blutungen liegt bei kritisch Kranken auf der Intensivstation bei 1,5%. Für deren Auftreten existieren 2 wesentliche Risikofaktoren, die für viele Schockpatienten zutreffen: maschinelle Beatmung für mehr als 48 h (15,6faches Risiko) und Koagulopathie (4,3faches Risiko). Die Blutungsinzidenz bei Fehlen dieser Risikofaktoren liegt bei 0,1%, bei Vorhandensein eines oder beider bei 3,7%. Bei Intensivpatienten mit gastrointestinaler Blutung beträgt die Letalität 48,5%, bei denen ohne Blutung 9% (Seige u. Werdan 1999).

■ Streßulkusprophylaxe

Die Inzidenz von Streßulzera ist bei beatmeten Patienten 4- bis 21mal häufiger als bei nicht beatmeten. Endoskopisch werden bei 75–100% Streßulzera gesehen: 3–6% der Intensivpatienten benötigen Transfusionen. Die Sterblichkeit bei Patienten mit blutenden Streßulzera wurde in einer Metaanalyse mit 64% angegeben. Durch Antazida bzw. H_2 -Antagonisten konnte das Auftreten blutender Streßulzera von 15% auf je 3% reduziert werden. Ein propagierter Zusammenhang des vermehrten Auftretens nosokomialer Pneumonien mit der magensaftalkalisierenden Streßulkusprophylaxe hat allerdings zu der Empfehlung des alternativen Einsatzes von Sucralfat geführt (Seige u. Werdan 1999). Allerdings wird diese Empfehlung durch die Ergebnisse

einer aktuellen Untersuchung an 1200 Intensivpatienten in Frage gestellt: das Auftreten ernster gastrointestinaler Blutungen konnte durch Ranitidin (50 mg i.v. alle 8 h) wesentlich besser verhindert werden als durch Sucralfat (1 g via Magensonde alle 6 h) mit einer Blutungshäufigkeit von 1,7% vs. 3,8% ($p = 0,02$); dabei war das Auftreten beatmungsassoziierter Pneumonien nicht signifikant unterschiedlich (zit. in Schuster u. Müller-Werdan 2000).

36.8.4**Leber**

Die Leber reagiert empfindlich auf Hypotonie und Minderperfusion (Clemens et al. 1995). Dennoch ist die „Schockleber“ – massive ischämische Nekrosen mit sehr hohen Transaminasenanstiegen – ohne vorbestehende Lebererkrankung ein seltenes Ereignis (Böker 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 Akutphaseproteinen 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.

36.9**Dysfunktion des Gerinnungssystems****36.9.1****Pathophysiologie**

Bei allen Formen des Schocks wird aufgrund der zytotoxischen Wirkungen von Toxinen, der Mikrozirkulationsstörung, Stase, Gewebsazidose, Hämokonzentration sowie infolge der Verminderung der Clearance gerinnungsaktiver Substanzen durch das retikuloendotheliale System eine Hyperkoagulämie beobachtet.

Weitere Faktoren, welche die Aktivierung der intravasalen Gerinnung begünstigen, sind eine primäre oder sekundär induzierte Endothelzellschädigung, die Einschwemmung thromboplastischen Materials aus hypoxisch, toxisch und traumatisch geschädigtem Gewebe, akute Hämolyse, Einschwemmung von Bakterien, Endotoxinen, Kininen, Prostaglandinen und Thromboxanen in die Blutbahn sowie eine globale Hypoxämie.

Solange die natürlichen Klärmechanismen (Antithrombine, Thrombokinase, fibrinolytische Enzyme und Prostacyclin) zusammen mit der Clearancekapazität des RES in der Lage sind, die gerinnungsfördernden Stoffe aus dem Kreislauf zu eliminieren bzw. diese zu hemmen, tritt noch keine disseminierte intravaskuläre Gerinnung

(„disseminated intravascular coagulation“, DIC) mit Fibrinausfällung auf.

Die disseminierte intravaskuläre Gerinnung oder Verbrauchskoagulopathie, die im Spätstadium hämorrhagischer und septischer Schockzustände auftreten kann, ist die massivste Gerinnungsstörung (Lasch et al. 1967). Sie ist im Schock, mit Ausnahme von Situationen mit extremer Stimulierung der Gerinnung durch Freisetzung thromboplastischer Substanzen (z.B. Fruchtwasserembolie), ein Spätsymptom und führt zu irreversiblen Funktionsstörungen: an der Niere infolge disseminierter Nierenrindennekrosen, an der Lunge infolge Behinderung des alveolokapillären Gasaustausches bis zur irreversiblen respiratorischen Insuffizienz.

Ursache dieser generalisiert einsetzenden „intravasalen Gerinnung“ zu Fibrin ist eine kontinuierliche Aktivierung im System der Hämostase (Riess 1998).

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.

Im Blutbild drückt sich die intravasale Aggregation quantitativ als thrombozytopenische Reaktion und qualitativ in Störungen der Thrombozytenfunktion aus. Dabei sind Änderungen der Adhäsivität, der Aggregabilität und der Ausbreitungsstörungen zu unterscheiden. Bleibt die reversible Aggregation längere Zeit bestehen oder ist die Noxe so stark, daß schon primär eine irreversible Aggregation eintritt, dann folgt die visköse Metamorphose. Durch die Thrombozytolyse werden vasoaktive und thromboplastische Faktoren frei, die ihrerseits nicht nur weitere Thrombozyten zur Aggregation veranlassen, sondern darüber hinaus eine erhöhte lokale Gefäßpermeabilität mit dem Übertritt von intravasculärer Flüssigkeit in das umgebende Gewebe hervorrufen.

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.

Weiterhin wird durch die Freisetzung thromboplastischer Faktoren das plasmatische Gerinnungssystem in Richtung auf einer Hyperkoagulabilität induziert. Am Ende dieser Entwicklung stehen die laborchemisch nachweisbare Verbrauchskoagulopathie und ihr morphologisches Substrat, die disseminierte intravasale Gerinnung.

36.9.2

Klinik

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ist klinisch durch die Kombination von Blutungen (Petechien, Purpura, Ekchymosen, verstärkte Blutungen nach Gefäßpunktionen) und Thrombosen (Gangrän, akrale Zyanose, Hautnekrosen, tiefe Venenthrombosen) charakterisiert – als Ausdruck einer mikroangiopathischen Hämolysen, Verbrauchsthrombozytopenie, Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und Mikrothromben. 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 (s. Abschnitt 33.5.1); 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 Meningokokkensepsis. Beim hämorrhagischen Schock ist das Auftreten einer DIC ein seltenes Ereignis; hier steht die Verdünnungsthrombozytopenie nach adäquater Volumensubstitution im Vordergrund.

Im SOFA Score (Tabelle 36-2) dient die Thrombozytopenie als Maß für den Schweregrad der Gerinnungsstörung in der Sepsis; eine etwas detailliertere Laboranalyse findet sich in Tabelle 37-1.

36.9.3

Therapie und Prophylaxe

Kontrollierte Studien zur Prophylaxe intravasaler Gerinnung bei Schock und Sepsis gibt es bisher nicht.

Derzeit erscheint das im folgenden erläuterte Vorgehen gerechtfertigt (Riess 1998; Schuster u. Müller-Werdan 2000).

■ Sepsis und septischer Schock

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 Antithrombin-III-Spiegel in einer Dosierung von < 500 IE/h; bei manifester Blutungsneigung muß die Dosis auf 200 IE/h reduziert oder das

Heparin ganz abgesetzt werden. In der klinisch manifesten DIC-Phase ist der Nutzen einer Heparin-gabe bisher nicht nachgewiesen, auch nicht mit einer niedrig dosierten Gabe.

Zur Substitution mit Antithrombin bei manifester DIC im septischen Schock wurden mehrere placebokontrollierte Studien durchgeführt. Durch eine mehrtägige hochdosierte Substitution lässt sich zwar der erniedrigte Antithrombin-III-Spiegel in den Normbereich anheben und die Dauer der DIC-Phase verkürzen, eine Senkung der Letalität konnte mit dieser Substitution jedoch nicht erzielt werden.

■ Hämorrhagisch-traumatischer Schock

Wegen der nicht gesicherten Wirkung und gleichzeitig einer schwer kontrollierbaren Blutungsgefahr sollte bei diesen Schockformen bis zum Vorliegen eines überzeugenden Wirksamkeitsnachweises auf den Einsatz von Heparin zur Prophylaxe und Therapie der DIC eher verzichtet werden.

36.10

Dysfunktion des Stoffwechsels und künstliche Ernährung

Trotz des ausgeprägten katabolen Zustands kritisch Kranker und insbesondere Schock- 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 (Seige u. Werdan 1999).

36.11

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 32-3, Abb. 32-2, 33-5).

Von den Möglichkeiten einer Infektions-/Sepsisprophylaxe sei auf 3 in kontrollierten Studien validierte Verfahren hingewiesen (weitere Einzelheiten in Seige u. Werdan 1999; Schuster u. Müller-Werdan 2000):

- Die frühzeitige enterale Ernährung mit Arginin, Nukleotiden und mehrfach ungesättigten Fettsäuren angereicherten Präparaten senkt die Infektionshäufigkeit und verkürzt die Dauer des Intensivstationsaufenthalts;
- die selektive Dekontamination des Gastrointestinaltrakts vermindert das Auftreten nosokomialer Pneumonien;
- die prophylaktische Gabe von Immunglobulin G nach Operationen mit hohem Infektionsrisiko reduziert die Pneumoniehäufigkeit und verkürzt die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation.