

# Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie

U. Müller-Werdan, K. Werdan

**Der septische Kreislaufschock – die »klassische« Schockkomponente des Septikers – 277**

**Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring – 283**

**Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie – 302**

**Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufschock und septischer Kardiomyopathie – 309**

**Literatur – 347**

Der septische Schock (Mackenzie 2001) ist definiert als »sepsisinduzierter Schock mit Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution, einhergehend mit Hypoperfusionszeichen oder Organdysfunktionszeichen«. Er zeigt nach der offiziellen Nomenklatur (Levy et al. 2003) einen systolischen Blutdruck von  $<90$  mmHg (bei Kindern:  $<2$  Standardabweichungen unterhalb des altersspezifischen Standardwertes), einen mittleren arteriellen Blutdruck von  $<60$  mmHg oder eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um  $>40$  mmHg des Ausgangswertes trotz einer adäquaten Volumensubstitution und bei Fehlen anderer Hypotonieursachen.

Beim septischen Schock im Kindes- und Neugeborenenalter ist die Hypotonie bereits ein spätes Alarmzeichen (Carcillo et al. 2002).

## Praxistipp

Es wird häufig nicht beachtet, dass dieser septische Schock aus 2 Komponenten besteht: dem septischen Kreislaufschock und der septischen Kardiomyopathie!

## Der septische Kreislaufschock – die »klassische« Schockkomponente des Septikers

### Vasodilatation als Leitbefund

Die gängige Vorstellung ist, dass der septische Schock ein Kreislaufschock ist. Richtig ist, dass der septische Schock häufig als Kreislaufschock dominiert, dass aber die Schocksymptomatik nicht nur aus einem Kreislaufversagen, sondern auch in un-

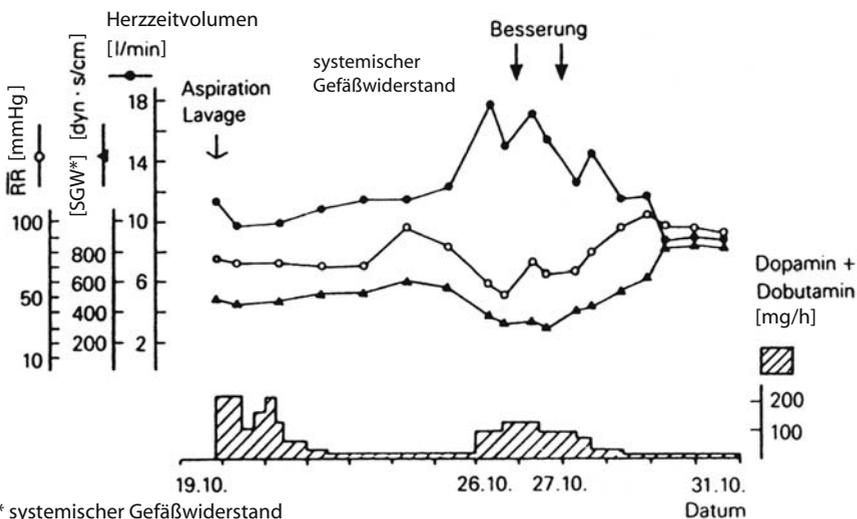
terschiedlichem Ausmaße aus einem zusätzlichen Herzversagen besteht, welches jedoch nicht derart deutlich ins Auge springt wie das Kreislaufversagen (► Abschnitt »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet«).

Der adäquat volumensubstituierte septische Kreislaufchock des Intensivpatienten ist charakterisiert durch Hypotonie (arterieller Mitteldruck: <65–70 mmHg), eine hochgradige, therapierefraktäre systemische Vasodilatation und ein Kapillarleck (Fishel et al. 2003) mit Katecholaminrefraktärität, schwerster Mikrozirkulationsstörung und relativ hohen Herzindizes (■ Abb. 11-1; Janssens 2003a; Mdrangolo et al. 1995; Vincent 1998).

Ursächlich verantwortlich dafür sind v.a. die durch Endotoxin und Mediatoren (Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1, Interferon, plättchenaktivierender Faktor) induzierte Bildung des vasodilatierenden Stickoxids via induzierbarer Stickoxidsynthase, eine verminderte Ansprechbarkeit der  $\alpha$ -Adrenozeptoren der Gefäßmuskulzellen auf endogene und exogene Katecholamine (Rezeptordownregulation, Störung der Signaltransduktion auf Postrezeptorebene) sowie die zunehmende Azidose (Tsuneyoshi et al. 1996).

Neben dieser »klassischen« hyperzirkulatorischen Form des septischen Kreislaufchocks (Mackenzie 2001) mit Hypotonie, hohen Herzindizes und erniedrigten systemischen Gefäßwiderständen [»warmer Schock«; Herzindex (HI) >5,5 l/min/m<sup>2</sup>, systemischer Gefäßwiderstand (SVR)  $\leq 600 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ] kann in der unbehandelten Frühphase (■ Tabelle 11-1), bei sehr ausgeprägter septischer Kardiomyopathie (► Abschnitt »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet«) und in der Präfinalphase auch die hypodynamische Form des septischen Kreislaufchocks beobachtet werden, charakterisiert durch Hypotonie, niedrige Herzzeitvolumina und erhöhte systemische Gefäßwiderstände (»kalter Schock«; HI <2,5 l/min/m<sup>2</sup>, SVR  $\geq 600 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ).

Im Gegensatz zur systemischen Zirkulation kommt es im Lungenkreislauf zu einem Ungleichgewicht von Vasodilatoren (Stickoxid) und starken Vasokonstriktoren (Endothelin (Avontuur et al. 1999), Thromboxan), mit resultierender pulmonaler Vasokonstriktion und pulmonaler Hypertonie im septischen Kreislaufchock. Eine systemische Blockade der Stickoxidproduktion durch Inhibierung der induzierbaren Stickoxidsynthase



■ Abb. 11-1. Kasuistik: Herz-Kreislauf-Befunde bei einem 47-jährigen Patienten mit Pseudomonassepis nach Aspirationspneumonie. Aspirationspneumonie am 19.10. Nach initialer Befundbesserung kommt es bis zum 26.10. zu einer Befundverschlechterung mit katecholaminpflichtiger Schocksymptomatik. Ab dem 27.10. tritt eine anhaltende klinische Besserung ein. (Aus Werdan et al. 1991)

■ **Tabelle 11-1.** Herz-Kreislauf-Status von Sepsispatienten in der Notaufnahme und auf der Intensivstation im Vergleich

Sepsispatienten in der Notaufnahme*: zentralisierter, »kühler« Schock	Sepsispatienten auf der Intensivstation: hyperzirkulatorischer, »warmer« Schock
Unbehandelte Sepsisfrühphase	Anbehandelte, statische Sepsisphase
Gefäße noch reagibel: RR ↔	Effektive Behandlung: Normovolämie und Normotonie/ (Hypotonie)
Hypovolämie: ZVD ↓, HI ↓, ScvO <sub>2</sub> ↓, SVR ↔/↑	»Hyperzirkulation«: ZVD ↔, HI ↑, ScvO <sub>2</sub> ↑, SVR ↓

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

HI Herzindex; RR mittlerer Blutdruck; ScvO<sub>2</sub> zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung; SVR systemischer Gefäßwiderstand (»systemic vascular resistance«); ZVD zentraler Venendruck. (Nach Donnino 2002).

mit dem Argininanalog L-NMMA verstärkt den Lungenhochdruck (Petros et al. 1994).

Der Kreislaufchock ist für 40 % aller Sepsistodesfälle verantwortlich (Parrillo 1989).

## Der lange Weg des Sauerstoffs

Der septische Schock ist charakterisiert durch eine inadäquate Gewebeoxygenierung und eine unzureichende zelluläre O<sub>2</sub>-Utilisation, hervorgerufen durch Störungen auf verschiedenen Ebenen des langen Weges des O<sub>2</sub>-Moleküls von der Atemluft in die Atmungskette der Zelle (■ Tabelle 11-2). Sepsisinduzierte Störungen können dabei auf allen Ebenen – der Makrozirkulation, der regionalen Durchblutung und der Mikrozirkulation – auftreten. Aber auch die O<sub>2</sub>-Utilisation auf zellulärer Ebene kann beeinträchtigt sein, hervorgerufen durch toxin- und mediatorbedingte Alterationen der Mitochondrienfunktionen, insbesondere der Atmungskette.

## Therapieoptionen bei septischem Kreislaufchock

Zur Verbesserung von Sauerstoffangebot und Sauerstoffutilisation ergeben sich folgende Therapieoptionen:

- Optimierung des systemischen O<sub>2</sub>-Angebots durch Steigerung von Herzindex und O<sub>2</sub>-Trägern;

- Verhinderung der Dysbalance von regionalem O<sub>2</sub>-Angebot und regionalem O<sub>2</sub>-Verbrauch: Ökonomisierung der Organperfusion;
- Verbesserung der O<sub>2</sub>-Abgabe auf Ebene der Mikrozirkulation;
- Aufhebung der gestörten O<sub>2</sub>-Utilisation auf zellulärer Ebene.

Die verschiedenen Therapieoptionen lassen sich in unterschiedlichem Ausmaß im klinischen Alltag umsetzen (s. folgende Kapitel).

## Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet

Die »septische akute Myokarditis wurde bereits vor 75 Jahren beschrieben (Romberg 1921). Sie kann als spezifische Kardiomyopathie – als Herzbeteiligung im Rahmen der Systemerkrankung »Sepsis« – aufgefasst werden. Für diese Herzschädigung in der Sepsis wurde 1989 von H.-P. Schuster der Begriff »akute septische Kardiomyopathie« geprägt (Schuster 1989): unterschiedliche Krankheitserreger und Virulenzfaktoren induzieren dabei eine Herzfunktionseinschränkung, charakterisiert einerseits durch ein allen Sepsisformen gemeinsames Schädigungsmuster, andererseits aber auch durch erreger- und toxinspezifische Komponenten. Nach echokardiographischen Kriterien zeigen 44 % aller Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock eine frühe systolische Funkti-

■ **Tabelle 11-2.** Von der Störung des O<sub>2</sub>-Angebots bis zur Hemmung der zellulären O<sub>2</sub>-Verwertung im septischen Schock

O <sub>2</sub> -Transport-/O <sub>2</sub> -Verwertungs-komponenten	Determinanten	»Störfaktoren«	Konsequenzen	Monitoring
Lunge, Herz und Makrozirkulation: Systemischer O <sub>2</sub> -Transport	Lungenfunktion  Herzfunktion  Blut-O <sub>2</sub> -Träger (Blutvolumen, Hämoglobin)	Pneumonie, ARDS, vorbestehende Lungenerkrankungen  septische Kardiomyopathie, Hypovolämie, vorbestehende Herzerkrankungen  Hypovolämie, Anämie	O <sub>2</sub> ↓	AMV, p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , HI, SVR, DO <sub>2</sub> , S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> , S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>
Regionale Blutverteilung	Perfusionsdruck, regionaler Gefäßwiderstand	veränderte Gefäßreagibilität, Shunts, vasoaktive Mediatoren		
Mikrozirkulation: O <sub>2</sub> -Abgabe	Kapillarperfusion, Kapillardichte und Diffusionsstrecke	Endotheldysfunktion und Endothelschädigung, Interstitielles Ödem, DIC, Störung der O <sub>2</sub> -Abgabe		OPS-Technik (■ Abb. 11-2) p <sub>muscle</sub> O <sub>2</sub>
Zelluläre O <sub>2</sub> -Verwertung	Zahl und Funktion der Mitochondrien	Toxin- und mediatorinduzierte Störung der Atmungskette und des Energiestoffwechsels <sup>a</sup> , Zytotoxizität, Apoptose	VO <sub>2</sub> ↓	VO <sub>2</sub> , S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> , S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>

<sup>a</sup> Brealey et al. 2002; Gellerich et al. 1999

AMV Atemminutenvolumen; DO<sub>2</sub> O<sub>2</sub>-Angebot; HI Herzindex; p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut; p<sub>muscle</sub>O<sub>2</sub> Sauerstoffpartialdruck im Skelettmuskel; SVR systemischer Gefäßwiderstand (»systemic vascular resistance«); VO<sub>2</sub> O<sub>2</sub>-Verbrauch; S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung; S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> gemischtenvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung; DIC disseminierte intravasale Gerinnung.

onsstörung des linken Ventrikels (Charpentier et al. 2004).

Der bisher noch wesentlich weniger präzise formulierten Herzfunktionseinschränkung bei schwerem SIRS – der SIRS-Kardiomyopathie – dürften ähnliche Schädigungsmuster wie der septischen Kardiomyopathie zugrunde liegen.

### Die akute septische Kardiomyopathie: mehr als nur Myokarddepression durch einen einzelnen kardiodepressiven Faktor!

Lange Zeit ging man von der Vorstellung aus, dass ein einzelner, in der Sepsis gebildeter Faktor die Myokarddepression hervorruft. Im Einklang mit diesem Konzept wurde in den vergangenen 20 Jahren auch immer wieder über kardiodepressi-

ve Faktoren im Plasma von Patienten mit Sepsis berichtet, deren Strukturen aber trotz aller Bemühungen nicht aufgeklärt werden konnten (Hallström et al. 1991 und 1993; Hoffmann et al. 1999, Pathan et al. 2002). Die so genährten Zweifel an der Existenz dieser kardiodepressiven Faktoren kulminierten schließlich in Zweifeln an der Existenz dieser septischen Myokarddepression selbst. Die Skepsis wurde weiterhin dadurch geschürt, dass es nicht gelang, durch Elimination dieser in Hämofiltraten nachgewiesenen Substanzen die Herz-Kreislauf-Situation der Sepsispatienten zu verbessern (Hoffmann et al. 1996).

Heute erscheint diese Skepsis nicht mehr angebracht: Wir wissen, dass in der Sepsis zahlreiche Substanzen mit kardiodepressiven Eigenschaften

im Kreislauf in ausreichend hohen Konzentrationen zirkulieren; sowohl Bakterientoxine als auch Sepsismediatoren mit definierter Struktur können kardiodepressiv wirken (► Kap. 2): Endotoxin, Pseudomonas Exotoxin A, Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , Interleukin 1, Stickoxid, reaktive  $O_2$ -Verbindungen und andere mehr gehören dazu (► Kap. 2; Grocott-Mason u. Shah 1998; Krishnagopalan et al. 2002; Kumar et al. 2001 a, b; Müller-Werdan et al. 1996; Müller-Werdan u. Werdan 1999). Es ist v.a. das Verdienst der Arbeitsgruppe von Parrillo in den 80er Jahren, die Brücke von der Existenz myokarddepressiver Substanzen zum klinischen Bild der in der Sepsis auftretenden Myokarddepression geschlagen und diese Form der spezifischen Herzinsuffizienz klinisch überzeugend belegt zu haben. (Freeman et al. 2001; Kumar et al. 2001a, b; Parrillo 1989).

#### ■ Übersicht 11-1.

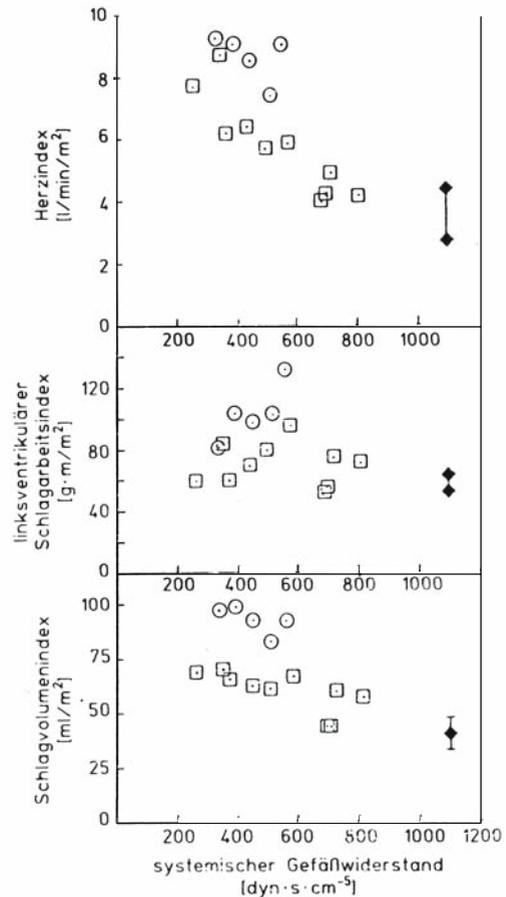
##### Akute septische Kardiomyopathie

- Myokarddepression (s. auch ► Kap. 2),
- rechtsventrikuläre Dysfunktion infolge pulmonaler Hypertonie bei ARDS, superponierte hypoxische Herzschädigung bei manifestem Schock, insbesondere bei koronarer Herzkrankheit,
- autonome Dysfunktion,
- Rhythmusstörungen?,
- gestörter Herzstoffwechsel (■ Abb. 11-13).

Die Pumpfunktionseinschränkung des Herzens ist nach derzeitigem Kenntnisstand die pathogenetisch bedeutsamste Komponente der akuten septischen Kardiomyopathie (■ Übersicht 2-2, S. 54), aber nicht die einzige (■ Übersicht 11-1): die gestörte rechtsventrikuläre Pumpfunktion, der Einfluss einer superponierten hypoxischen Herzschädigung, die autonome Dysfunktion, mögliche Rhythmusstörungen und der gestörte Herzstoffwechsel (Müller-Werdan et al. 1996, S. 139–188) sind weitere zu beachtende und hoffentlich auch bald besser zu behandelnde Komponenten der septischen Kardiomyopathie (s. unten).

### Die Herzfunktionsnormalwerte des Gesunden sind nicht die Herzfunktionsnormalwerte des Septikers!

Der Schädigung des Herzens wird im Rahmen des septischen MODS häufig keine allzu große Bedeutung beigemessen, ist doch die Pumpleistung des septischen Patienten im Vergleich zu der des Gesunden scheinbar nicht wesentlich eingeschränkt oder sogar erhöht (■ Abb. 11-1, 11-2). Das eigent-



■ Abb. 11-2. Herzfunktionsparameter von 2 Patienten mit septischem Schock (○, □) in Abhängigkeit vom systemischen Gefäßwiderstand. Bei diesen beiden Patienten wurden während der Krankheitsverläufe mit klinischer Befundbesserung in einem Zeitraum von 20 Tagen (Patient 1, ○) bzw. von 8 Tagen (Patient 2, □) mehrfach Herzfunktionsparameter mittels Pulmonalarterienkatheter ermittelt: Herzindex, linksventrikulärer Schlagarbeitsindex, Schlagvolumenindex. Die Werte wurden in Abhängigkeit von dem jeweils aktuellen systemischen Gefäßwiderstand aufgetragen. Zum Vergleich sind die Normalwerte Gesunder (◆) aufgeführt.

liche Ausmaß der Schädigung der Herzfunktion wird aber rasch evident, wenn das Herzzeitvolumen in Relation zur in der Sepsis und im septischen Schock stark erniedrigten Nachlast gesetzt wird (■ Abb. 11-2): Eine normale Herzleistung würde sich bei einem auf 1/3 Drittel der Norm ( $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ ) erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand von  $400 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$  in der Sepsis durch Herzindizes von  $6\text{--}9 \text{ l/min/m}^2$ , Schlagvolumenindizes von  $70\text{--}100 \text{ ml/m}^2$  und linksventrikuläre Schlagarbeitsindizes von  $80\text{--}100 \text{ g} \times \text{m/m}^2$  auszeichnen (■ Abb. 11-2).

❗ **Der Septiker hat nachlastspezifische Normalwerte für Herzzeitvolumen und Herzindex (■ Abb. 11-2), und diese müssen bei der Beurteilung der Herzfunktion des Septikers zugrundegelegt werden!**

### Die akute septische Kardiomyopathie ist prognosemitbestimmend

Das klinische Bild der akuten septischen Kardiomyopathie ist in ■ Übersicht 2-2, S. 54 und ■ Abb. 11-1, zusammengefasst; eine erhöhte Ventrikelcompliance und die potentielle Reversibilität unterscheidet es von anderen Formen der Herzinsuffizienz.

Die akute septische Kardiomyopathie kann erfreulicherweise folgenlos ausheilen, als günstig werden ein hoher linksventrikulär-enddiastolischer Volumenindex und eine dementsprechend niedrige Auswurfraction des Herzens in der Akutphase angesehen (Parrillo 1989).

Bei Progredienz der Herzinsuffizienz allerdings ist die Prognose ungünstig: Je ausgeprägter die Myokarddepression und die Vasodilatation eines Patienten mit septischem Schock sich darstellt, umso größer ist die Gefahr des Versterbens (Vincent et al. 1998, Charpentier et al. 2004). 10 % aller Sepsistodesfälle sind auf ein therapierefraktäres Herzversagen zurückzuführen, bei 40 % ist es das therapierefraktäre Kreislaufversagen und bei 50 % das irreversible Multiorganversagen (Parrillo 1989).

### Die Therapie der akuten septischen Kardiomyopathie darf nicht isoliert betrachtet werden

Die Behandlung der Herzschildigung in der Sepsis muss sich in ein Gesamtkonzept einordnen, das die zusätzlichen Störungen im Bereich der Makro- und Mikrozirkulation sowie auf Organebene mitberücksichtigt (► Kap. 4). Sie ist derzeit noch überwiegend symptomatisch; mit zunehmendem Verständnis der Ursachen der akuten septischen Kardiomyopathie zeichnen sich jedoch bereits auch Ansätze einer kausaleren Behandlungsweise ab. Obwohl nicht nur die systolische, sondern auch die diastolische Herzfunktion in der Sepsis beeinträchtigt ist (► Kap. 2, S. 54), konzentriert sich derzeit unser Interesse noch weitgehend auf die Besserung der systolischen Funktionsstörung des rechten und linken Ventrikels. Die Therapie der SIRS-Kardiomyopathie orientiert sich an den Behandlungskonzepten der septischen Kardiomyopathie. Die Prophylaxe der akuten septischen und SIRS-Kardiomyopathie beschränkt sich derzeit noch auf allgemeine Sepsis- und SIRS-Prophylaxemaßnahmen (► Kap. 4).

### Besonderheiten der Herzinsuffizienz bei Sepsis/septischem Schock und Multiorganversagen: akute septische Kardiomyopathie

Die Kasuistik der ■ Abb. 11-1 verdeutlicht die typischen Herz-Kreislauf-Veränderungen, wie sie bei gramnegativem und grampositivem septischen Schock im Rahmen des Multiorganversagens gefunden werden: Der Blutdruckabfall infolge der Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstands bis auf etwa 30 % der Norm kann bis zu einem gewissen Grad durch einen Anstieg des Herzzeitvolumens kompensiert werden. Herzzeitvolumen/Herzindex und Schlagvolumenindex steigen dabei um so mehr an, je stärker der systemische Gefäßwiderstand abfällt (■ Abb. 11-2).

Eine so weitgehende Kompensation – d.h. ein Anstieg des Herzzeitvolumens auf das Zwei- bis Dreifache der Norm – wird allerdings 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« syste-

mischen Gefäßwiderstand meist nicht erniedrigt oder sogar leicht erhöht; berücksichtigt man jedoch die inverse Korrelation mit dem systemischen Gefäßwiderstand (■ Abb. 2-13, 11-2), so wird die eingeschränkte Pumpleistung des Herzens bei vielen Patienten in der hyperdynamen Phase des septischen Schocks (Pilz et al. 1994; Silverman et al. 1993) und sogar bereits bei normotensiver Sepsis (Raper et al. 1989) rasch evident.

Diese ausgeprägte Pumpfunktionseinschränkung findet sich sowohl bei verschiedenen Formen der gramnegativen als auch der grampositiven Sepsis, bei der Pilzsepsis (■ Abb. 11-3), der Meningokokkensepsis (Pathan et al. 2002; Stange et al. 2001) und dem Streptokokken-»Toxic-shock«-Syndrom (Case Records of the Massachusetts General Hospital 2002).

Erfreulicherweise sind die Pumpfunktionseinschränkungen von linkem und rechtem Ventrikel potenziell in 7–10 bzw. 7–14 Tagen reversibel (Krisnagopalan et al. 2002).

Welche strukturellen Störungen dieser Pumpfunktionseinschränkung zugrunde liegen, ist allerdings noch weitgehend unklar; im Obduktionsgut (Müller-Höcker u. Haerty 1993) finden sich unspezifische Veränderungen – wie häufig bei Myokardischämie und Schock – mit Herzvergrößerung und -dilatation, interstitiellem Ödem, Hyperkontraktionsbändern, Zellnekrose, Kalziumüberladung der Kardiomyozyten, Mitochondrienschwellung und Cristaschädigungen, Lipidakkumulationen und Kardiomyozytenfragmentierung

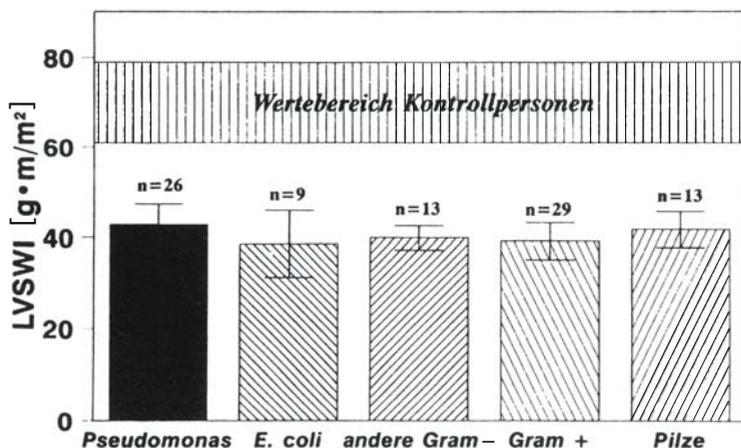
sowie außerdem mit Zeichen der Hypersensitivitätsmyokarditis mit lymphozytären und eosinophilen Infiltraten (Case Records of the Massachusetts General Hospital 2002). Beim experimentellen Endotoxinschock korreliert die Pumpfunktionseinschränkung mit einem interstitiellen Myokardödem, einer Verzehnfachung strukturell abnormer Kardiomyozyten (7,6 vs. 0,8%) und einer Verfünfachung der leukozytär besiedelten Myokardkapillaren (Goddard et al. 1996).

Die Besonderheiten der Herzinsuffizienz beim pädiatrischen septischen Schock im Vergleich zu der hier beschriebenen septischen Kardiomyopathie des Erwachsenen finden sich in ► Kap. 24 sowie bei Ellenby et al. 2001, Tibby u. Murdoch 2002 und Tabutt 2001.

- ❗ Die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz bei Sepsis erfordert eine eigenständige Betrachtungsweise, die sich nicht ausschließlich an der Behandlung der nichtseptisch bedingten, »klassischen« akuten Herzinsuffizienz orientieren kann!

## Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring

Der »klassische« septische Schock des Intensivpatienten (► Kap. 1) nach adäquater Volumensubsti-



■ Abb. 11-3. Kardiiale Dysfunktion – gemessen als linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (LVSWI) – bei verschiedenen Formen der gramnegativen (Gram –), der grampositiven (Gram +) und der Pilzsepsis. (Mod. nach Pilz et al. 1994a)



▣ **Abb. 11-4.** Patient mit septischem Schock auf der Intensivstation in der postinitialen »Steady-state«-Phase nach adäquater Volumensubstitution. Ausgeprägtes Kapillarlecksyndrom mit massiver Ödembildung an Kopf und Stamm (a) sowie an den Händen (b). An der Hand sind weiterhin Petechien im Rahmen der sepsisbedingten disseminierten intravasalen Gerinnung zu erkennen (b)

tution in der »Steady-state«-Phase – hyperzirkulatorischer, »warmer« Schock mit ausgeprägtem Kapillarlecksyndrom (▣ Abb. 11-4; ▣ Tabelle 11-3) – ist unschwer zu diagnostizieren. Schwieriger ist die Erkennung allerdings bei aptyischeren Sepsisverläufen (► Kap. 1) und v.a. in der Sepsisfrühphase vor Beginn der Volumenbehandlung, bei der häufig ein zentralisierter, »kühler« Schock vorliegt (▣ Tabelle 11-1).

Bei unklarer Situation sind differenzialdiagnostisch Schockzustände mit Fieber unterschiedlicher Ursache zu erwägen: Lungenembolie, infarktbedingter kardiogener Schock, Schock im Rahmen einer Addison-Krise (Dellinger 2003). Der Schock im Rahmen eines schweren SIRS – »SIRS-Schock« – (► Kap. 1) läuft häufig als mitigierte Form des septischen Schocks ab, mit einer geringer ausgeprägten Hyperzirkulation und Vasodilatation (▣ Tabelle 11-3). Nicht selten propft sich auf einen – meist infarktbedingten – prolongierten kardiogenen Schock eine septische Komponente auf (▣ Tabelle 11-3). Der infarktbedingte kardiogene Schock kann ebenfalls ausgeprägte Züge eines SIRS-Schocks aufweisen, mit vergleichbar hohen IL-6-Serumspiegeln wie ein septischer Schock (Prondzinsky u. Werdan 2003).

Zu den wenig bekannten Differenzialdiagnosen des septischen Schocks – aber mit therapeutischen Konsequenzen – zählt das Kapillarlecksyndrom mit rezidivierenden Schockepisoden in Verbindung mit einer monoklonalen Gammopathie (Müller u. Schmidt 2004) oder im Rahmen eines angeborenen oder erworbenen C1-Esterase-Mangels. Neben der massiven Volumensubstitution in der Akutphase werden im ersteren Fall zur Anfallsprophylaxe  $\beta_2$ -Sympathomimetika (Terbutalin, Salbutamol) und Phosphodiesterasehemmer (Theophyllin) sowie – experimentell – Leukotrienrezeptorantagonisten, wie Montelukast, empfohlen (Müller u. Schmidt 2004), in letzterem Fall die Substitution mit C1-Esterase-Inhibitor.

Als weitere seltene Differenzialdiagnose des septischen Schocks ist auch das reaktive Makrophagenaktivierungssyndrom zu nennen, das ein dem septischen Schock sehr ähnliches Krankheitsbild nichtinfektiöser Genese bietet. Der Verdacht sollte immer bei einer ausgeprägten Hyperferritinämie eines Patienten mit »septischem Schock« gestellt werden. Therapeutisch ist der Einsatz von Immunglobulinen indiziert (Emmenegger et al. 2001).

■ **Tabelle 11-3.** Septischer, SIRS (»Fieber+MODS«) und kardiogener Schock im Vergleich

Parameter	Septischer Schock (n=14+29*)	Fieber+MODS (n=11)	Kardiogener Schock (n=7+15*)	Normalbereich
<b>Sepsisschweregrad</b>				
Sepssscore nach Elebute u. Stonere	22 ± 4/19,0 ± 5,9*	13 ± 4	13 ± 3/11,0 ± 5,9*	
<b>Schweregrad der Erkrankung (MODS)</b>				
APACHE-II-Score	32 ± 6/29,3 ± 6,6	26 ± 4	29 ± 3/20,3 ± 8,4*	
<b>Hämodynamik</b>				
HI (l/min/m <sup>2</sup> )	4,8 ± 1,4/5,75 ± 1,75*	3,0 ± 0,5	2,3 ± 0,2/1,69 ± 0,46	2,8–4,2 <sup>+</sup>
SVR (dyn×s/m <sup>5</sup> )	597 ± 149/389 ± 126*	1115 ± 178	1295 ± 180/1573 ± 478*	1100 ± 200 <sup>+</sup>
LVSWI (g×m/m <sup>2</sup> )	37,5 ± 12,5	36,6 ± 6,7	21,4 ± 4,3	45–80 <sup>+</sup>
<b>O<sub>2</sub>-Parameter</b>				
DO <sub>2</sub> (ml×min/m <sup>2</sup> )	648 ± 246	446 ± 86	332 ± 20	517–690 <sup>+</sup>
VO <sub>2</sub> (ml×min/m <sup>2</sup> )	160 ± 52	146 ± 22	123 ± 36	103–149 <sup>+</sup>
O <sub>2</sub> -Extraktion (%)	28 ± 16	34 ± 9	37 ± 11	
Lokaler mittlerer Skelettmuskel-pO <sub>2</sub> (mmHg)	45,7 ± 12	27,6 ± 5	17,6 ± 3	32 ± 9 <sup>#</sup>
<b>Körpertemperatur (°C)</b>	38,5 ± 1,2*		38,4 ± 1,0*	
<b>Laborwerte</b>				
Leukozyten (G/l)	16,7 ± 8,3*		13,9 ± 6,3*	4,3–10,8
Laktat (mmol/l)	3,7 ± 5,4*		3,4 ± 2,8*	0,6–1,7 (venös)
Prokalzitonin	↑↑ <sup>#</sup>	(↑) <sup>#</sup>		

Angaben aus Werdan et al. 1991; Boekstegers et al. 1994b.

\* Pilz et al. 1989; <sup>+</sup> Burchardi et al. 2000, S. 626–631; <sup>#</sup> De Werra et al. 1997.

Die Angaben für DO<sub>2</sub> und VO<sub>2</sub> wurden nach Burchardi et al. 2000, S. 626–631, aus den nichtindexierten Normalwerten durch Division mit 1,74 m<sup>-2</sup> berechnet.

Sepssscore nach Elebute u. Stoner: siehe Elebute u. Stoner 1983; APACHE-II-Score: siehe Knaus et al. 1985.

HI Herzindex; SVR systemischer Gefäßwiderstand (»systemic vascular resistance«); LVSWI linksventrikulärer Schlagarbeitsindex; DO<sub>2</sub> Sauerstoffangebot; VO<sub>2</sub> Sauerstoffverbrauch

## EKG: in der Regel nur unspezifische Ischämiezeichen!

Das EKG zeigt bei septischem Kreislaufschock und septischer Kardiomyopathie keine spezifischen Veränderungen. Zu finden sind allenfalls Zeichen einer Myokardischämie mit ST-Strecken-Senkungen und – unspezifischen – T-Negativierungen (Hoffmann u. Welte 2002; Mair et al. 1995; Spies et al. 1998). Erleidet ein Sepsispatient einen Myokardinfarkt, so sind die EKG-Veränderungen ebenfalls häufig dafür nicht typisch.

Bei Meningokokkenmeningitis mit septischem Schock sind reversible konvexe ST-Strecken-Hebungen im Posterolateralebereich beschrieben worden (Gach et al. 2001), verbunden mit einem Anstieg der Konzentration der herzspezifischen Isoform der Kreatinkinase (CK-MB) auf Werte bis zu 3454 IU/l (CK) bzw. 234 µg/l (CK-MB), ohne nachfolgende Ausbildung von Q-Zacken. Ursächlich wurden von den Autoren neben einer massiven Sympathikusaktivierung – wie bei zerebralen Läsionen nichtseptischer Genese mit ähnlichen EKG-Veränderungen (Bailey u. Chaitman 2003) –

v.a. eine reversible Myokardischämie im Rahmen der Schocksymptomatik oder aber reversible Koronarspasmen diskutiert (Gach et al. 2001).

### Praxistipp

Schreiben Sie bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock täglich ein EKG (s. auch ► Abschnitt »Kardinale Begleiterkrankungen«), auch wenn die zu beobachtenden EKG-Veränderungen recht unspezifisch sind. Sie schärfen mit diesem Vorgehen den Blick für das Auftreten einer septischen Kardiomyopathie!

## Labordiagnostik: Achten Sie auf das Troponin!

### Laktat

Eine Hyperlaktatämie ( $>2$  mEq/l) gilt als Gewebeshyoxiemarker. Bei Sepsispatienten kann ein erhöhter Blutlaktatwert aber auch andere Ursachen haben, v.a. wenn die Spiegel bei hämodynamisch stabilen Sepsispatienten nicht höher als 2–4 mEq/l betragen (De Backer 2003; Jakob et al. 2001). Zu diesen Ursachen zählen bei Sepsis eine Hemmung der Pyruvatdehydrogenase mit konsekutiv vermehrter Laktatproduktion – nach Endotoxinapplikation und bei Sepsis aufgezeigt –, eine gesteigerte aerobe Glykolyse mit vermehrtem Anfall von Pyruvat und Laktat, eine vermehrte regionale Laktatproduktion (Lunge, Magen-Darm-Trakt, Blutzellen) sowie eine verminderte Laktat-Clearance durch die Leber.

- ❗ **Ungeachtet der unterschiedlichen Ursachen eines Laktatkonzentrationsanstiegs zeigt eine Laktatazidose – besonders wenn sie persistiert – eine ungünstige Prognose an, der Laktatkonzentrationsabfall eine verbesserte Überlebenschance (De Backer 2003; Vincent 2001).**

### Prokalzitonin und Zytokine

Prokalzitonin gilt derzeit als der entscheidende Sepsismarker (► Kap. 4; De Werra et al. 1997).

Zytokine – insbesondere Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und die beiden löslichen TNF-Rezeptoren I und II – sind klassi-

sche Inflammationsmarker, deren Plasmaspiegel eine gewisse Korrelation mit dem Schweregrad der Sepsis – und damit auch mit dem septischen Schock – zeigen (► Kap. 4). Eine weiterführende Hilfestellung speziell bei der quantitativen Schweregradeinschätzung des septischen Kreislaufchocks und der septischen Kardiomyopathie ist nicht erkennbar.

### Natriuretische Peptide

Natriuretische Peptide – wie das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das B-Typ-natriuretische Peptid (»brain natriuretic peptide«, BNP) – sind Indikatoren der mit einer ungünstigen Prognose gekoppelten Herzfunktionseinschränkung (Charpentier et al. 2004). Darüber hinaus können Zytokine der Interleukin-6-Familie die Sekretion von ANP und BNP induzieren.

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

- ❗ **Der Plasma-BNP-Spiegel-Anstieg beim septischen Schock reflektiert – weitgehend inflammationsunabhängig – den Schweregrad der septischen Kardiomyopathie.**

### Troponin und Kreatinkinase-Aktivität

Bei 30–80 % der Patienten mit Sepsis und septischem Schock findet sich ein Anstieg der herzspezifischen Marker Troponin T und Troponin I (Klein Gunnewick u. van de Leur 2003; Wu 2001). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist dieser Troponinspiegelanstieg Ausdruck einer irreversiblen Herzschränkung im Sinne eines Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkts (NSTEMI; ohne ST-Strecken-Hebung und ohne Anstieg der Konzentration der herzspezifischen Kreatinkinase, CK-MB) oder eines ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkts (STEMI; mit ST-Strecken-Hebung und mit CK-MB-Spiegel-Anstieg). Ob der Troponinwertanstieg bei Sepsis und septischem Schock

immer einen irreversiblen Herzschaden reflektiert, ist fraglich. Zumindest findet man Troponinwerterhöhungen auch bei denjenigen Patienten, bei denen keine koronare Herzkrankheit vorliegt (Ammann et al. 2001).

Unabhängig davon, ob erhöhte Troponinspiegel bei schwerer Sepsis und septischem Schock einen irreversiblen oder »nur« einen reversiblen Herzschaden anzeigen, korrelieren erhöhte Troponinspiegel mit einer ungünstigen Prognose und einem hohen Noradrenalinbedarf (■ Tabelle 11-4); hinsichtlich der Korrelation mit der Einschränkung der kardialen Pumpfunktion sind die Literaturdaten weniger einheitlich (■ Tabelle 11-4; Spies et al. 1998; Wu 2001).

Die Messungen der Aktivität der Kreatinkinase (CK) und des »herzspezifischen« CK-MB-Isoenzym sind weniger aussagekräftig (■ Tabelle 11-4), ausgenommen es liegt ein akuter ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt »klassisch-schämischer« Genese bei einem Sepsispatienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit vor (► Abschnitt »Kardiale Begleiterkrankungen«).

#### Praxistipp

Denken Sie an die Serum-Troponin-I/-T-Spiegel-Bestimmung. Troponin I/T ist ein relevanter Prognosemarker und weist auf das Auftreten einer septischen Kardiomyopathie bzw. auf eine Myokardischämie bei begleitender koronarer Herzerkrankung hin!

### Echokardiographie: zur Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie nicht ausreichend!

Mittels transthorakaler und – zu bevorzugen – transösophagealer Echokardiographie (Charpentier et al. 2004) einschließlich transnasaler Technik und portabler Echokardiographiegeräte (Bartel 2004; Greim et al. 1998; Jardin et al. 1994; McLean 1998; Poortmans et al. 2001; Voga u. Krivec 2000) lassen sich zwar die enddiastolischen und endsystolischen Herzvolumina bzw. -durchmesser bestimmen; der Schweregrad der Myokarddepression – gemessen als linksventrikuläre sys-

tolische Durchmesserverkürzung bzw. linksventrikuläre Auswurffraktion – wird dagegen bei Nichtbeachtung der erniedrigten Nachlast häufig unterschätzt (► Abschnitt »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet«; Heerman et al. 2001).

**!** Die Echokardiographiemessungen sind auf eine »normale« Nachlast bezogen, nicht auf die drastisch verminderte Nachlast des Patienten mit septischem Schock!

Muss im Rahmen eines ARDS oder kardiopulmonaler Begleiterkrankungen eine Belastung des rechten Ventrikels infolge einer pulmonalen Hypertonie angenommen werden, so erlaubt die Echokardiographie den Nachweis einer vergrößerten, hypokontraktilen rechten Herzkammer und die nichtinvasive Abschätzung der pulmonalen Hypertonie.

Die nur auf wenigen Intensivstationen verfügbare Radionuklidventrikulographie (Messung von endsystolischem und enddiastolischem Volumen und Berechnung der linksventrikulären Auswurffraktion) hat Wesentliches zur Charakterisierung der septischen Herzschädigung beigetragen (Parrillo 1989); für die Routine ist sie entbehrlich.

### Invasives hämodynamisches Monitoring: HI und SVR – beides sollten Sie bestimmen!

Die klinische Einschätzung des Herzzeitvolumens ist unzureichend, und auch ein normaler mittlerer Blutdruck bedeutet nicht unbedingt ein ausreichendes Herzzeitvolumen (Eisenberg et al. 1984; Staudinger et al. 1998). Insofern sind wir auf nichtinvasive und invasive hämodynamische Monitoringverfahren angewiesen, auch wenn sie alle ihre spezifischen Schwächen (Bellomo u. Uchino 2003; Pinsky 2003b; Shepherd et al. 1994) und Risiken (Janssen & Haurath 1998) haben.

Zur Charakterisierung des Schweregrades des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie benötigen Sie die Bestimmung – der Herzfrequenz, des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks,

■ **Tabelle 11-4.** Kardiales Troponin T (cTn T) bei Intensivstationspatienten mit Sepsis

	cTn T ≥0,2 µg/l (n=18)	cTn T <0,2 µg/l (n=8)	p-Wert
<b>Letalität</b>	15/18 (83%)	3/8(37%)	
<b>Serumtroponinwerte</b>			
– Serum-Troponin T (Ausgangswert) (µg/l)	0,15 (0,00–5,0)	0,04 (0,00–0,14)	0,007
– Serum-Troponin T (Maximum) (µg/l)	3,28 (0,22–7,98)	0,11 (0,06–0,18)	0,000
<b>Serumkreatinkinase- (CK-) und -CK-MB-Werte</b>			
– Serum-CK-MB (Ausgangswert) (U/l)	8 (0–20)	3 (2–12)	0,024
– Serum-CK-MB (Maximum) (U/l)	7 (0–26)	4 (1–12)	0,065
– Serum-CK (Ausgangswert) (U/l)	109 (1–1177)	49 (1–412)	0,232
– Serum-CK (Maximum) (U/l)	107 (10–2060)	56 (4–412)	0,420
<b>EKG</b>			
– Ischämie wahrscheinlich	7/18	3/8	0,947
– Vorhandensein einer Ischämie nicht zu entscheiden	2/18	1/8	0,920
– Keine Ischämie	9/18	4/8	1,00
<b>Herz-Kreislauf-Funktion</b>			
– Herzfrequenz (Ausgangswert) (min <sup>-1</sup> )	114 (75–144)	113 (104–138)	0,393
– Herzfrequenz (Maximum) (min <sup>-1</sup> )	129 (88–157)	126 (110–152)	0,610
– Herzindex (Ausgangswert) (l/min/m <sup>2</sup> )	4,2 (2,2–9,1)	4,8 (3,1–5,3)	0,461
– Herzindex (Maximum) (l/min/m <sup>2</sup> )	5,2 (2,4–7,1)	5,2 (4,6–6,2)	0,673
<b>Katecholamintherapie</b>			
– Dopamin	Kein signifikanter Unterschied		
– Dobutamin	Kein signifikanter Unterschied		
– Noradrenalin	++	+	Signifikant
<b>O<sub>2</sub>-Parameter</b>			
– p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	Kein signifikanter Unterschied		
– O <sub>2</sub> -Angebot (DO <sub>2</sub> )	Kein signifikanter Unterschied		
– O <sub>2</sub> -Verbrauch (VO <sub>2</sub> )	Kein signifikanter Unterschied		

Troponin-, CK-, Herzfrequenz- und Herzindexwerte sind als Median mit Bereich angegeben. Daten zusammengestellt aus Spies et al. 1998. p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> arterieller Sauerstoffpartialdruck

des zentralen Venendrucks, der zentralvenösen/gemischtvenösen Sauerstoffsättigung sowie des Herzzeitvolumens (HZV)/Herzindex (HI), möglichst in Relation zum SVR gewertet (► Abschnitte »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet« und »Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie«; Singer 1998);

- des systemischen Gefäßwiderstands (»systemic vascular resistance«, SVR);
- eines kardialen Vorlastmarkers des linken Ventrikels – Standard ist der Pulmonalkapillardruck (»pulmonary capillary wedge pressure«, PCWP);
- des pulmonalarteriellen systolischen, diastolischen und Mitteldrucks bei Verdacht auf Rechtsherzbelastung infolge kardiopulmona-

ler Vorerkrankungen bzw. pulmonaler Hypertonie bei ARDS.

Zur Steuerung der Behandlung von septischem Kreislaufschock und septischer Kardiomyopathie stehen Ihnen folgende – mehr oder weniger validierte – Messparameter zur Verfügung (► Abschnitt »Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufschock und septischer Kardiomyopathie«):

- zentraler Venendruck und arterieller Mitteldruck,
- arterieller Mitteldruck,
- Hämatokritwert,
- zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung,
- Herzzeitvolumen (HZV)/Herzindex (HI), möglichst in Relation zum SVR gewertet (► Abschnitte »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet« und »Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie«),
- systemischer Gefäßwiderstand (SVR) und ggf. pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR),
- extrathorakales Lungenwasser und intrathorakales Blutvolumen,
- OPS-Monitoring der Mikrozirkulation (► Abschnitt »Monitoring von Mikrozirkulation, Hepatosplanchnikusperfusion und Gewebeoxygenierung«),
- Magentonometrie sowie Monitoring der Leberperfusion und des Leberstoffwechsels (► Abschnitt »Monitoring von Mikrozirkulation, Hepatosplanchnikusperfusion und Gewebeoxygenierung«),
- Monitoring der Gewebeoxygenierung: O<sub>2</sub>-Angebot (DO<sub>2</sub>), O<sub>2</sub>-Verbrauch (VO<sub>2</sub>), O<sub>2</sub>-Extraktionsrate, O<sub>2</sub>-Flux-Test, Skelettmuskelsauerstoffpartialdruck (► Abschnitt »Monitoring von Mikrozirkulation, Hepatosplanchnikusperfusion und Gewebeoxygenierung«).

Aus klinischer Sicht wäre auch die Bestimmung des Blutvolumens beim Sepsispatienten sinnvoll. Methodische Schwierigkeiten der verfügbaren Techniken haben eine breitere klinische Anwendung bisher verhindert (Picker et al. 2001).

Die Wertigkeit der aufgeführten Messparameter hinsichtlich der evidenzbasierten Validierung ist sehr unterschiedlich. An dieser Stelle sollen lediglich Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren beschrieben werden! Praxisrelevante Empfehlungen des Einsatzes finden sich in ■ Tabelle 11-5 und weiter unten.

Mehrere der aufgeführten Messparameter – wie Herzzeitvolumen, Abschätzung der kardialen Vorlast, systemischer Gefäßwiderstand – können mit unterschiedlichen Monitoringverfahren bestimmt werden. Entscheidend ist nicht das Verfahren, sondern der Messparameter!

#### Praxistipp

Streiten Sie sich nicht mit Ihren Kollegen über das »beste« Monitoringverfahren zur Betreuung Ihrer Sepsispatienten! Wählen Sie die richtigen Messparameter für Ihre Patientenbetreuung aus und messen Sie mit demjenigen Monitoringverfahren, mit dem Sie am besten vertraut sind, das Sie am besten beherrschen und dessen Resultate Sie kompetent interpretieren können!

#### Pulmonalarterienkatheter-Monitoring – immer noch Standard der offiziellen Empfehlungen

Die Pulmonalarterienkatheter-Konsensuskonferenz (Pulmonary Artery Catheter Conference Participants 1997) und auch das »Internationale Sepsis-Forum« (Vincent 2001) empfehlen den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters (PAK) (Zink u. Graf 2001) bei allen denjenigen Patienten mit septischem Schock, bei denen mit einer initialen, intensiven und niedrigdosierten Katecholamintherapie kein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung erzielt werden kann. Die Konsensuskonferenz betont allerdings auch ausdrücklich, dass diese Empfehlung nur den Evidenzgrad D hat (bisherige Daten nur aus nichtrandomisierten Studien) und demzufolge in der Wertigkeit als unsicher einzustufen ist.

Dabei sollten der Pulmonalkapillardruck (PCWP; pulmonalarterieller Okklusionsdruck, PAOP; Wegedruck) zunächst durch Volumengabe auf den Wert eingestellt werden, der zu dem

■ **Tabelle 11-5.** Hinweise für die Praxis: Diagnostik und Monitoring des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie

Funktionseinschränkung	Messparameter	Technik	Abschnitt
Volumenmangel	ZVD	ZVK	Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
	PCWP	PAK	
	2DE-Kammerblicke, LV-Volumen ITBV/EVLW	TTE, TEE	
	RV-EDV	TPID  REF-PAK (kontinuierlich)	
Mangel an Blut-O <sub>2</sub> -Trägern	S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>	(Spezieller) ZVK (kontinuierlich)	Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
	S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	PAK (diskontinuierlich oder kontinuierlich)	
	Hb, Hk	Blutprobe	
Herzeitvolumen/ Herzindex ↓	HZV/HI	PAK (diskontinuierlich/ kontinuierlich)	Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
		TPID (diskontinuierlich)	
		PiCCO <sup>a</sup> (kontinuierlich mit Eichung)	
Systemische Vasodilatation/Nachlastsenkung	MAP, HZV/HI, SVR	Arterielle Druckmessung + PAK oder TPID/PiCCO <sup>a</sup> → Berechnung »SVR«	Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie
Pulmonale Hypertonie/ Nachlasterhöhung	PAP, HZV/HI, PVR	arterielle Druckmessung + PAK oder Doppler-TTE/TEE → Berechnung »PVR«	Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie

■ **Tabelle 11-5.** (Fortsetzung)

Funktionseinschränkung	Messparameter	Technik	Abschnitt
Myokarddepression global, linksventrikulär	Optimal: nachlastbezogene Parameter: HZV <sub>SVRrel.</sub> HI <sub>SVRrel.</sub> SVI <sub>SVRrel.</sub> LVSWI <sub>SVRrel.</sub> Derzeit übliches Vorgehen:  HZV, HI SVI LVSWI	Arterielle Druckmessung  + PAK oder TPID/PiCCO <sup>a</sup> → Berechnung »SVR« → Umrechnung <sub>SVRrel.</sub> PAK oder TPID/PiCCO <sup>a</sup>  Doppler-TTE/TEE	Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie  Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie
Myokarddepression regional	LV-/RV-Wandbewegungsstörung	TTE/TEE	Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
Rechtsherzbelastung bei pulmonaler Hypertonie/ARDS	PAP RV-Größe (qualitativ), Pumpfunktion RV-EDV, RV-EF	PAK, TTE/TEE TTE/TEE REF-PAK	Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie
Arrhythmien	Rhythmusanalyse	EKG-Monitoring	Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie
Autonome Dysfunktion	HRV <sup>b</sup>  BRS  cCRS <sub>hyperox</sub>	EKG-Monitoring  Arterielle Druckmessung + EKG EKG+p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie
Sauerstoffangebot ↓	DO <sub>2</sub>	PAK, TPID	Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
Sauerstoffverbrauch ↓	VO <sub>2</sub>	PAK, indirekte Kalorimetrie	Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
O <sub>2</sub> -Partialdruck im Gewebe gestört	p <sub>muscle</sub> O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> -Elektrode (kontinuierlich, diskontinuierlich)	Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring

■ Tabelle 11-5. (Fortsetzung)

Funktionseinschränkung	Messparameter	Technik	Abschnitt
Verhältnis von O <sub>2</sub> -Angebot zu O <sub>2</sub> -Verbrauch (DO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> ) gestört	S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> <sup>c</sup>	PAK (diskontinuierlich oder kontinuierlich)	Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
Lebervenenblutfluss gestört	HBF	Lebervenenkathetertechnik	Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
Lebervenöse O <sub>2</sub> -Sättigung gestört	S <sub>v</sub> hepO <sub>2</sub>	Lebervenenkathetertechnik	Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
Magenmukosaperfusion gestört	rCO <sub>2</sub> , (pHi)	Tonometrie (kontinuierlich, diskontinuierlich)	Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring
Leberfunktion gestört	MEGX/ICG <sub>1/2</sub>	Blutentnahme	Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring

<sup>a</sup> Die HZV-Messung mittels Pulskonturanalyse (PiCCO) ist bisher überwiegend im perioperativen Bereich validiert worden, Daten für den Intensivbereich fehlen weitestgehend.

<sup>b</sup> Eine deutliche Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität bei kritisch Kranken geht mit einer erhöhten Letalität einher. Die praktische Relevanz dieses Parameters wird derzeit evaluiert.

<sup>c</sup> Relative Veränderungen des S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> gehen in der Regel mit entsprechenden Veränderungen der S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> (zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung, gemessen in der V. cava superior) einher.

**BRS** Baroreflexsensitivität; **cCRShyperox** hyperoxische kardiale Chemoreflexsensitivität; **DO<sub>2</sub>** O<sub>2</sub>-Angebot; **EVLW** extravaskuläres Lungenvolumen; **Hb** Hämoglobin; **HBF** Lebervenenblutfluss; **HI** Herzindex; **Hk** Hämatokrit; **HRV** Herzfrequenzvariabilität; **HZV** Herzzeitvolumen; **ICG<sub>1/2</sub>** Indocyaningrün-Clearance; **ITBV** intrathorakales Blutvolumen; **LV** linker Ventrikel/linksventrikulär; **LV-Volumen** linksventrikulär-enddiastolisches, -endsystolisches und Schlagvolumen; **LVSWI** linksventrikulärer Schlagarbeitsindex; **MAP** mittlerer arterieller Blutdruck; **MEGX** Monoäthylglycinyldid-Test; **PAK** Pulmonalarterienkatheter; **PAP** pulmonalarterieller Mitteldruck; **PCWP** pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (»Wedgedruck«; Pulmonalarterienokklusionsdruck, PAOP); **pHi** Magenmukosa-pH; **PiCCO** HZV-Messung mittels Pulskonturanalyse; **PVR** pulmonaler Gefäßwiderstand; **p<sub>muscle</sub>PO<sub>2</sub>** Sauerstoffpartialdruck im Skelettmuskel; **rCO<sub>2</sub>** regionaler Magenmukosa-CO<sub>2</sub>; **REF-PAK** Rechtsventrikuläre-Auswurfaktion-Pulmonalarterienkatheter; **RV** rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär; **RV-EDV** rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; **RV-EF** rechtsventrikuläre Auswurfaktion; **ScvO<sub>2</sub>** zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung, gemessen in der V. cava superior; **S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>** gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung (A. pulmonalis); **S<sub>v</sub>hepO<sub>2</sub>** lebervenöse O<sub>2</sub>-Sättigung; **SVI** Schlagvolumenindex; **SVR** systemischer Gefäßwiderstand; **TEE** transösophageale Echokardiographie; **TPID** transpulmonale Indikatorildilution; **TTE** transthorakale Echokardiographie; **VO<sub>2</sub>** O<sub>2</sub>-Verbrauch; **ZVD** zentraler Venendruck; **ZVK** zentraler Venenkatheter.

maximal erzielbaren Herzzeitvolumen führt. Bei den meisten Sepsispatienten sind dazu meist recht hohe PCWP-Werte nötig, so dass dabei die Gefahr des Auftretens eines Lungenödems bedacht werden muss (Vincent 2001).

#### Praxistipp

Für das Monitoring der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock stellt das PAK-Monitoring inklusive Thermodilution mit Bestimmung des Herzzeitvolumens/Herzindex, des systemischen Gefäßwiderstands, des Pulmonalkapillardrucks, der gemischtenvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung und ggf. der pulmonalarteriellen Drücke auch weiterhin eine wertvolle Hilfe dar, wenn es darum geht, das Ausmaß des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie abzuschätzen und das Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung zu objektivieren! Dies setzt allerdings auch eine adäquate Ausbildung des Anwenders, das korrekte Handling der Messdaten und die sorgfältige Interpretation voraus (Gnaegi et al. 1997; Squara et al. 2003).

Die Sinnhaftigkeit des PAK-Monitorings bei kritisch Kranken war nach Publikation der ungünstigen Ergebnisse – Übersterblichkeit in der PAK-Gruppe – einer prospektiven Kohortenstudie über den Einsatz des PAK während der ersten 24 h der Intensivstationsbehandlung (Connors et al. 1996) sehr kontrovers diskutiert worden (Janssens u. Hanrath 1998; Parker u. Peruzzi 1997; Swann 2000; Young 2001). Ein NHLBI-/FDA-Workshop kam zu dem Schluss, dass es für das PAK-Monitoring bei den meisten Indikationen nur wenig überzeugende Evidenz gibt (Bernard et al. 2000).

Vier seither erschienene prospektive kontrollierte PAK-Studien in der perioperativen Phase (Bender et al. 1997; Sandham et al. 2003) bzw. bei kritisch Kranken inklusive Patienten mit septischem Schock (Rhodes et al. 2002; Richard et al. 2003) haben zwar keine Letalitätssenkung in der PAK-Gruppe gezeigt, aber zumindest auch keine Übersterblichkeit (■ Tabelle 11-6). Zudem hat das PAK-Monitoring das Behandlungskonzept signifikant modifiziert: mehr Volumen (Rhodes et

al. 2002) bzw. mehr inotrope Substanzen, Erythrozytenkonzentrate und Kolloide (Sandham et al. 2003). Dass sich diese PAK-gesteuerten Therapiemodifikationen nicht als Letalitätssenkung widerspiegeln, liegt nicht an dem Monitoringverfahren, sondern vielleicht an den noch nicht optimal definierten Zielkriterien oder an dem überschätzten Einfluss eines einzelnen Therapiekonzepts hinsichtlich der Prognose (Flieger u. Werdan 2004).

Der Pulmonalkapillardruck (»pulmonary capillary wedge pressure«, PCWP; »Wedgedruck«) – korrekter: pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP) – als kardialer Vorlastindikator (O'Quin u. Marini 1983; Packman u. Rackow 1983) wird in seiner Wertigkeit als Zielparame-ter zur Volumensubstitution durch einige Faktoren eingeschränkt: durch die sich ausbildende pulmonale Hypertonie im Falle eines hochgradig dilatierten rechten Ventrikels (Thijs 1995) und durch die Tatsache, dass bei Sepsis der Pulmonalkapillardruck höher zu sein scheint als der linksatriale und der linksventrikuläre enddiastolische Druck (Fang et al. 1996).

Darüber hinaus ist der PAOP nicht mit dem pulmonalkapillären Verschlussdruck identisch (Pinsky 2003a), er korreliert nur unzuverlässig mit dem rechts- oder linksventrikulären enddiastolischen Volumen (Nelson 1997), und der PAOP sagt eine Veränderung des Herzzeitvolumens nach Volumengabe nur unzureichend voraus (Diebel 1992; Reuter 2002). Der Einfluss einer PEEP-Beatmung und von Vasopressoren ist groß und individuell nicht vorhersagbar, sodass versucht werden sollte, für jeden Patienten denjenigen PAOP-Wert anzustreben, der mit dem größtmöglichen Herzzeitvolumen einhergeht (Burchardi et al. 2000, S. 601–613; Vincent 2001).

Die Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks mittels transthorakaler Dopplerechokardiographie ist zwar auch bei internistischen Intensivpatienten möglich, erfordert jedoch viel Erfahrung (Boussuges et al. 2002; Martins et al. 2001).

Die Quantifizierung der Pumpfunktionseinschränkung des Herzens als Ausdruck der septischen Kardiomyopathie ist mit dem PAK-Monitoring durch Bestimmung des Herzzeitvolumens/Herzindex sowie des linksventrikulären Schlagvolumen- und Schlagarbeitsindex in Relation zum

■ **Tabelle 11-6.** Komplikationen des Monitorings mit Pulmonalarterienkatheter (PAK) und Zentralvenendruckkatheter (ZVD) im Vergleich. (Aus Flieger u. Werdan 2004)

	PAK-Gruppe [%]	ZVD-Gruppe [%]	p
Letalität Sandham-Studie (n=1954)*	7,8	7,7%	n.s.
Letalität Rhodes-Studie (n=201)**	47,9	47,6	>0,95
Lungenembolie*	0,9	0	0,004
Arterielle Fehlpunktion*	0,3	0,1	0,37
Pneumothorax*	0,9	0,4	0,36
Kathetersepsis*	1,3	1,3	0,95
Kammertachykardien*	0,2	0,2	1,00
Supraventrikuläre Tachykardien*	9,1	8,9	0,95
»Platzierungsarrhythmien«**	3/96		
Abfall der Thrombozytenzahlen an Tag 5 [G/l]**	135	174	<0,05

\* Sandham et al. 2002; \*\* Rhodes et al. 2002.

n.s. nicht signifikant.

systemischen Gefäßwiderstand möglich (► Abschnitte »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet« und »Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie«).

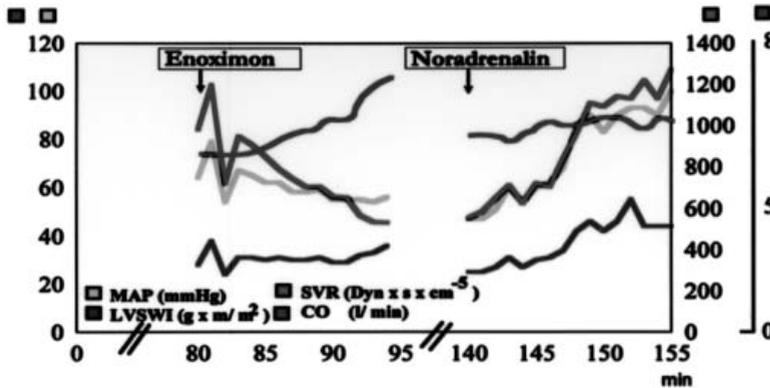
Kontinuierliches Monitoring von Herzzeitvolumen/Herzindex, systemischem Gefäßwiderstand und links-/rechtsventrikulärer Pumpfunktion – evtl. in Verbindung mit dem kontinuierlichen Monitoring der zentral-/gemischtvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung – lässt die simultane Dysfunktion von Kreislauf und Herz besonders eindrücklich zur Darstellung kommen (■ Abb. 11-5). Die Online-Registrierung des HZV bei Sepsispatienten ist valide (Sun et al. 2002), und sie ermöglicht die Registrierung der – überraschend – ausgeprägten HZV-Schwankungen bei Sepsispatienten, die bei der intermittierenden Bolusmethode dem Nachweis sehr häufig entgehen (Prien u. Wuchkow 1994).

Rechtsventrikuläre Dilatation und Abnahme der rechtsventrikulären Auswurfraction lassen sich mit einem speziellen Rechtsherzkatheter (REF-Katheter, Fa. Edwards) quantifizieren (Zwissler u. Briegel 1998).

### Alternativen zum PAK-Monitoring

Bei all der intensiven Suche nach weniger invasiven PAK-Alternativen (Bellomo u. Uchino 2003; Pinsky 2003b; Tibby u. Murdoch 2002) darf nicht vergessen werden, dass bisher für kein hämodynamisches Monitoringverfahren eine Prognoseverbesserung des damit überwachten Patienten nachgewiesen worden ist. Diese Verfahren dienen vielmehr zur Unterstützung des Intensivmediziners, um den Krankheitsverlauf seines Patienten besser zu verstehen und die medikamentöse Therapie anpassen und steuern zu können (Goldstein et al. 2003).

Im Gegensatz zum einzelnen Monitoringverfahren ist das Gesamtkonzept der Intensivtechnologie prognostisch bedeutungsvoll: Das relative Sterberisiko korreliert invers mit der Verfügbarkeit von Intensivstationstechnologie (Bastos et al. 1995). Insofern kann es problematisch sein, ein Monitoringkonzept wie das PAK-Monitoring ohne adäquat validierten Ersatz aus dem Gesamtkonzept der Intensivtechnologie herauszunehmen.



■ **Abb. 11-5.** Kontinuierliches Hämodynamikmonitoring von inotrop-vasoaktiven Pharmaka. Bei 2 Patienten ist der Einfluss des Phosphodiesterasehemmers Enoximon bzw. des Katecholamins Noradrenalin auf die Hämodynamik durch kontinuierliche Messung und Bestimmung (Intellith-Vigilance-System, Fa. Edwards) von mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP), linksventrikulärem Schlagarbeitsindex (LVS WI), systemischem Gefäßwiderstand (SVR) und Herzzeitvolumen (CO) dargestellt. Enoximon führt zur Perfusionssteigerung: Es kommt zu einer deutlichen Zunahme des Herzzeitvolumens v. a. durch Vasodilatation (SVR ↓) und in wesentlich geringerem Maße durch eine positiv inotrope Wirkung (minimaler Anstieg des LVS WI); der Blutdruck fällt dabei etwas ab. Noradrenalin bewirkt dagegen eine Blutdruckstabilisierung durch seine vasopressorische Wirkung (SVR ↑); die positiv inotrope Wirkung (LVS WI ↑) lässt trotz Nachlasterhöhung das Herzzeitvolumen noch gering ansteigen

❶ **Auch PAK-Alternativmethoden müssen erlernt und richtig angewandt werden!**

**Transpulmonale Indikatordilution (TPID).** Für dieses diskontinuierliche Monitoringverfahren ist lediglich ein arterieller Katheter von 3 oder 4 F erforderlich (Sakka et al. 1999; v. Spiegel et al. 1996). Mit der TPID lassen sich neben HZV, SVR und  $DO_2$  auch das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) – Volumen des kleinen Kreislaufs und des Herzens – und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmen (► Abschnitt »Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufschock und septischer Kardiomyopathie«). Das ITBV scheint das derzeit geeignetste Maß zur Abschätzung der kardialen Vorlast zu sein (Lichtwarck-Aschoff et al. 1996; Tibby u. Murdoch 2002). Änderungen des ITBV korrelieren bei ARDS-Patienten wesentlich besser mit Änderungen des Herzindex als Änderungen des PAOP. Weist der EVLW-Wert (v. Spiegel u. Hering 1999) auf ein beginnendes Lungenödem hin, so muss bei der Volumetherapie Zurückhaltung geübt werden.

**Pulskonturmethode (PiCCO).** Die kontinuierlich arbeitende PiCCO-Methode ist eine Kombination

aus transpulmonalem Indikatordilutionsverfahren (TPID) und arterieller Pulskonturanalyse. Sie beruht auf der Annahme, dass die arterielle Druckkurve in Beziehung zum Schlagvolumen des Herzens gesetzt werden kann und damit eine Bestimmung des Herzzeitvolumens möglich ist. Auch für dieses Verfahren werden nur ein zentralvenöser und ein arterieller Katheter benötigt, allerdings müssen die Messungen in regelmäßigen Abständen – z. B. alle 8 h (Goedje 2002) – mit der TPID rekali­briert werden. Mit der TPID-Methode lassen sich folgende Parameter erheben: kontinuierlich gemessenes Herzzeitvolumen (kHzV) mittels Pulskonturanalyse und diskontinuierlicher TPID-Eichung, intrathorakales Blutvolumen (ITBV), extravasales Lungenwasser (EVLW) und Schlagvolumenvariation (SVV). Bei internistischen Intensivstationspatienten scheint für die PiCCO-Methode noch Validierungsbedarf zu bestehen, da bisher noch keine ausreichenden Daten vorliegen (Janssens 2003b).

**HZV-Bestimmung mit dem transösophagealen Doppler.** Bei diesem Verfahren wird mit einem transösophageal platzierten Transducer die Blutflussgeschwindigkeit in der thorakalen Aorta de-

scendens bestimmt. Dem breiten Einsatz dieser viel versprechenden Methode steht derzeit die fehlende Validierung bei einem Großteil intensivmedizinischer und v.a. internistischer Patienten entgegen (Janssens 2003b; Rodriguez u. Berumen 2000).

**Weitere Verfahren.** Hier sind die Bioimpedanzkardiographie, die HZV-Bestimmung mit der Lithiumdilutionsmethode (LIDCO) und das NICO-Monitoring (partielle CO<sub>2</sub>-Rückatmung) zu nennen (Janssens 2003b). Diese Verfahren sind derzeit in Erprobung. Die nur auf wenigen Intensivstationen verfügbare Radionuklidventrikulographie (Messung von endsystolischem und enddiastolischem Volumen und Berechnung der linksventrikulären Auswurffraktion) hat Wesentliches zur Charakterisierung der septischen Herzschädigung beigetragen (Parrilo 1989); für die Routine ist sie entbehrlich. Weitere nichtinvasive, in ihrer Aussagekraft jedoch eingeschränkte Verfahren zur Beurteilung der Herzfunktion sind die Impedanzkardiographie (Doering et al. 1995; Van der Meer u. de Vries 1996; Spiering et al. 1998) sowie die Bestimmung der systolischen und diastolischen Zeitintervalle (Mattar et al. 1991) und der Herzfrequenzänderungen (Sasse et al. 1996).

### Messung des zentralen Venendrucks

Der zentrale Venendruck (ZVD) ist ein Parameter zur Abschätzung des zirkulierenden Blutvolumens (Hydratationszustand) und des Funktionszustands des rechten Ventrikels (rechtsventrikuläre Förderleistung; Magden 1998).

Als ZVD gilt unter klinischen Bedingungen der Druck im klappenlosen oberen Hohlvenensystem (V. cava superior oder Vv. brachiocephalicae). Die Normwerte liegen zwischen 4 und 12 cm H<sub>2</sub>O. Wegen dieses weiten Normbereichs und der Abhängigkeit von der äußeren Markierung des Bezugspunkts (rechter Vorhof) sind weniger die Absolutwerte, sondern v.a. Veränderungen des ZVD aussagekräftig. Zur zentralen Venendruckmessung ist ein zentraler Venenkatheter erforderlich, der mit einem Venotonometer verbunden wird. Weiterhin besteht auf der Intensivstation die Möglichkeit der kontinuierlichen ZVD-Messung über mechanoelektrische Druckwandler.

Die zentrale Lage des Katheters zeigt sich an den respiratorischen Druckschwankungen, sie ist röntgenologisch zu kontrollieren. Als Bezugsebene (Nulllinie der Messskala) dient die Höhe des rechten Vorhofs (an der äußeren Thoraxwand mit einem Farbstift markieren). Bei flach liegenden Patienten ist dies der Übergang von den oberen 2/5 zu den unteren 3/5 des sagittalen Thoraxdurchmessers in Sternnummitte. Eine weitere gebräuchliche Bezugsebene liegt 5 cm unterhalb des Angulus sterni oder 10 cm über der Auflagefläche des Patienten. Exakte, reproduzierbare Messwerte sind nur bei Horizontallage und ruhiger Atmung möglich. Eine eventuelle Beatmung muss bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Ein erniedrigter ZVD (evtl. bis auf negative Werte) zeigt eine Hypovolämie an. Ein erhöhter ZVD bedeutet Hypervolämie oder – neben anderen Ursachen – Rechtsherz- bzw. Globalinsuffizienz.

### Praxistipp

**Das leistet der ZVD:** Ein ZVD-Korridor von 8–12 mm Hg ist evidenzbasierter Bestandteil der zielorientierten Herz-Kreislauf-Therapie von schwerer Sepsis und septischem Schock in den ersten 6 h auf der Notaufnahme (► Abschnitt »Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufchock und septischer Kardiomyopathie«; Rivers et al. 2001) und ebenso, allerdings nicht im selben Maße evidenzbasiert – mit 8–14 mm Hg –, der Standardtherapie auf der Intensivstation (► Abschnitt »Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufchock und septischer Kardiomyopathie«).

**Das leistet der ZVD nicht:** Für die Beurteilung des linksventrikulären Füllungsdrucks und der linksventrikulären Funktion ist der ZVD nicht geeignet. Der ZVD korreliert nicht mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen (Nelson 1997). Der ZVD sagt eine Veränderung des HZV nach Volumengabe nur unzureichend voraus (Diebel et al. 1992; Reuter et al. 2002).

## Zentralvenöse ( $S_{cv}O_2$ ) und gemischtvenöse ( $S_vO_2$ )

### Sauerstoffsättigung

Mittels spezieller Venenkatheter (Fa. Edwards) lässt sich die zentralvenöse  $O_2$ -Sättigung in der V. cava superior messen (Rivers et al. 2001). Eine  $S_{cv}O_2$  von  $<60\%$  spricht für eine verstärkte Gewebesaerostoffausschöpfung infolge eines beträchtlich erniedrigten HZV.

Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in den ersten 6 h auf der Notaufnahme haben bei einem  $S_{cv}O_2$  von  $\geq 70\%$  eine im Vergleich zu den konventionell auf der Intensivstation behandelten Patienten günstigere Prognose (Letalität: 33,3 % vs. 49,2 %; Rivers et al. 2001).

#### Praxistipp

**Das leistet die  $S_{cv}O_2$ :** Ein  $S_{cv}O_2$ -Korridor von  $\geq 70\%$  ist evidenzbasierter Bestandteil der zielorientierten Herz-Kreislauf-Therapie von schwerer Sepsis und septischem Schock in den ersten 6 h auf der Notaufnahme (► Abschnitt »Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufschock und septischer Kardiomyopathie«; Rivers et al. 2001) und ebenso – allerdings nicht im selben Maße evidenzbasiert – der Standardtherapie auf der Intensivstation (► Abschnitt »Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufschock und septischer Kardiomyopathie«).

Die gemischtvenöse  $O_2$ -Sättigung ( $S_vO_2$ ; gemessen mit dem PAK in der Pulmonalarterie; Nelson 1997) zeigt etwas höhere Werte als die  $S_{cv}O_2$  (gemessen in der V. cava superior). Die  $S_vO_2$  ist abhängig vom Herzzeitvolumen, dem  $O_2$ -Verbrauch, dem Hämoglobinwert und der arteriellen  $O_2$ -Sättigung. Der Normal- bzw. der anzustrebende Wert kritisch Kranker liegt bei 70–75 %; bei Sepsispatienten kann der Wert aufgrund einer Perfusionsmaldistribution auch höher liegen (Vincent 2001). Eine vergleichbare Validierung wie für die  $S_{cv}O_2$  als Zielkriterium (s. oben) liegt für die  $S_vO_2$  noch nicht vor.

#### Praxistipp

Eine als normal oder erhöht gemessene  $S_vO_2$  kann nicht ohne weiteres gleichgesetzt werden mit einer adäquaten Organperfusion (Boldt 2002; Vincent 2001); eine erniedrigte  $S_{cv}O_2$  sollte jedoch nach den Empfehlungen des »Internationalen Sepsis-Forums« rasch angehoben werden (Vincent 2001).

## Monitoring von Mikrozirkulation, Hepatosplanchnikusperfusion und Gewebeoxygenierung

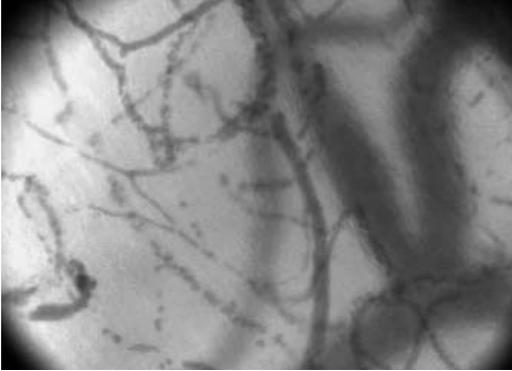
Eine regelgerechte Durchblutung auf Mikrozirkulationsebene (Gefäße bis 100–150  $\mu\text{m}$  im Durchmesser) ist Voraussetzung für eine adäquate Gewebepfusion; ein normales Herzzeitvolumen und ein normaler Blutdruck sind dafür noch nicht ausreichend.

Die regionale Durchblutung auf Mikrozirkulationsebene wird durch lokale intrinsische (Autoregulation) und durch extrinsische Faktoren (autonomes Nervensystem und humorale Faktoren) geregelt (Burchardi et al. 2000, S. 562–568). Der Blutfluss zu den einzelnen Organen wird durch den Tonus der präkapillären Arteriolen, der prä- und postkapillären Sphinktergefäße sowie durch lokale Veränderungen der metabolischen Aktivität gesteuert. Damit trägt eine intakte Mikrozirkulation entscheidend zur systemischen und regionalen Perfusion (z. B. Hepatosplanchnikusbereich) bei und sichert auf diese Weise eine adäquate Gewebeoxygenierung.

### Mikrozirkulation beim Patienten sichtbar gemacht: das OPS-Konzept

Die sublinguale Mikrozirkulation und deren erkrankungsbedingte Störungen können heutzutage beim Patienten mit der orthogonalen Polarisationsspektalbildgebung (»orthogonal polarization spectral imaging«, OPS; Groner et al. 1999) sichtbar gemacht werden (■ Abb. 11-6).

Mit dieser OPS-Methode ließ sich zeigen, dass bei schwerer Sepsis die sublinguale Mikrozirkulation in ihrer Gefäßdicke reduziert [4,5 (4,2–5,2)/mm vs. 5,4 (5,4–6,3)/mm bei Gesunden] und der



■ **Abb. 11-6.** Sublinguale Mikrozirkulation der Mundschleimhaut eines Patienten im Schock, aufgezeichnet mit der OPS-Methode (Gröner et al. 1999). Mit Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. A. Meier-Hellmann, Erfurt

Anteil der perfundierten kleinen Gefäße ( $<20\ \mu\text{m}$ ) vermindert ist [48 (33–61)% vs. 90 (89–92)% bei Gesunden]; diese Veränderungen sind bei Versterbenden ausgeprägter als bei Überlebenden. Die topische Applikation von Acetylcholin kann diese Veränderungen wieder rückgängig machen (De Backer et al. 2002; Ince 2002).

### Bewertung der Hepatosplanchnikusperfusion

Die Splanchnikusperfusion beim kritisch Kranken variiert sehr stark in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, kompensatorischer Mechanismen und therapeutischer Interventionen (Groeneveld et al. 2001; Jakob u. Takala 2000): Im Fall 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).

Bei Sepsis findet im Splanchnikusbereich eine Perfusionsredistribution von Mukosa- zu Serosa- und Muskularisarealen statt; die resultierende Mukosahypoxie und -schädigung betreffen v.a. die Spitzen der Villi; eine Zunahme der intestinalen Permeabilität mit konsekutiver Zunahme der deletären bakteriellen Translokation ist die Folge (Vincent 2001).

Zur Abschätzung der Perfusions einschränkung im Hepatosplanchnikusbereich hat die Ma-

gentonometrie eine gewisse Popularität erlangt (► Abschnitt »Magentonometrie«); die invasiven Lebervenentechniken (► Abschnitt »Messung der Leberperfusion und der Leberstoffwechselaktivität«) bleiben in der Regel speziellen Fragestellungen vorbehalten.

- ❗ **Bei Patienten mit schwerem SIRS, Sepsis und septischem Schock ist die Splanchnikusperfusion relativ erhöht, jedoch immer noch inadäquat im Verhältnis zum gesteigerten regionalen  $\text{O}_2$ -Verbrauch, sodass die  $\text{O}_2$ -Extraktionsrate hoch sein muss. Eine adäquate Flüssigkeitssubstitution sowie Katecholamine mit  $\beta$ -Adrenozeptorstimulierender Wirkung steigern die Splanchnikusperfusion und das regionale  $\text{O}_2$ -Angebot, nicht jedoch den regionalen  $\text{O}_2$ -Verbrauch; Stickoxidhemmer dagegen wirken sich auf die Splanchnikusregion ungünstig aus (Jakob u. Takala 2000).**

### Magentonometrie

Der pH-Wert der Magenmukosa (pHi) lässt sich relativ einfach über einen mit Lösung gefüllten Ballon, der in eine Magensonde inkorporiert ist, abschätzen (Magentonometrie; Lebuffe et al. 2001).

In der Anfangsphase der Propagierung der Magentonometrie wurde in mehreren Untersuchungen (Burchardi et al. 2000, S. 601–613) eine Korrelation des Magenmukosa-pH-Wertes (pHi) – Cutoff: 7,32 – mit der Prognose kritisch Kranker aufgezeigt: Je niedriger der pHi-Wert, umso ungünstiger die Prognose. Kreislaufstabilisierende Therapiemaßnahmen, die den Abfall des pH-Wertes verhinderten bzw. die den abgefallenen pH-Wert wieder in den Normbereich brachten, führten zu einer geringeren Letalität als Behandlungskonzepte ohne dieses pHi-Monitoring (Gutierrez et al. 1992).

Zwischenzeitlich ist die Berechnung des pHi-Wertes aus der gemessenen regionalen  $\text{pCO}_2$ -Konzentration der Magenmukosa aufgrund methodischer Kritik wieder verlassen worden (Burchardi et al. 2000, S. 601–613; Vincent 2001). Derzeit wird nur noch die gemessene regionale Magenmukosa- $\text{pCO}_2$ -Konzentration ( $\text{p}_g\text{CO}_2$ ) oder die Differenz aus regionalem  $\text{p}_g\text{CO}_2$  und systemischem  $\text{p}_a\text{CO}_2$ -Wert ( $\Delta\text{p}_g\text{CO}_2 - \text{p}_a\text{CO}_2$ ) angegeben. Der  $\text{p}_g$ -

CO<sub>2</sub> steigt mit zunehmender Magenmukosaazidose infolge Magenmukosahypoxie und -perfusions einschränkung an.

Die initiale Begeisterung für diese Methode ist eher einer Ernüchterung gewichen. Einwände betreffen die zum Äquilibrieren verwendeten Pufferlösungen, die zur Bestimmung des p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> verwandten Blutgasanalysegeräte, die Bedeutung der arteriellen Bikarbonatkonzentration zur Berechnung des pHi-Wertes und die Notwendigkeit der Gabe von H<sub>2</sub>-Blockern (Burchardi et al. 2000, S. 601–613). Die Kritik wird weiterhin dadurch verstärkt, dass vasoaktive Substanzen, wie Katecholamine, den p<sub>g</sub>CO<sub>2</sub> in schwer vorhersagbarer, variabler Weise beeinflussen können (Silva et al. 1998). Darüber hinaus konnte der prognostische Wert der Magentonometrie in einer prospektiven Untersuchung (Gomersall et al. 2000) nicht bestätigt werden.

- ❗ **Die Magentonometrie als prognostisch bedeutungsvoller Indikator der Splanchnikusperfusion bei kritisch Kranken wird derzeit vom »Internationalen Sepsis-Forum« (Vincent 2001) eher kritisch eingeschätzt: Die Messung zeigt eine begrenzte Sensitivität und v. a. Spezifität, sie wird durch vasoaktive Substanzen in schwer voraussagbarer Weise beeinflusst (Silva et al. 1998), und eine initiale Studie zur Therapiesteuerung mit hoher prognostischer Aussagekraft (Gutierrez et al. 1992) konnte in einer prospektiven Untersuchung (Gomersall et al. 2000) nicht bestätigt werden!**

### Messung der Leberperfusion und der Leberstoffwechselaktivität

**Lebervenenkathetertechnik.** Zur Messung der lebervenen O<sub>2</sub>-Sättigung (S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>hep) und des »Splanchnikusblutflusses« muss ein Katheter in eine Lebervene eingelegt werden (Brinkmann et al. 1998; Burchardi et al. 2000, S. 601–613; Kainuma et al. 1992).

- ❗ **In der klinischen Routine hat sich die Lebervenenkathetertechnik bisher nicht durchsetzen können.**

Ein klinischer Stellenwert der S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>hep im Sinne einer prognostischen Aussagekraft konnte bislang nur bei leberchirurgischen Eingriffen demonstriert werden (Kainuma et al. 1992).

Mit dieser Methode kann eigentlich auch keine exakte »Splanchnikusperfusion« oder »Leberperfusion« bestimmt werden, da dieses Monitoring nur eine globale Information über alle via Lebervenen drainierten Organe liefert.

**Indocyaningrün-(ICG)-Clearance.** Der Farbstoff Indocyaningrün (ICG) wird ausschließlich hepatisch eliminiert. Zur praktikablen Messung sind nach systemischer ICG-Applikation mehrere ICG-Spiegel-Bestimmungen im peripheren Blut erforderlich (Expertenforum 2000, S. 601–613; Sakka u. Meier-Hellmann 2001). Die Verminderung der ICG-Clearance weist frühzeitig auf eine Einschränkung der Leberfunktion hin (Caesar et al. 1961; Gottlieb et al. 1984; Kiefer et al. 2000); die Bilirubinwerte müssen zu diesem Zeitpunkt noch nicht erhöht sein (Burchardi et al. 2000, S. 601–613).

Mit der ICG-Technik kann auch der lebervenenöse Blutfluss (LVBF) nach der Formel LVBF=ICG-Extraktion/ICG-Clearance berechnet werden. Die ICG-Extraktion lässt sich beim kritisch Kranken allerdings nur mit der Lebervenenkathetertechnik ermitteln (Burchardi et al. 2000, S. 603; Uusaro et al. 1995a,b).

**MEGX-Test.** MEGX (Monoethylglyncinylidid) entsteht beim oxidativen Abbau von Lidocain durch das hepatische Zytochrom-P<sub>450</sub>-System. Nach Injektion von Lidocainhydrochlorid (1 mg/kgKG) werden zu genau definierten Zeitpunkten (in der Regel nach 15 und 30 min) Blutproben entnommen, und es wird unter Anwendung eines Immunfluoreszenzpolarisationstests die MEGX-Konzentration bestimmt (Burchardi et al. 2000; S. 601–613). Der MEGX-Test ist etabliert im Rahmen der Transplantationschirurgie zur Einschätzung des Lebertransplantats. Aber auch bei nicht-lebertransplantierten Patienten ist der MEGX-Test ein zuverlässiges Verfahren zur Einschätzung der Leberfunktion; er ist anderen Laborparametern, wie z.B. dem Serumbilirubinwert, in der Fähigkeit, eine eingeschränkte Leberfunktion zu erkennen, überlegen.

### ❗ Der MEGX-Test ist kein Maß für den Leberblutfluss.

### Gewebeoxygenierung

Die Gewebeoxygenierung (Sair et al. 1996; Vallet 1998) dient zur Sicherstellung eines ausreichenden zellulären Energiestatus. Die zur Messung des Energiestatus in intaktem Gewebe anwendbaren Verfahren der NIRS (»near infra-red spectroscopy«) und der Kernspintomographie zeigen erst drastische Energiestörungen an und können üblicherweise auch nicht beim Patienten eingesetzt werden. Die Untersuchung der Mitochondrienfunktion in Skelettmuskelbiopsien hat bei Sepsispatienten eine Störung der Atmungskettenaktivität aufgedeckt (Brealey et al. 2002); ein breiter klinischer Einsatz dieser Methode ist jedoch nicht zu erwarten.

In der klinischen Praxis (Vallett et al. 2000) werden zur Abschätzung einer adäquaten Gewebeoxygenierung v.a. die Werte von  $O_2$ -Angebot,  $O_2$ -Verbrauch,  $O_2$ -Extraktionsraten sowie  $O_2$ -Gewebepartialdruck herangezogen.

### $O_2$ -Angebot ( $DO_2$ ), $O_2$ -Verbrauch ( $VO_2$ ), $O_2$ -Flux-Test

$DO_2$ , das Sauerstoffangebot (»oxygen delivery«, Sauerstofftransportkapazität), berechnet sich als

$$DO_2 = \text{HZV} \times C_aO_2 \times 10$$

10: Umrechnungsfaktor für ml  $O_2$ /100 ml in ml  $O_2$ /l Blut;

$C_aO_2$  (arterieller  $O_2$ -Gehalt) =  $(\text{Hb} \times 1,36) \times S_aO_2 + (p_aO_2 \times 0,0031)$ ;

1,36:  $O_2$ -Trägerkapazität (ml  $O_2$ /g Hb);

0,0031:  $O_2$ -Menge in 100 ml Blut, gelöst pro mmHg  $p_aO_2$ .

Als Normalwert werden 900–1200 ml/min bzw. 517–690 ml/min/m<sup>2</sup>KOF angesehen (Burchardi et al., S. 626–631). Typische Werte für Patienten mit septischem und kardiogenem Schock sowie mit MODS und Fieber finden sich in ■ Tabelle 11-3.

Ein als normal berechnetes  $O_2$ -Angebot ist nicht ohne weiteres mit einer adäquaten Organperfusion gleichzusetzen (Schlichtig et al. 1991).

$VO_2$ , der Sauerstoffverbrauch ( $O_2$ -Utilisation) berechnet sich als

$$VO_2 = \text{HZV} \times (C_aO_2 - C_vO_2) \times 10$$

10: Umrechnungsfaktor für ml  $O_2$ /100 ml in ml  $O_2$ /l Blut;

$C_aO_2$  (arterieller  $O_2$ -Gehalt) =  $(\text{Hb} \times 1,36) \times S_aO_2 + (p_aO_2 \times 0,0031)$ ;

1,36:  $O_2$ -Trägerkapazität (ml  $O_2$ /g Hb);

0,0031:  $O_2$ -Menge in 100 ml Blut, gelöst pro mmHg  $p_aO_2$ ;

$C_vO_2$  (gemischtvenöser  $O_2$ -Gehalt) =  $(\text{Hb} \times 1,36) \times S_vO_2 + (p_vO_2 \times 0,0031)$ ;

1,36:  $O_2$ -Trägerkapazität (ml  $O_2$ /g Hb);

0,0031:  $O_2$ -Menge in 100 ml Blut, gelöst pro mmHg  $p_vO_2$ .

Als Normalwert werden 180–260 ml/min bzw. 103–149 ml/min/m<sup>2</sup>KOF angesehen. Typische Werte für Patienten mit septischem und kardiogenem Schock sowie mit MODS und Fieber finden sich in

■ Tabelle 11-3.

#### Praxistipp

Rechnen Sie mit einer Abweichung des berechneten vom tatsächlichen Sauerstoffverbrauchs in der Größenordnung von etwa 7 ml/min/m<sup>2</sup> KOF, mit einer Überschätzung geringer und einer Unterschätzung hoher Werte (Li et al. 2003)!

Mit dem Dobutamin- $O_2$ -Flux-Test (Vallet et al. 2000) lässt sich feststellen, ob ein Patient mit Sepsis nach Gabe von Katecholaminen mit seinem  $DO_2$  und  $VO_2$  ansteigen wird (günstige Prognose) oder nicht (ungünstige Prognose). Dabei gilt ein Anstieg des  $VO_2$  um >10% als Ausdruck einer Verbesserung der Gewebeoxygenierung. Aufgrund der Nichtbestätigung des Konzepts der »supranormalen  $O_2$ -Versorgung« des Sepsispatienten in klinischen Studien (► Abschnitt »Katecholamine«) und den methodischen Problemen der Messungen kommt den  $DO_2$ - und  $VO_2$ -Bestimmungen sowie dem  $O_2$ -Flux-Test derzeit keine große klinische Relevanz zu.

❗ Zur Therapiesteuerung sind  $DO_2$  und  $VO_2$  bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht oder zumindest nicht entscheidend hilfreich.

## Pulsoxymetrie, O<sub>2</sub>-Extraktionsrate und $\Delta p\text{CO}_2$ : beim Sepsispatienten wenig aussagekräftig

**Pulsoxymetrie.** Bei kritisch Kranken muss mit »pitfalls« gerechnet werden (Van de Louw et al. 2001):

- Bei kritisch Kranken können pulsoxymetrische (SpO<sub>2</sub>) und invasiv-arterielle O<sub>2</sub>-Sättigungen (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) große Unterschiede zeigen.
- Außerdem sind erhebliche Defizite hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Pulsoxymetrie möglich.
- Nur ein SpO<sub>2</sub>-Wert von >94 % garantiert eine arterielle O<sub>2</sub>-Sättigung (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) von 90 %!

**!** Die Pulsoxymetrie ist weder zur Schweregradabschätzung des septischen Herz-Kreislauf-Schocks geeignet noch lässt sich ein vorgegebener SpO<sub>2</sub>-Wert als Zielkriterium für die Behandlung des septischen Herz-Kreislauf-Schocks einsetzen!

**O<sub>2</sub>-Extraktionsrate.** Bei schwerer Sepsis und septischem Schock ist die Fähigkeit des Gewebes, O<sub>2</sub> aus dem Blut zu extrahieren, aufgrund der gestörten Mikrozirkulation und zellulären O<sub>2</sub>-Verwertung vermindert (Vallet al. 2000). Ein normaler oder sogar erhöhter S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>-Wert kann deshalb beim Sepsispatienten entweder eine adäquate DO<sub>2</sub> oder aber eine ungenügende O<sub>2</sub>-Extraktionsrate anzeigen (■ Tabelle 11-3). Eine Wertung der Messungen von S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>-Extraktionsrate ist nur in der Zusammenschau – am besten als kontinuierliches Monitoring – sinnvoll. Allerdings liefert die Bestimmung der O<sub>2</sub>-Extraktionsrate im Vergleich zum Standardmonitoring bei Sepsis kaum Zusatzinformationen und ist deshalb entbehrlich.

**$\Delta p\text{CO}_2$ .** Mit abnehmendem Sauerstoffangebot steigt der venoarterielle  $\Delta p\text{CO}_2$  ( $\Delta p_{v-a}\text{CO}_2$ ) an, wobei der steile Anstieg des  $\Delta p_{v-a}\text{CO}_2$  auf etwa 30 mm Hg die Hypoxieschwelle anzeigen soll (Vallet et al. 2000; Venkatesh u. Morgan 2001). In gleicher Weise soll ein mukosalarterieller  $\Delta p_{m-a}\text{CO}_2$  von >25–35 mm Hg auf eine Magenmukosahypoxie hinweisen (Vallet et al. 2000). Praktische Relevanz hat dieses Monitoringkonzept bisher allerdings nur wenig gefunden.

## O<sub>2</sub>-Partialdruck

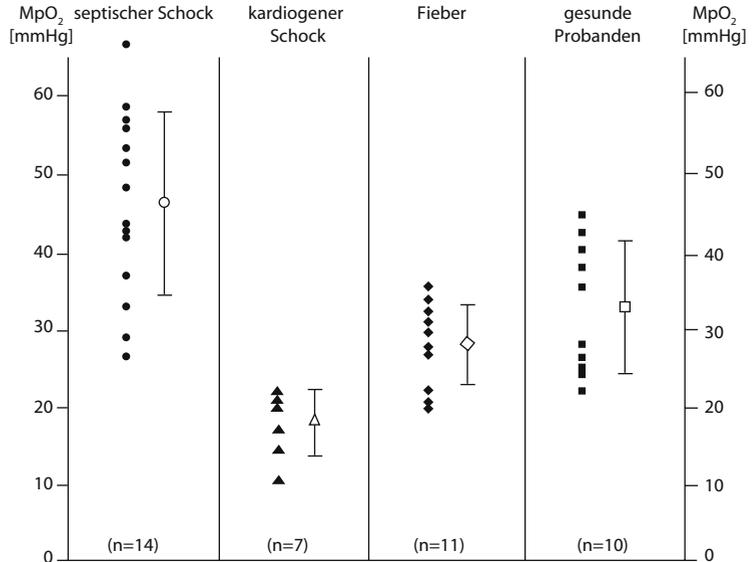
Mit einer modifizierten, 460 µm dicken Clark-Elektrode (Revoxode, Fa. GMS, Mielkendorf) lässt sich bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock kontinuierlich über mehrere Tage der O<sub>2</sub>-Partialdruck im Skelettmuskel (p<sub>muscle</sub>O<sub>2</sub>) messen (Venkatesh u. Morgan 2001). Die Elektrode wird dabei – optional ultraschallgesteuert (Flieger & Werdan, persönliches Vorgehen) – über eine 18-G-Braunüle intramuskulär platziert, bevorzugt im Caput laterale des M. triceps brachii oder im M. deltoideus. Die kontinuierliche Registrierung erfolgt mit dem Licox-pO<sub>2</sub>-Monitor der Fa. GMS (Boekstegers et al. 1994a; Flieger & Werdan, persönliches Vorgehen; Werdan et al. 1991). Alternativ kann die Skelettmuskel-pO<sub>2</sub>-Messung auch intramuskulär-diskontinuierlich mit guter Übereinstimmung erfolgen (Boekstegers et al. 1994a), während die transkutane pO<sub>2</sub>-Registrierung bei Sepsispatienten nicht ausreichend validiert ist.

■ Abbildung 11-7 zeigt die Skelettmuskel-pO<sub>2</sub>-Werte bei Gesunden, bei Patienten mit septischem und kardiogenem Schock sowie bei Intensivpatienten mit MODS und Fieber, aber ohne Sepsis (»SIRS-Schock«; s. auch ■ Tabelle 11-3). Der kardiogene Schock ist durch erniedrigte, der septische Schock aber durch erhöhte Skelettmuskel-O<sub>2</sub>-Partialdrücke charakterisiert. Letzteres lässt sich durch die toxin- und mediatorinduzierte Störung der zellulär-mitochondrialen O<sub>2</sub>-Utilisation bei Sepsis erklären (Brealey et al. 2002). Mit Besserung der Sepsis sinkt der erhöhte Skelettmuskel-pO<sub>2</sub>-Wert in den Normwertbereich (Boekstegers et al. 1994a).

### Praxistipp

Die Messung des Skelettmuskel-pO<sub>2</sub>-Wertes beim Sepsispatienten besitzt derzeit mehr wissenschaftliches als praktisch-klinisches Interesse.

■ **Abb. 11-7.** Skelettmuskel (M. biceps brachii)-O<sub>2</sub>-Partialdruckmessungen bei Patienten mit Sepsis, kardialen Pumpversagen und Fieber sowie bei gesunden Probanden. (Aus Werdan et al. 1991)



## Komponenten des septischen Kreislaufchocks und der akuten septischen Kardiomyopathie

Bei jedem Patienten mit drohender oder manifester Sepsis sollten der septische Kreislaufchock und die septische Kardiomyopathie zum frühestmöglichen Zeitpunkt in folgender Weise charakterisiert werden (■ Tabelle 11-5):

- Schweregrad des Kreislaufchocks und Ausmaß des Volumenmangels;
- Schweregrad der septischen Kardiomyopathie:
  - Myokarddepression,
  - rechtsventrikuläre Dysfunktion infolge pulmonaler Hypertonie bei ARDS,
  - Myokardischämie und Infarktgefährdung,
  - Rhythmusstörungen,
  - autonome Dysfunktion;
- kardiale Vorerkrankungen.

### Schweregrad des Kreislaufchocks und Ausmaß des Volumenmangels

Das Ausmaß des Kreislaufchocks ist initial am Blutdruckabfall abzuschätzen. Nach Beginn der

Volumen- und Katecholamintherapie ist Normotonie jedoch keine Garantie für eine adäquate Organperfusion. Hier weisen der erniedrigte ZVD (<8 mmHg) und Pulmonalkapillarverschlussdruck (<10 mmHg) auf den relativen Volumenmangel infolge Vasodilatation und Myokardfunktionseinschränkung hin.

Das Ausmaß der septisch bedingten Vasodilatation lässt sich anhand des z. T. drastisch bis auf 200–400 dyn × s/cm<sup>5</sup> erniedrigten systemischen Gefäßwiderstands (SVR; Normalwert: 1100 ± 200 dyn × s/cm<sup>5</sup>) abschätzen (■ Tabelle 11-5). Erfahrungsgemäß spricht die massive toxische Vasodilatation beim schweren septischen Schock auf eine Katecholamingabe kaum an; ein Anstieg des erniedrigten SVR ist meist erst nach Überstehen der Sepsis zu beobachten (■ Abb. 11-1).

Etwa 25% der Intensivstationspatienten mit Hypotonie und niedrigem SVR haben keine Sepsis, sondern andere Erkrankungen, welche ebenfalls einen erniedrigten SVR aufweisen (Melo u. Peters 1999); dazu zählen: Leberzirrhose, Pankreatitis, Nebennierenrindensuffizienz, Schädel-Hirn-Trauma, vasoplegische Syndrome, Anaphylaxie und andere, sehr seltene Ursachen (Melo u. Peters 1999).

## Schweregrad der septischen Kardiomyopathie: Myokarddepression

### Optimal und auch machbar: Berechnung der Nachlast-spezifischen Herzfunktionsparameter!

Die Schweregradklassifizierung der Myokarddepression gelingt am besten durch Bestimmung der nachlastbezogenen Parameter  $HZV_{SVRrel.}$ ,  $HI_{SVRrel.}$ ,  $SVI_{SVRrel.}$  und  $LVSWI_{SVRrel.}$  (■ Tabelle 11-5): Durch die massive Vasodilatation liegt bei Sepsis eine ausgeprägte Senkung der linksventrikulären Nachlast vor, welche als Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) erkannt werden kann.

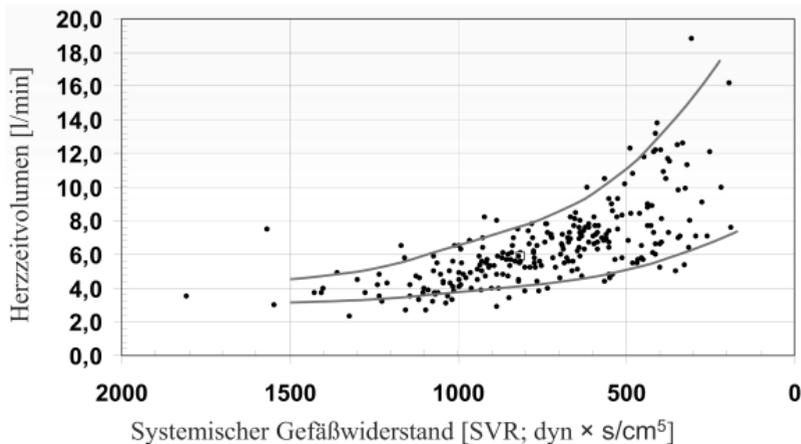
Mit abnehmendem SVR steigt das HZV (■ Abb. 11-8), jedoch im Einzelfall in sehr unterschiedlichem Maße. Die Oberkante der Hüllkurve gibt dabei die nicht oder am wenigsten eingeschränkten HZV-Werte (Sollwert) bei dem jeweiligen SVR wieder, welche man von einem gesunden Herzen nachlastbezogen erwarten kann. Durch In-Relation-Setzen des gemessenen HZV-Ist-Wertes mit dem SVR-spezifischen HZV-Soll-Wert kann das Ausmaß der Myokarddepression abgeschätzt wer-

den (s. Legende zu ■ Abb. 11-8). In gleicher Weise wie in ■ Abb. 11-8 für das Herzzeitvolumen gezeigt, kann die Einschränkung der SVR-bezogenen Werte auch für den Herzindex, den Schlagvolumenindex und den linksventrikulären Schlagarbeitsindex abgeschätzt werden.

Bei einer Nachlasterniedrigung mit einem SVR von  $400 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$  würde man demzufolge SVR-bezogene Herzindizes ( $HI_{SVRrel.}$ ) von  $6-9 \text{ l} \times \text{min/m}^2$ , Schlagvolumenindizes ( $SVI_{SVRrel.}$ ) von  $70-100 \text{ ml/m}^2$  und linksventrikuläre Schlagarbeitsindizes ( $LVSWI_{SVRrel.}$ ) von  $80-100 \text{ g} \times \text{m/m}^2$  erwarten (s. auch ► Abschnitt »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet«).

#### Praxistipp

Wollen Sie das Ausmaß der septischen Kardiomyopathie bei Ihrem Patienten richtig einschätzen, müssen Sie die gemessenen Herzfunktionsparameter in Relation zum systemischen Gefäßwiderstand beurteilen (■ Abb. 11-8)!



■ **Abb. 11-8.** Korrelation von Herzzeitvolumen (HZV) und systemischem Gefäßwiderstand (SVR) bei 31 Patienten mit septischem Schock. Die bei den Patienten mehrfach während des Krankheitsverlaufs gemessenen Herzzeitvolumina wurden in Abhängigkeit von dem jeweils dazu bestimmten systemischen Gefäßwiderstand aufgetragen. Mit abnehmender Nachlast (Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands) steigen die HZV-Werte an, wobei für einen bestimmten SVR-Wert jeweils beträchtliche HZV-Schwankungen zu erkennen sind. Die Oberkante der Hüllkurve entspricht dem höchsten HZV-Wert (Sollwert = 100%) für einen vorgegebenen SVR-Wert. Die HZV-Werte darunter zeigen demzufolge eine mehr oder weniger ausgeprägte Einschränkung an; diese Ist-Werte können als Prozent des SVR-bezogenen Sollwerts (Oberkante der Hüllkurve) angegeben werden:  $HZV-Ist_{SVRrel.} (\% \text{ Soll}) = HZV-Ist / HZV-Soll_{SVRrel.} \times 100\%$ ;  $HZV-Einschränkung_{SVRrel.} (\%) = (1 - HZV-Ist / HZV-Soll_{SVRrel.}) \times 100\%$ . (In Anlehnung an Herklotz et al. 2000)

### **Derzeit »leider« üblich: Berechnung der Herzfunktionsparameter ohne Berücksichtigung der massiven Nachlastsenkung im großen Kreislauf bei Sepsis**

Üblicherweise werden die Herzfunktionsparameter bei Sepsispatienten ohne Bezug zur vorliegenden Nachlastsenkung gewertet und damit in der Regel als zu günstig eingestuft (■ Tabelle 11-5)! Dies trifft v.a. bei echokardiographisch ermittelten Messdaten zu, da die echokardiographischen Normalwerte für die linksventrikuläre Auswurf-fraktion, das linksventrikuläre Schlagvolumen und abgeleitete Größen auf die Nachlast des Gesunden ( $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^2$ ) und nicht auf die des Septikers bezogen sind!

- ❗ Die echokardiographische Messung unterschätzt den Schweregrad der septischen Kardiomyopathie!

### **Schweregrad der septischen Kardiomyopathie: rechtsventrikuläre Dysfunktion infolge pulmonaler Hypertonie bei ARDS**

Obwohl die Linksherzinsuffizienz klinisch mehr im Vordergrund steht, besitzt auch die Einschränkung der rechtsventrikulären Pumpfunktion eine große prognostische Bedeutung. Sie resultiert aus der dokumentierten systolischen und auch diastolischen (Linksverschiebung der Druck-Volumen-Kurven) Funktionsstörung (■ Tabelle 11-5).

Neben einer dominanten Myokarddepression wird v.a. die pulmonale Hypertonie bei ARDS für das primär rechtskardiale Pumpversagen verantwortlich gemacht, während koronare Perfusionsstörungen eher die Ausnahme darstellen. Rechtsventrikuläre Dilatation und Abnahme der rechtsventrikulären Auswurf-fraktion sind der Messung mit einem speziellen Rechtsherzkatheter (REFPAK; Zwissler u. Briegel 1998) zugänglich. Die Einschränkung der rechtsventrikulären Pumpfunktion führt sekundär zu einer Abnahme des linksventrikulären Füllungsdrucks und damit auch zur linksventrikulären Pumpfunktionseinschränkung. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion kann sowohl isoliert als auch in Kombination mit einer

Einschränkung der linksventrikulären Auswurf-fraktion vorkommen.

### **Schweregrad der septischen Kardiomyopathie: akute Koronarsyndrome**

Die aktuelle kardiologische Klassifikation der akuten Koronarsyndrome unterscheidet die instabile Angina pectoris (troponinnegativ, CK-MB-negativ, keine ST-Strecken-Hebungen im EKG), den Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI, troponinpositiv, CK-MB-negativ, keine ST-Strecken-Hebungen im EKG) und den ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI, troponinpositiv, CK-MB-positiv, ST-Strecken-Hebungen im EKG; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung 2004a, b).

Unerkannte akute Koronarsyndrome mit Troponinwerterhöhung sind bei Sepsispatienten häufig (► Abschnitt »Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring« sowie ■ Tabellen 11-4 und 11-5).

Ein Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) ist möglicherweise eine häufig übersehene Komplikation bei septischen Patienten und kann mitverantwortlich sein für die Todesursache, wie eine Fallserie berichtet (Hoffmann u. Welte 2002): Bei 21 Patienten, die infolge eines septischen Kreislaufversagens verstorben waren, war bei jedem dritten (7/21; Männer, mittleres Alter: 60,4 Jahre) eine akute Myokardischämie – die in keinem Fall vor Eintritt des Todes klinisch aufgefallen war – die Todesursache bzw. eine weitere Todesursache; bei 2 dieser Patienten waren die Koronarien unauffällig, von den übrigen 5 hatten 3 eine hochgradige Koronarsklerose. Thromben fanden sich bei den Verstorbenen sowohl in den betroffenen Koronarien als auch in extrakardialen Arterien.

Bei 4 der Patienten lag am Todestag kein EKG vor; bei den verbleibenden 3 Patienten hatten 4 ischämieverdächtige EKG-Veränderungen mit T-Negativierung und horizontalen ST-Strecken-Senkungen, die allerdings nicht typisch für einen STEMI waren. Bei allen Patienten war bis auf eine Ausnahme am Todestag eine CK-Bestimmung durchgeführt worden; bei zweien fand sich eine

signifikante CK-MB-Erhöhung, davon hatte einer entsprechende EKG-Veränderungen.

Die bei Sepsis zum Herzinfarkt führenden Ursachen sind noch unklar (erhöhte Thrombogenität bei Sepsis mit der Gefahr eines thrombotischen Verschlusses eines vorbestehend stenosierten oder vorbestehend nichtstenosierten Koronargefäßes? Steal-Phänomene der bei Sepsis dilatierten, nichtstenosierten Koronargefäße mit akuter Koronarischämie des nicht dilatationsfähigen, hochgradig stenosierten Infarktgefäßes? Zusätzliches Auftreten einer gestörten O<sub>2</sub>-Utilisation der Kardiomyozyten bei Sepsis im bereits ischämischen Myokardareal?).

- ❶ **Zumindest ist das Vorliegen einer hochgradigen Koronarstenose keine Vorbedingung für das Auftreten eines Herzinfarkts bei Sepsis, wie die Ausbildung von troponinpositiven Myokardischämien und nichttransmuralem Myokardinfarkt bei Kindern mit Meningokokkensepsis zeigt (Briassoulis et al. 2000; Briassoulis et al. 2001).**

#### Praxistipp

Denken Sie bei Ihren Sepsispatienten an die Möglichkeit des Auftretens eines potenziell lebensbedrohlichen akuten Koronarsyndroms! Das Schreiben eines EKG und die Troponin-T/-I-Bestimmung können die Verdachtsdiagnose erhärten. Ihr »Daran-Denken« ist allerdings der erste wichtige Schritt. Ein erhöhter Troponinwert kann auch ohne die für den »klassischen« transmuralen Infarkt (STEMI) typischen ST-Strecken-Hebungen im EKG auf einen NSTEMI-Infarkt hinweisen! Scheuen Sie sich bei unklaren Konstellationen auch nicht vor der Durchführung einer klärenden Koronarangiographie, ggf. mit Intervention in gleicher Sitzung!

Bedauerlicherweise existieren noch keine evidenzbasierten, sepsisspezifischen Behandlungskonzepte des akuten Koronarsyndroms bei Sepsispatienten. Demzufolge kann nur auf die allgemeinen Richtlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms verwiesen werden (Deutsche Gesell-

schaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung 2004a, b).

## Schweregrad der septischen Kardiomyopathie: Rhythmusstörungen

Tierexperimentell lassen sich spezifische Effekte von Sepsismediatoren auf das Leitungsgewebe nachweisen (Han et al. 1997). Klinisch liegen dagegen zum Auftreten von Rhythmusstörungen bei Sepsispatienten nur wenige Informationen vor, wie aus einer Übersicht kasuistischer Mitteilungen hervorgeht (Heinz 1999). In einer dieser Kasuistiken wird die Sepsis als eine der möglichen Ursache eines QT-Syndroms beschrieben (Varriale u. Ramaprasad 1995). Auch darf nicht vergessen werden, dass weitere »Störfaktoren«, wie das akute Nierenversagen bei Sepsispatienten (Soman et al. 2002), ebenfalls zum Auftreten von Rhythmusstörungen – idioventrikuläre Rhythmen, Kammetachykardien, Kammerflimmern, AV-Block 3. Grades – disponieren (relatives Risiko: 2,1–3,6).

In einer Pilotstudie mit 25 Patienten mit septischem MODS sowie 15 Patienten mit nichtseptischem MODS fanden sich hinsichtlich supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen keine signifikanten Unterschiede (Prondzinsky et al. 1997).

Dessen ungeachtet ist das Vorhandensein einer Sepsis oder eines SIRS bei postoperativen Intensivstationspatienten ein sehr hohes Risiko (adjustiertes Odds Ratio: 36) für das Auftreten von Tachyarrhythmien (Knotzer et al. 2000).

## Schweregrad der septischen Kardiomyopathie: autonome Dysfunktion

Bei erwachsenen Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS lässt sich eine ausgeprägte autonome Dysfunktion nachweisen, die durch eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität, der Baroreflexsensitivität und der kardialen Chemoreflexsensitivität charakterisiert ist (■ Tabelle 11-7; Schmidt et al. 2001 u. 2003;). Auch bei Kindern wird beim septischen Schock eine autonome Dysfunktion beschrieben (Ellenby et al. 2001).

■ **Tabelle 11-7.** Autonome Dysfunktion – Normalwerte – Bereiche für Herzfrequenzvariabilität, Baro- und der Chemoreflexsensitivität. (Aus Schmidt et al. 2003)

Parameter		Einheit	Normalbereich
HRV-TD	SDNN	ms	141 ± 39
	SDANN	ms	127 ± 35
	pNN50	%	9 ± 7
	rMSSD	ms	27 ± 12
HRV-FD	TP	ms <sup>2</sup>	3466 ± 1018
	LF	ms <sup>2</sup>	1170 ± 416
	HF	ms <sup>2</sup>	975 ± 203
	VLF	ms <sup>2</sup>	1782 ± 965
	LF/HF		1,5–2
Baroreflexsensitivität		ms/mmHg	>6,1
Chemoreflexsensitivität		ms/mmHg	0,9 ± 0,5

HRV-TD Zeitdomäne der Herzfrequenzvariabilität; weitere Erläuterungen s. (Schmidt et al. 2003).

Bakterientoxine und Mediatoren scheinen bei der Entstehung dieser autonomen Dysfunktion eine wesentliche Rolle zu spielen, da Endotoxin auch bei Gesunden eine vorübergehende Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität induzieren kann (Godin et al. 1996).

### Prognoserelevanz

Eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Ausdruck der autonomen Dysfunktion mit Verlust der Balance von Sympathikus- und Parasympathikusaktivität geht bei kritisch Kranken mit einer mehrfach erhöhten Letalität einher (Winchell u. Hoyt 1996). Sie korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung (Übersicht in Buchman et al. 2002; Godin u. Buchman 1996; Schmidt et al. 2001 und 2003).

Eine autonome Dysfunktion findet sich auch bei Patienten mit septischem MODS. Sie manifestiert sich als eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität (HRV; ■ Abb. 11.9 und 11.10), Baroreflexsensitivität und kardiale hyperoxische Chemoreflexsensitivität. Die autonome Dysfunktion korreliert mit dem Schweregrad des MODS (■ Abb. 11-

10) – und weniger mit dem der Sepsis (Heinroth et al. 1999) – sowie einer ungünstigen Prognose (Schmidt et al. 2001; Schmidt et al. 2003).

### Mechanismen

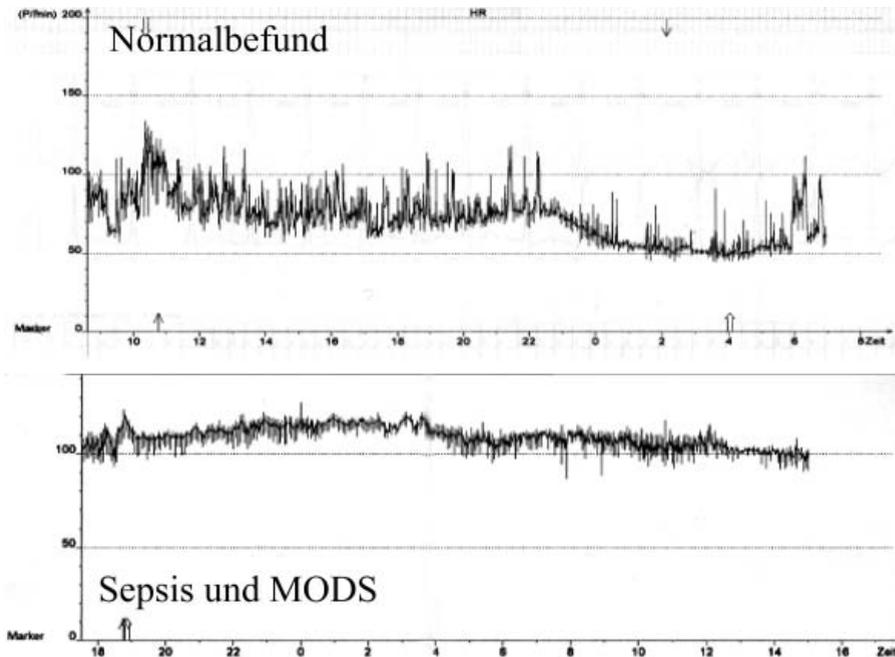
Die autonome Dysfunktion des Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS ist durch eine Abschwächung sowohl der sympathischen als auch der parasympathischen Aktivität charakterisiert (Heinroth et al. 1999; Schmidt et al. 2001) – und dies, obwohl die Katecholaminspiegel bei Sepsispatienten erhöht sind. Dies spricht dafür, dass diese Dysfunktion nicht nur ZNS und autonomes Nervensystem betrifft, sondern auch die Stufe darunter, mit einer Beeinflussung der Transmitterübertragung auf die Zielzelle und/oder die Signaltransduktion innerhalb der Zielzelle; im Fall der Herzfrequenzvariabilität wären dies die Schrittmacherzellen im Sinusknoten des Herzens (■ Abb. 11-11).

Auf welcher Ebene Toxine und Mediatoren diese autonome Dysfunktion bewirken – ZNS, autonomes Nervensystem, Zielzelle (■ Abb. 11-11) – bleibt noch zu klären; experimentell ist bei spontan schlagenden, in Gegenwart von Endotoxin gezüchteten neonatalen Kardiomyozyten (»Schrittmacherzellen«) eine Einschränkung der Schlagfrequenzvariabilität zu erzielen, ohne dass dabei das autonome Nervensystem involviert ist (Schmidt et al. 2001).

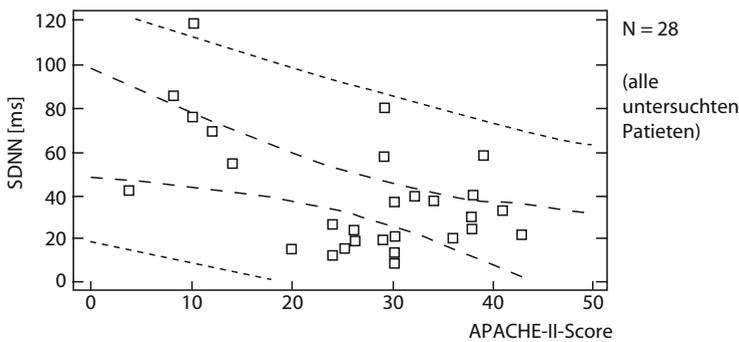
### Ansätze zur Sepsistherapie?

Wie eng die Verknüpfung von autonomem Nervensystem und Inflammation (Elenkov et al. 2000; Tracey 2002) und wie wichtig ein intaktes autonomes Nervensystem zum Überleben einer Sepsis ist (Tracey 2002; Solomon et al. 2003), wird zunehmend evident: Im Tiermodell sichert ein intakter Sympathikus bei gramnegativer Sepsis die Clearance von Bakterien, die Kontrolle der freigesetzten proinflammatorischen Mediatoren, die hämodynamische Stabilität und das Überleben (Solomon et al. 2003); und auch die protektive antiinflammatorische Wirkung einer Vagusstimulation im Rahmen des »inflammatorischen Reflexes« ist experimentell gut belegt (Tracey 2002).

Besonderes Interesse verdient die autonome Dysfunktion bei kritisch Kranken mit einer Ab-



■ **Abb. 11-9.** 24-h-Langzeit-EKG eines Herzgesunden («Normalbefund», oben) und eines Intensivstationspatienten mit septischem MODS («Sepsis und MODS», unten). Deutlich sind bei der unteren Registrierung die Abschwächung der Frequenzvariabilität und die weitgehende Aufhebung der Tag-Nacht-Frequenzschwankung zu erkennen

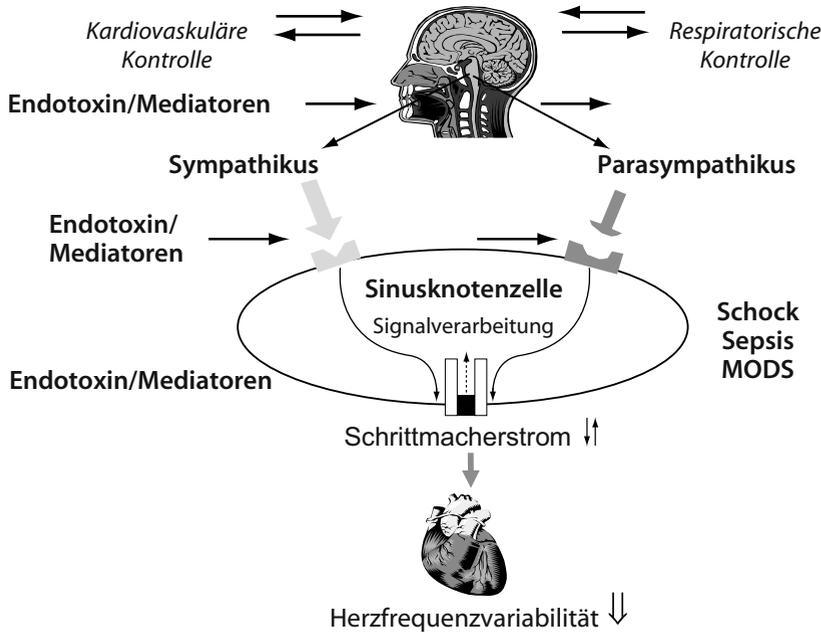


Lineare Einfachregression;  $r=-0,05$ ;  $p=0,0061$ ; Konfidenzintervall: 99%

■ **Abb. 11-10.** Bei Intensivstationspatienten korreliert die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität mit dem Schweregrad der Erkrankung (gemessen als APACHE-II-Score). Als Marker der Herzfrequenzvariabilität der Zeitbereichsanalyse wurde SDNN (Mittelwert der Standardabweichung der RR-Intervalle von 5-Minuten-Segmenten) auf der Ordinate aufgetragen. Die Abszisse zeigt die Werte des APACHE-II-Score der Intensivstationspatienten mit septischem und nichtseptischem MODS. (Aus Heinroth et al. 1999)

schwächung sowohl des Sympathikus als auch des Parasympathikus deshalb, weil der progrediente Verlust der neural-humoral vermittelten Organinteraktion («Entkopplung biologischer Oszillatoren», »uncoupling of biological oscillators«) ein

wesentlicher, prognosebestimmender Risikofaktor bei der Entwicklung eines MODS sein könnte (Godin u. Buchman 1996; Seely u. Christou 2000), sodass das MODS nicht nur durch die Zahl der versagenden Organe prognostisch determiniert



▣ **Abb. 11-11.** Extrinsische und intrinsische Modulatoren der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Schock, Sepsis und MODS. Die sympathovagale Modulation der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität auf Ebene des Sinusknotens ist das Ergebnis mehrerer Reflexmechanismen. Zu den kardiovaskulären Kontrollstationen zählen die depressorische Region der Medulla oblongata, der dorsale Vagus Kern, pressorische Sympathikusneuronen 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 können Bakterientoxine und möglicherweise auch Mediatoren modulierend auf die Signale des autonomen Nervensystems einwirken. Diese Modulation kann sowohl auf der Ebene des Sympathikus und Parasympathikus sowie auf der Ebene des zentralen Nervensystems als auch auf der Ebene der Zielzelle (Schrittmacherzellen im Sinusknoten) erfolgen, wobei in letzterem Fall Toxine und Mediatoren die rezeptorvermittelte Sympathikus-/Parasympathikussignalübertragung bis hin zur Beeinflussung der an der Schrittmacherfunktion beteiligten Ionenkanäle modulieren. Eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität im Sinne eines »uncoupling of biological oscillators« (s. Text) ist die Folge

ist, sondern auch durch eine gestörte Organinteraktion. Versuche zur Wiederherstellung der autonomen Funktion bei Sepsispatienten werden zeigen, ob die Restaurierung der gestörten Organinteraktion ein wirksames Prinzip der Sepsistherapie sein kann.

## Kardiale Begleiterkrankungen

Kardiale Begleiterkrankungen (▣ Tabelle 11-8) können die Myokarddepression der akuten septischen Kardiomyopathie überlagern und aggravieren: Stenose/Insuffizienz oder Shuntvitium, dilatative oder hypertrophische Kardiomyopathie, de-

kompensiertes Hochdruckherz, Endo-/Myo-/Perikarditis im Rahmen der akuten infektiösen Erkrankung und auch die häufige Rechtsherzschädigung mit eingeschränkter rechtsventrikulärer Auswurfraction bei hochgradigen Lungenerkrankungen (Vizza et al. 1998).

Quantitativ die größte Rolle dürfte das Zusammentreffen einer septischen Kardiomyopathie mit einer koronaren Herzerkrankung spielen (Raper u. Sibbald 1988) – mit Überlagerung der septisch bedingten Myokarddepression durch die Myokardischämie im Rahmen der koronaren Herzkrankheit. Das bei Vasodilatation gesteigerte Herzzeitvolumen erfordert einen höheren myokardialen  $O_2$ -Verbrauch, der bei fixierten Koronarstenosen

■ **Tabelle 11-8.** Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen bei Patienten mit septischer Kardiomyopathie

Begleiterkrankung	Diagnostik	Zu bedenken
Koronare Herzkrankheit/akutes Koronarsyndrom (instabile Angina, NSTEMI, STEMI)	EKG, CK-MB, Troponin, TTE/TEE, Herzkatheter	Myokardischämie, Kontraktilität ↓, »steifer Ventrikel«
Mitralstenose	TTE/TEE	<b>Cave:</b> Lungenstauung (PCWP>LVEDP); häufig Vorhofflimmern
Aortenstenose	TTE/TEE	Fehlende HZV-Kompensation bei Nachlastsenkung
Mitral-/Aorteninsuffizienz	TTE/TEE	Septische Nachlastsenkung (SVR ↓) senkt Regurgitationsanteil
Kardiomyopathie, dekompensiertes Hochdruckherz	TTE/TEE, EKG	Kontraktilität ↓
Kardiogener Schock, z. B. nach Infarkt	TTE/TEE, Herzkatheter	Nachlastserhöhung (SVR ↑↑), HI ↓↓
Vorhofflimmern	EKG	Teils beträchtliche Abnahme des HI (v. a. bei tachykardem Vorhofflimmern)
Rechtsherzbelastung bei chronischen Lungenerkrankungen	TTE/TEE, REF-PAK	Oxygenierungsproblem; spezifische Rechtsherztherapie (s. Text)
Endokarditis	Anamnese (Vitium?, Zahnbehandlung?), klinisches Bild (Osler-Knötchen, Embolien), TTE/TEE	Sepsisursache?

Abkürzungen: s. Legende zur Tabelle 11-5.

zur Verstärkung einer regionalen Myokardischämie führen kann. Eine laufende antianginöse Therapie mit Betablockern, Nitraten und Kalziumantagonisten kann wiederum die labile Herz-Kreislauf-Situation des Septikers verschlechtern. Der »steife« linke Ventrikel des Koronarkranken zeigt eine erhöhte Volumenempfindlichkeit, und damit besteht bei der erforderlichen Volumengabe die Gefahr einer sich rasch ausbildenden Lungenstauung.

Differenzialdiagnostische Probleme mit differenzialtherapeutischen Konsequenzen kann das Zusammentreffen von kardiogenem und septischem Schock bereiten, so z. B. das Auftreten einer Sepsis bei einem beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt. Hier kann nur die Summe von klinischen, hämodynamischen und Laborparametern weiterhelfen (■ Tabelle 11-3).

## Behandlungsziele und Behandlungskonzepte bei septischem Kreislaufchock und septischer Kardiomyopathie

Das Behandlungskonzept des septischen Kreislaufchocks und der septischen Kardiomyopathie muss sich selbstverständlich in das Gesamtkonzept der Sepsis einordnen. Dieses ist in ► Kap. 4 aufgeführt, wobei die evidenzbasierten Behandlungsziele und -konzepte für den septischen Kreislaufchock (Meier-Hellmann 2004) und die septische Kardiomyopathie als Entität schwerpunktmäßig in den ► Abschnitten »Behandlung frühestmöglich beginnen«, »Der Sepsispatient in der Notaufnahme« und »Therapie der Organdysfunktionen von Kreislauf und Herz« beschrieben sind, mit der zugehörigen ■ Abb. 4-3 sowie den ■ Tabellen 4-2, 4-6, 4-12 und 4-13.

## Symptomatische Therapie der akuten septischen Kardiomyopathie

Die symptomatische Therapie beinhaltet als erstes die Volumensubstitution (Rackow et al. 1987) und danach die Gabe von positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen.

### Volumensubstitution: entscheidender, erster Schritt zur Herzkreislauf-Stabilisierung

Siehe ► Kap. 4 und ■ Tabelle 4-12.

### Zielkriterien der Volumentherapie

Die vorgeschlagenen Zielkriterien sind in den ■ Tabellen 4-2, 4-6 und 4-12 sowie in den ■ Abb. 4-1 bis 4-3 aufgeführt. Allen gemeinsam ist, dass sie nur einen geringen Evidenzgrad haben.

Zielkriterien des Basismonitorings nach den Empfehlungen eines deutschen Expertenforums (Burchardi et al. 2000, S. 601–613) sind ein mittlerer arterieller Blutdruck von  $>70$  mmHg, ein systolischer Blutdruck von  $>100$  mmHg, ein zentraler Venendruck von  $>10$  mmHg und eine Spontandurese von  $>0,5$  ml/kgKG/h.

Steht ein erweitertes Monitoring zur Verfügung, so kann nach der Empfehlung des deutschen Expertenforums (Burchardi et al. 2000, S. 601–613) der Pulmonalkapillardruck (PCWP), das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) mit einem Richtwert von  $950 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup> oder das extravaskuläre Lungengewebe mit einem Richtwert von  $<12$  ml/kgKG als Zielkriterien herangezogen werden.

Dellinger (2003) schlägt als Zielkriterien einer Volumentherapie – initial 250–1000 ml Kristalloid, jeweils über 5–15 min – einen ZVD von 8–14 mmHg, einen PCWP von 14–18 mmHg, einen systolischen Blutdruck von  $\geq 90$  mmHg oder einen mittleren arteriellen Blutdruck von  $\geq 60$ –65 mmHg vor. Die Volumentherapie sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Zielkriterien erreicht sind, Zeichen einer Überwässerung auftreten (Rasselgeräusche über den Lungenunterfeldern) oder ein deutlicher Anstieg in der arteriellen Sauerstoffsättigung erkennbar wird (■ Abb. 4-1).

Hinsichtlich des anzustrebenden PCWP-Wertes sind die Meinungen unterschiedlich: Das deutsche Expertenforum (Burchardi et al. 2000, S. 601–613) stellt fest, dass ein Wert von  $<10$  mmHg ein

sicheres Zeichen für einen Volumenmangel darstellt, ein anzustrebender Zielwert wird jedoch nicht angegeben. Das »Internationale Sepsis-Forum« (► Abschnitt »Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring«) schlägt vor, denjenigen PCWP-Wert anzustreben, der zum höchsten HZV-Wert führt (Vincent 2001). Die gleichzeitige Bestimmung des Herzzeitvolumens bei verschiedenen Füllungsdrücken trägt zur Optimierung dieses Vorgehens bei und lässt rechtzeitig eine volumenbedingte Drucküberlastung mit Lungenstauung und Abnahme des Herzzeitvolumens erkennen. Und schliesslich empfiehlt Dellinger (2003) einen Zielwert von 14–18 mmHg.

**!** Bei einem koronarkranken Septiker mit einem »starren« ischämischen Ventrikel ist allerdings bei der Volumensubstitution Vorsicht geboten (Raper u. Sibbald 1988)!

Am besten validiert sind die Zielkriterien der Volumengabe bei der frühen zielorientierten Herzkreislauf-Therapie in den ersten 6 h auf der Notaufnahme (► Kap. 4; Rivers et al. 2001), welche in ■ Abb. 4-3 skizziert sind:

- ZVD von 8–12 mmHg,
- mittlerer arterieller Blutdruck von 65–90 mmHg,
- zentralvenöse Sättigung von  $\geq 70$  %.

Dieser eher großzügigen Flüssigkeitsgabe stehen manche Therapeuten – nicht jedoch die Autoren – eher zurückhaltend gegenüber, aus Sorge vor peripherer und pulmonaler Ödembildung mit Einschränkung der Gewebeoxygenierung und der Gefahr der Zunahme pulmonaler Shunts: sie substituieren einen vorbestehenden Volumenmangel nur bis zum Erreichen normaler oder allenfalls nur gering erhöhter Füllungsdrücke und setzen anschließend vasokonstriktorische Katecholamine ein (Alsous et al. 2000)

Der Wert der kardialen Füllungsdrücke als Zielkriterien der Volumensubstitution wird durch einige Faktoren eingeschränkt (► Abschnitt »Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring; Thijs 1995): so kann eine sich ausbildende

de pulmonale Hypertonie die Nachlast des rechten Ventrikels verändern; darüber hinaus ist die septische Kardiomyopathie durch eine Einschränkung der Myokardkontraktilität beider Ventrikel charakterisiert, mit Dilatation, verminderter Auswurfraction und einer geänderten Druck-Volumen-Relation. Die kardialen Füllungsdrücke korrelieren demzufolge nicht zwangsläufig mit den Ventrikelvolumina, und nicht selten bleibt ein Anstieg des Schlagvolumens trotz ausreichender Flüssigkeitsgabe aus. Vor allem Patienten mit einer ausgeprägten Vergrößerung des rechten Ventrikels scheinen hämodynamisch weniger von einer Volumensubstitution zu profitieren als erwartet: bei diesen Patienten steigt zwar der Pulmonalkapillardruck deutlich an, das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels nimmt jedoch nicht zu, während der rechte Ventrikel eine ausgeprägte Dilatation zeigt. Dies spricht dafür, dass bei diesen Patienten Vorlast, Dehnbarkeit und Funktion des linken Ventrikels maßgeblich durch den Füllungs-zustand des rechten Ventrikels beeinflusst werden, durch Ausbuchtung des Septums und Perikardbehinderung (s. auch S. 386 ► Abschnitt »Spezielle Aspekte bei der Behandlung der rechtsventrikulären Dysfunktion bei akuter septischer Kardiomyopathie«).

**Sauerstofftransportparameter** (► Kap. 11): die Prognose eines Patienten scheint günstig, wenn durch alleinige initiale Volumensubstitution ein Herzindex von  $>4,5$  l/min/m<sup>2</sup> mit einem Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>) von  $>600$  ml/min/m<sup>2</sup> und damit ein VO<sub>2</sub> von  $>170$  ml/min/m<sup>2</sup> erzielt werden kann (Hayes et al. 1994). In etwa 30–40 % gelingt mittels initialer Volumensubstitution eine ausreichende hämodynamische Stabilisierung (s. unten; Thijs 1995). Für die angestrebten DO<sub>2</sub>- und VO<sub>2</sub>-Werte dürfte dies allerdings nur in etwa 10–20 % der Fall sein (Hayes et al. 1994), v. a. wegen der häufig nicht genügend besserbaren Sauerstoffextraktionseinschränkung und -verwertungsstörung und weniger wegen eines nicht ausreichend steigbaren Sauerstoffangebots (s. auch S. 331, Katecholamine und supranormales O<sub>2</sub>-Angebot: mit mehr Sauerstoff allein ist es nicht getan). In der klinischen Praxis spielen Sauerstofftransportparameter als Zielkriterien der Volumentherapie derzeit eher eine untergeordnete Rolle.

**Hämatokritwert:** Zielkriterium der Volumenangabe ist nicht nur eine Zunahme des systemischen Blutflusses, sondern auch eine Steigerung des O<sub>2</sub>-Transports und der O<sub>2</sub> Aufnahme ins Gewebe; die Sauerstoffaufnahme wird wiederum mitbestimmt von der Hämoglobinkonzentration und damit vom Hämatokrit und von der Blutviskosität. Derzeit wird die Einstellung eines Hämatokritwertes von 27–33 % (Sakka u. Reinhart 1996) von 30–35 % (Thijs 1995) bzw.  $\geq 30\%$  in der Erstversorgungsphase (► Anhang) empfohlen.

### Kolloidale oder kristalloide Lösungen

Ob **kolloidale oder kristalloide Lösungen zur Volumensubstitution** bei septischen Patienten besser geeignet sind, wird seit langem kontrovers diskutiert; die Art der Lösung (► Tabelle 11-9) scheint allerdings für den Therapieerfolg nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Unterschiede bzgl. Morbidität und Letalität konnten für verschiedene Flüssigkeitsregimes bei Sepsispatienten nicht eindeutig gezeigt werden (Thijs 1995; Sakka u. Reinhart 1996; Schierhout u. Roberts 1998). Initial sollten Kolloide bevorzugt werden, da sie eine promptere hämodynamische Wirkung zeigen (► Tabelle 4-12). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse kommt überraschenderweise allerdings zu dem Schluss, dass für das Gesamtkollektiv kritisch Kranker das absolute Letalitätsrisiko bei einer Volumentherapie mit Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden um 4 % erhöht ist (24 % vs. 20 %; Schierhout u. Robert 1998). Diese Metaanalyse ist wohl zu Recht kritisiert (Dieterich 2001) und in einem systematischen Review (Choi et al. 1999) zumindest für alle Nicht-Traumapatienten infrage gestellt worden. Möglicherweise sind die ungünstigen Wirkungen der HES-Kolloide auf diejenigen der ersten Generation (450/07; ► Tabelle 11-9), nicht aber auf die der 3. HES-Generation (130/04; ► Tabelle 11-9; Boldt 2003) beschränkt (Dieterich 2001).

**Kristalloide Lösungen.** Kristalloide Lösungen sind kostengünstig, leicht zu lagern, steigern ausreichend die Diurese und können zusätzlich extravasale Flüssigkeitsverluste bei Dehydratationszuständen ersetzen; nachteilig sind das Auftreten ausgeprägter peripherer Ödeme und die relativ kur-

■ **Tabelle 11-9.** Charakteristika von Volumenersatzlösungen

Substanz	Mittleres Molekulargewicht [D]	Initialer plasmaexpandierender Effekt [%]	Wasserbindungs-kapazität [ml/g]	Wirk-dauer [h]	Anaphylak-toide Reak-tionen [%]
<b>Kolloide</b>					
6% Dextran	70.000	etwa 130	etwa 20	etwa 5–6	0,069
6% HES 450/0,7 <sup>a</sup>	450.000	etwa 100	14	etwa 5–6–8	0,085
10% HES 200	200.000	etwa 130–150	14	etwa 3–4	0,085
6% HES 200/0,5 <sup>a</sup>	200.000	etwa 100		3–4	
6% HES 200/0,62 <sup>a</sup>	200.000	etwa 100		5–6	
6% HES 70/0,5 <sup>a</sup>	70.000	etwa 80		1–2	
6% HES 130/0,4 <sup>a</sup>	130.000	etwa 100		2–3	
3% Gelatine	35.000	etwa 70	40–50	etwa 1–2	0,066–0,146
5% Albumin	69.000	etwa 100	14	etwa 3–4	0,011
<b>Kristalloide</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>0,9%ige Kochsalzlösung, Ringer-Laktat-Lösung:</b> geeignet für kurzzeitige Plasmaexpansion; ungefähr 25% des Volumens verweilen für 1 h im Intrasalraum</li> <li>■ <b>5%ige Glukoselösung:</b> intravasale Verweildauer deutlich kürzer als bei Kochsalz- oder Ringer-Laktat-Lösung; sollte nicht zum Zweck der Plasmaexpansion benutzt werden</li> </ul>					

<sup>a</sup> Substitutionsgrad (in Anlehnung an Sakka u. Reinhart 1996; Boldt 2003).

ze hämodynamische Wirksamkeit. Am häufigsten kommen physiologische (0,9%ige) Kochsalzlösung und Vollelektrolyte (z. B. Ringer-Laktat) zum Einsatz, die sich beide gleichermaßen im Intrasalraum und im Interstitium verteilen; nach einer Stunde findet 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 Vier- bis Fünffache des intrasalen Flüssigkeitsdefizits an kristalloider Flüssigkeit zur Erzielung einer vorübergehenden Normovolämie infundiert werden. 5%ige Glukoselösung findet sich eine Stunde nach Infusion nur noch zu 8% im Intrasalraum; 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 für diese Indikation nicht verwendet werden. Bei der Gabe von Ringer-Laktatlösung ist zu beachten, dass Laktatbestimmungen nicht aus dem Infusionskatheter ohne vorherige sorgfältige Spülungen vorgenommen werden sollten, da sonst das Ergebnis erheblich verfälscht sein kann. Dagegen führt die Infusion von 1 l Ringer-Laktatlösung über 1 h zu keiner Erhöhung der venösen Laktat Spiegel (Didwania et al. 1997).

**Kolloidale Lösungen.** Kolloidale Lösungen (Albumin, Hydroxyäthylstärke, Dextran, Gelatine; ■ Tabelle 11-9; Roberts u. Bratton 1998) verbleiben zunächst vorwiegend im Intrasalraum und stellen dort den plasmaonkotischen Druck wieder her.

Sie führen demzufolge in geringerem Ausmaß zu peripheren Ödemen, und es reichen kleinere Volumina zur Substitution aus als beim Einsatz von kristalloiden Lösungen. Nachteile sind neben den hohen Kosten die bekannten, substanzeigenen 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.

Die derzeitige Datenlage spricht dafür, dass das Kolloid der Zukunft eine Stärkepräparation der 3. Generation (HES 130/04; ■ Tabelle 11-9) sein wird (Boldt 2003; Dieterich 2001).

**Albumin.** Albumin findet als 5%ige (kolloidosmotischer Druck ca. 20 mm Hg) und als 20–25%ige Lösung (kolloidosmotischer Druck ca. 80–100 mm Hg) Verwendung, es verbleibt relativ lange im Intravasalraum (mehr als 90 % nach 2 h). Die Humanalbuminsubstitution ist in Misskredit geraten: Eine Cochrane-Analyse hatte herausgefunden, dass die Gabe von Albumin bei kritisch Kranken die Letalität erhöhen könnte (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers 1998). Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kam eine nachfolgende Metaanalyse (Wilkes u. Navickis 2001), welche keine erhöhte Letalität feststellte, aber auch keine günstige Wirkung. Vielleicht war die Negativeinschätzung zu voreilig (Dubois u. Vincent 2002; Nicholson et al. 2000)? Zumindest im Sepsis-Tiermodell kann Albumin die »septische Kardiomyopathie« – möglicherweise durch eine Hemmung der Stickoxidsynthase-II-Expression – abschwächen (Walley et al. 2003). Und schließlich war in einer kürzlich publizierten klinischen Studie Albumin den Kristalloiden gleichwertig (The SAFE Study Investigators 2004).

**Dextrane.** Dextrane sind hochmolekulare lineare Polysaccharide mit vereinzelt Seitenketten, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung. Sie werden entsprechend ihrer Molekularmasse entweder direkt (MG < 50 kD) oder nach Enzymdegradation bevorzugt renal eliminiert. Durch den hohen kolloidosmotischen Druck füllt die 10%ige Dextran-40-Lösung den Intravasalraum durch einen ausgeprägten Einstrom aus dem Interstitium auf, was im Schock mit gestörter Mikrozirkulation er-

wünscht, bei einem depletierten Extrazellulärraum jedoch eher unerwünscht ist.

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

**Hydroxyäthylstärkepräparationen (HES).** Hydroxyäthylstärkepräparationen (HES) sind ebenfalls Polysaccharide. Je höher ihre Molekularmasse und der durchschnittliche Substitutionsgrad mit Hydroxyäthylgruppen ist, um so länger sind die Verweildauer im Organismus und die Volumenwirkung. Das Ausmaß der Substitution der Glukose mit Hydroxyäthylgruppen bestimmt die Degradierbarkeit der HAES-Moleküle durch plasmatische ( $\alpha$ -Amylase) und v.a. lysosomale Glykosidasen. Kleinere Bruchstücke werden über die Nieren ausgeschieden, größere im retikuloendothelialen System phagozytiert. Mit Ausnahme des niedermolekularen HAES 40/0,5 rekrutieren die anderen HAES-Lösungen Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum (Volumenfülleffekt > 1). Der Volumenweiteffekt beruht auf einer Zunahme onkotisch wirksamer Teilchen infolge intravasaler Degradation höhermolekularer HAES-Anteile durch Glykosidasen zu kleineren Bruchstücken; er erreicht ca. 60 min nach Infusion sein Maximum.

Im deutschsprachigen Raum ist HES sicherlich die am häufigsten eingesetzte Substanz zur Therapie der Hypovolämie. HES-Lösungen werden aus Kartoffel- oder Maisstärke produziert. Innerhalb der vergangenen 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 11-9) hinsichtlich intravasalem HES-Abbau und Nebenwirkungsprofil – RES-Speicherung, Nephrotoxizität, s. unten – gekommen (Boldt 2003).

Sowohl Dextranen als auch HAES werden neben der Volumenwirkung zusätzlich günstige Wirkungen im Sinne der Prävention eines Multiorganversagens zugeschrieben: Dämpfung aktivierter Kaskadensysteme; Milderung der Sequestration aktivierter Leukozyten, Abschwächung immunologischer Dysbalancen (Zitate in Thijs 1995).

**Gelatinelösungen.** Gelatinelösungen (Oxypolygelatine, modifizierte Gelatine und harnstoffver-

netzte Gelatine) werden aufgrund ihrer verhältnismäßig niedrigen Molmassen relativ rasch renal eliminiert und steigern die Diurese. Sie sind fast isoonkotisch 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 HAES-Lösungen primär höher dosiert und häufiger nachinfundiert werden.

### Nebenwirkungsprofil

Der Einsatz künstlicher Kolloide setzt die Kenntnis ihrer Nebenwirkungen voraus (Thijs 1995).

**Anaphylaktische/anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen** (UVR; 0,1–2 %, vermutlich bei bereits bestehender sympathoadrenerger und Stressreaktion deutlich niedriger) – mit Symptomenharmloser kutaner Reaktionen über Kreislaufreaktionen und Bronchospasmus bis zu lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf- und Atemstillständen – sind für alle im Handel befindlichen künstlichen Kolloide beschrieben (■ Tabelle 11-9). Die Dextran-UVR beruht auf einer Immunkomplexanaphylaxie infolge präexistenter, mit Dextran kreuzreagierender Antikörper, vornehmlich Ig G<sub>2</sub>-Antikörper in hohen Titerstufen. Nach Vorgabe von 20 ml Dextran MG 1000 (Promit; Prinzip der Haptenhemmung) treten Dextran-UVR nicht wesentlich häufiger auf als nach anderen Kolloiden. 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-H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptorenblockern senken. HAES-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 ist möglicherweise auf die molekulare Strukturähnlichkeit mit Glykogen zurückzuführen (Thijs et al. 1995).

**Gerinnungsstörungen** 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. Demzufolge wird eine Dosislimitierung von derzeit 1,5 g/kg KG Dextran und 2 g/kg KG HES 200/0,5 bzw. 1,2 g/kg KG HES 450/0,7 pro Tag empfohlen.

### Nierenfunktionseinschränkung/Nephrotoxizität.

Eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution mit Kristalloiden ist zur Vermeidung von Nierenfunktionsstörungen von besonderer Bedeutung. Nur bei Vorliegen eines Flüssigkeitsmangels kann es durch die Zufuhr von Lösungen mit hohem kolloidonkotischen Druck zu einem Hyperviskositätsyndrom kommen, mit fatalen Folgen für die Nierenfunktion (»hyperoncotic acute renal failure«). Dies fand sich bei der Gabe von HES, Dextranen – vornehmlich des hyperoncotischen Dextran 40 – und auch von hochkonzentrierten Humanalbuminlösungen (20 %).

Bezüglich der Nierenfunktionsbeeinträchtigung durch HES gibt es 4 aktuelle Studien, wobei 2 eine Nierenschädigung durch HES beobachteten, die beiden anderen nicht (Diskussion in Boldt 2003). In einer der beiden Studien mit ungünstigem Ergebnis waren 129 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock entweder mit Gelatinelösung (mediane kumulative Volumenmenge: 43 ml/kgKG) oder mit HES 200/0,62 (31 ml/kgKG) behandelt worden. Ein akutes Nierenversagen (2facher Anstieg des Serumkreatininwertes bzw. Notwendigkeit zum Nierenersatzverfahren) trat bei 42 % der mit HES und nur bei 23 % der mit Gelatine behandelten Patienten auf; ein Letalitätsunterschied der beiden Gruppen fand sich nicht (Schortgen et al. 2001).

In der Zusammenschau der Studiendaten kommt Boldt (2003) zu dem Schluss:

»Entscheidend bei der Beurteilung möglicher Nierenfunktionsstörungen unter HES ist

die Tatsache, dass ‚HES nicht gleich HES‘ ist. Die unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der verschiedenen HES-Präparationen scheinen für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen von erheblicher Bedeutung. Von zentraler Bedeutung ist zudem, dass bei nahezu allen bisherigen Studien ausschließlich Patienten mit normaler Nierenfunktion (normalen Kreatininwerten) vor Volumengabe untersucht wurden. Somit ist eine Übertragung der Unbedenklichkeit des Einsatzes von HES bezüglich der Nierenfunktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht gegeben. Ab welchem Kreatininwert auf die Gabe jeglicher HES-Lösung verzichtet werden sollte, bleibt umstritten, da hierzu keine Untersuchungen vorliegen. Neue Untersuchungen mit der neuesten HES-Präparation (HES 130/04) geben Anlass zur Hoffnung, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht weiter als Kontraindikation für die Gabe von HES angesehen werden muss. Unter Berücksichtigung von Vorsichtsmaßnahmen (Ausgleich eines Flüssigkeitsmangels mit Kristalloiden) bzw. Ausschlusskriterien (vorbestehend deutlich eingeschränkte Nierenfunktion) scheint ein Volumenersatz mit nieder- (MG: 70 kD) bzw. mittelmolekularer (MG: 130 kD, 200 kD), niedrigsubstituierter (DS: 0,4; 05) HES in Bezug auf die Nierenfunktion auch bei Intensivpatienten sicher möglich. Die Drittgenerationsstärke könnte aufgrund der günstigen physikochemischen Eigenschaften auch beim Patienten mit bereits vorbestehender Nierendysfunktion in dieser Situation einsetzbar sein.«

**RES-Speicherung.** HES und Dextran werden zusätzlich zu ihrer renalen und gastrointestinalen Ausscheidung sowie ihrem enzymatischen Abbau (Amylase, Dextranase) zu einem kleinen Prozentsatz in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) von Leber, Lunge und Milz sowie von den Lymphknoten gespeichert. Diese Speicherung ist zeitlich begrenzt, von der verwendeten Lösung und individuellen Faktoren abhängig und klinisch i. Allg. ohne Relevanz. Selten wird von einer exzessiven RES-Überladung mit potenzieller respiratorischer, Leber- und Niereninsuffizienz kasuistisch

berichtet, v. a. beim Einsatz von hochmolekularem Dextran und HES (450/0,7; Ginz et al. 1998).

### Vergleich kristalloider und kolloidaler Lösungen

Beim Vergleich kristalloider und kolloidaler Lösungen sind folgende Aspekte von Interesse (ausführliche Diskussion und Literaturangaben in Thijs 1995). **Hämodynamik:** Zweifellos lässt sich mit beiden Lösungen eine adäquate Volumensubstitution des Sepsispatienten erzielen, allerdings werden mit kristalloiden Lösungen 2- bis 4mal 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 und bei Gabe von 500 ml Dextran 40 sogar um mehr als 1 l; dagegen hat die Infusion von 1 l Ringer-Laktat eine Plasmavolumenzunahme von weniger als 150 ml zur Folge. Bei postoperativen Patienten steigern je 1 l Dextran 70,6 % HES hochmolekular, 5 % Albumin bzw. Kochsalz das Plasmavolumen um 790, 710, 490 bzw. 180 ml (Zitat 37 in Thijs 1995). 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-Laktat waren es dagegen kurzfristig maximal 194 ml (Zitat 54 in Thijs 1995). Wesentliche Verbesserungen der Hämodynamik und des Sauerstofftransports korrelieren eindeutig mit der Plasmaexpansion, sie sind nach Gabe kristalloider Lösungen entweder gar nicht (Zitat 54 in Thijs 1995) oder wesentlich schwächer (Zitat 36 in Thijs 1995) als nach Infusion kolloidaler Lösungen nachweisbar.

Die Wirksamkeit der einzelnen kolloidalen Lösungen untereinander scheint vergleichbar (■ Tabelle 11-9), die Wirkdauer der HAES-Lösungen dagegen länger als die des 5%igen Albumin (Zitate 58-61 in Thijs 1995).

**Lungenfunktion:** Bei der Diskussion um die ideale Volumenersatzlösung spielt die potentielle 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. Verfechter des Einsatzes kristalloider Lösungen fürchten dagegen beim Einsatz kolloidaler Lösungen einen verstärkten Abstrom kolloidosmotisch wirksamer Moleküle durch die geschädigte alveolokapilläre Membran ins Interstitium, mit einem Anstieg des extravaskulären KOD und damit der Gefahr der Ausbildung oder Verstärkung eines Lungenödems.

Sowohl eine Erniedrigung des KOD als auch ein Anstieg des mikrovaskulären hydrostatischen Drucks kann das Auftreten eines Lungenödems begünstigen, wobei dem pathologischen Anstieg des hydrostatischen Drucks jedoch eine viel entscheidendere Bedeutung zukommt als dem Abfall des KOD. Um das Risiko des Auftretens eines Lungenödems besser abschätzen zu können, wurde der Terminus »kolloidosmotischer Druck – Pulmonalkapillardruck-Gradient« eingeführt (COP-PAW-Gradient). Die Annahme, ein niedriger COP-PAW-Gradient disponiere zum Auftreten eines Lungenödems, ist jedoch nicht unwidersprochen geblieben (Diskussion in Thijs 1995). Die Bestimmung des Lungenwassers, der intrapulmonalen Shuntfraktion und des alveoloarteriellen Sauerstoffgradienten sind weitere Parameter, die neben klinischen und röntgenologischen Zeichen zur Beurteilung der Gefahr eines Lungenödems unter Volumensubstitution Verwendung finden. Bei der Wertung der insgesamt spärlichen klinischen Studien (Übersicht und Literaturangaben in Thijs 1995; Sakka u. Reinhart 1996) wird evident, dass kolloidale Lösungen zu keiner Verschlechterung des intrapulmonalen Shuntanteils, der Lungenfunktion, des extravasalen Lungenwassers und des transmikrovaskulären Flusses sowohl hoch- als auch niedermolekularer Substanzen zu führen scheinen. Überzeugende Vor- oder Nachteile kristalloider vs. kolloidaler Lösungen in Bezug auf die Lunge wurden bisher in kontrollierten Untersuchungen nicht aufgezeigt.

**Spezifische Organperfusion:** In tierexperimentellen Sepsismodellen wurde die Wirksamkeit kristalloider und kolloidaler Lösungen hinsichtlich einer Steigerung der Durchblutung spezifischer Organe verglichen. Aufgrund der uneinheit-

lichen Ergebnisse und der bisher fehlenden klinischen Studien ergeben sich daraus noch keine differentialtherapeutischen Aspekte (Thijs 1995; Sakka und Reinhart 1996).

## Erythrozytentransfusion und Erythropoetingabe

**Erythrozytentransfusion beim kritisch Kranken.** 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 60–70 g/l und darunter – entsprechend den allgemeinen Transfusionsempfehlungen (Simon et al. 1998) – mit Erythrozytentransfusionen substituiert werden sollten. Handelt es sich dabei nicht um Gesunde (Weiskopf et al. 1998), sondern um Risikopatienten mit Myokard- oder Hirnischämie (koronare Herzkrankheit, hämodynamisch relevante Klappenvitien, manifeste Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Insuffizienz) und liegen außerdem klinische Zeichen einer Sauerstoffminderversorgung trotz Normovolämie vor (Synkope, Dyspnoe, orthostatische Hypotonie, Tachykardie, Angina pectoris, transiente ischämische Attacke), so ist nach diesen Empfehlungen auch bei einem Hämoglobinwert über 60–70 g/l die Gabe von Erythrozytenkonzentraten gerechtfertigt, mit entsprechender Erfolgskontrolle nach jeder Konserve; vor der Transfusion sollte mit ausreichend Flüssigkeit das Intravasalvolumen aufgefüllt werden, um die bei Anämie notwendige Hyperzirkulation zu gewährleisten.

**Erythrozytentransfusion beim Sepsispatienten.** Die offiziellen Empfehlungen (■ Tabelle 4-2) raten, auf der Intensivstation beim Patienten mit schwerer Sepsis den Hämoglobinspiegel nicht unter 7–8 g/dl und beim Patienten mit septischem Schock nicht unter 9–10 g/dl sinken zu lassen (Sibbald et al 1995; s. auch ► Anhang). In der Notaufnahme sollten diejenigen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock – während der ersten 6 Behandlungsstunden – Erythrozytentransfusionen bekommen, bei denen trotz früher zielorientierter Herz-Kreislauf-Therapie mit Volumen und Vasopressoren eine gemischtvenöse Sättigung

( $S_{cv}O_2$ ) von  $<70\%$  persistiert (► Kap. 4, ■ Abb. 4-3; Rivers et al. 2001).

Die Gabe eines Erythrozytenkonzentrats erbrachte bei anämischen (Hb-Wert von  $<10$  g/dl) Sepsispatienten keine Verbesserung der  $O_2$ -Utilisation, weder global ( $VO_2$ ) noch regional (Magen-tonometrie); beobachtet wurde eine 10%ige Zunahme des linksventrikulären Schlagarbeitsindex, aber auch eine ungünstige, 15%ige Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstands (Fernandes et al. 2001).

**Erythropoietingabe bei kritisch Kranken.** Die verminderte Erythropoietinbildung beim anämischen kritisch Kranken und der hohe Anteil von knapp 40% transfundierten Intensivstationspatienten bilden die Rationale für die Erprobung einer Erythropoietin-(EPO-)Gabe bei Intensivstationspatienten: Im Rahmen einer Studie mit 1300 Intensivstationspatienten 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-Wert-Anstieg mit 1,32 g/dl stärker ausfiel als in der Placebogruppe (0,94 g/dl). Die Letalität in der EPO-Gruppe war mit 14% nicht unterschiedlich im Vergleich zu derjenigen der Placebogruppe (Corwin et al. 2002). Der Nutzen dieser EPO-Gabe bei Intensivstationspatienten wird derzeit kritisch gesehen (Eckardt 2003). Eine Empfehlung zum Einsatz von EPO bei anämischen Sepsispatienten existiert bisher nicht (► Anhang).

### Hyperton(-hyperonkotische) Lösungen

Auch Infusionen mit Glukose, Insulin und Kalium werden beim septischen Schock eingesetzt (Thijs 1995). Der Stellenwert weiterer hyperosmolarer Kochsalzlösungen (7,2% NaCl und 6% HES 200/05 (Hyper HAES®) oder 7,5% NaCl mit 6% Dextran 70 (Rescue-Flow®)) wird derzeit in experimentellen und klinischen Studien untersucht; eine Überlegenheit gegenüber anderen Formen der Flüssigkeitstherapie ist bislang nicht nachgewiesen (Meier-Hellmann & Bugard 2004).

In einem Endotoxintiermodell haben hyperten-hyperonkotische Lösungen ihre Überlegen-

heit gegenüber isotonen kristalloiden Lösungen hinsichtlich der Verbesserung des Herzzeitvolumens und des Sauerstofftransports gezeigt (Zitat 87 in Thijs 1995); dagegen war in einer anderen tierexperimentellen Sepsisstudie der Vorteil allenfalls marginal (Zitat 88 in Thijs 1995). Um Rückverteilungsvorgänge zu vermeiden, muss sich allerdings rasch (binnen 20 min) eine konventionelle Volumentherapie anschließen, damit das erzielte Ergebnis erhalten bleibt. Kontrollierte Studien über den Einsatz hyperten-hyperonkotischer Lösungen bei Patienten mit septischem Schock wurden bisher noch nicht vorgelegt. Über ihren Einsatz in der initialen Phase des hypovolämischen septischen Schock ist bereits berichtet worden [Hannemann et al. 1993].

❗ **Hyperton-onkotische Lösungen sind nicht Bestandteil offizieller Empfehlungen zur Sepsistherapie.**

### Katecholamine

Siehe dazu ► Kap. 4 und ■ Tabelle 4-13.

### Grundlagen

Die Therapie mit Katecholaminen und Sympathomimetika (im weiteren als Katecholamine bezeichnet) bei Patienten mit Sepsis/septischem Schock und Multiorganversagen (Burchardi et al. 2000, S. 562–568 und S. 601–613) hat zum Ziel, die Herz-Kreislauf-Schädigung zu kompensieren und damit die Durchblutung und die  $O_2$ -Versorgung der Vitalorgane sicherzustellen. Es handelt sich dabei um eine symptomatische, nicht um eine kausale Therapie.

Katecholamine entfalten ihre physiologischen und pharmakologischen Wirkungen (Cassidy et al. 1997) durch Besetzung und Stimulation von Rezeptoren: am Herzen vorwiegend  $\beta_1$ -Adrenozeptoren und an den Gefäßen  $\alpha$ - und  $\beta_2$ -Adrenozeptoren sowie Dopamin (DA-1 und DA-2)-Rezeptoren (■ Tabelle 11-10).

### Adrenozeptoren und Dopaminrezeptoren des Herz-Kreislauf-Systems

#### Herz

- $\beta_1$ Adrenozeptoren: positiv inotrop und chronotrop;

■ Tabelle 11-10. Profile ausgewählter inotroper und vasoaktiver Pharmaka – Rezeptorwirkungen/Primärmechanismen

Pharmakon	Adrenozeptoren			Dopaminrezeptoren			Guanylatzyklase (GC)	L-Typ-Kalziumkanäle	Troponin-Kalzium-Sensibilisierung	ATP-sensitive Kaliumkanäle
	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	DA 1				
Dobutamin	++	0	+++	++	?	?	0	0		
Noradrenalin	+++	+++	++	+	?	?	0	0		
Dopamin										
0–3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	+	0	0	?	?	+++	+++		
3–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	+	+	++	+	?	?	++	++		
>10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	++	++	++	+	?	?	+	+		
Adrenalin	+++	+++	++	++	?	?	0	0		
Dopexamin	0	0	+	+++	?	?	++	+		
Levosimendan <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	+	Öffnung
PDE-Hemmer										
Milrinon		++	+							
Amrinon		++	+							
Enoximon		++	+							
Isoproterenol		+++	++							
Orciprenalin		+++	++							
NO-Donatoren										
Nitroglyzerin							+			
Natriumnitroprussid							++			
$\beta$ -Blocker			$\emptyset$		$\emptyset^b$					
Kalziumantagonist								$\emptyset$		

+ Aktivierung;  $\emptyset$  Blockade/Inaktivierung; 0 keine Direktwirkung; **NO-Donatoren** Stickoxidendonatoren; **PDE-Hemmer** Phosphodiesterasehemmer.

<sup>a</sup> Levosimendan führt zu einer kalziumkonzentrationsabhängigen Sensibilisierung des Troponins der Myofibrille der Herzmuskelzelle gegenüber Kalzium und wirkt damit positiv inotrop; darüber hinaus wirkt es durch Öffnung vaskulärer ATP-sensitiver Kalziumkanäle vasodilatierend (Follath et al. 2002).

<sup>b</sup> Bei  $\beta_1$ -selektiven Blockern ist die  $\beta$ -Blockade geringer als bei nichtselektiven Blockern.

- $\beta_2$ - und  $\alpha$ -Adrenozeptoren: positiv inotrop (untergeordnete Bedeutung);
- $\beta_3$ -Adrenozeptoren: negativ inotrop, eNOS-gekoppelt (Bedeutung?) (Moniotte u. Balligand 2001)

#### Gefäße

- $\alpha$ -Adrenozeptoren:
  - Vasokonstriktion (Arterien und Venen);
- $\beta_2$ -Adrenozeptoren:
  - Vasodilatation (Arterien);
- $\beta_3$ -Adrenozeptoren (eNOS-gekoppelt):
  - Vasodilatation (Bedeutung?) (Moniotte u. Balligand 2001);
- Dopamin (DA)-Rezeptoren:
  - DA-1 (postsynaptisch): Vasodilatation (vorwiegend Nieren- und Mesenterialgefäße)
  - DA-2 (präsynaptisch): »passive Vasodilatation« durch Hemmung der Noradrenalin-freisetzung.

Die Differentialtherapie mit Katecholaminen wird primär nicht durch unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften bestimmt, sondern durch die unterschiedlichen Affinitäten der einzelnen Substanzen zu diesen verschiedenen Rezeptorarten (■ Tabellen 11-11 bis 11-13).

Die Wirkungen der einzelnen Katecholamine bei Gesunden sind im folgenden beschrieben; bei Sepsispatienten sind diese Effekte durch Interferenzen mit anderen pathophysiologischen Prozessen – z.B. Induktion der induzierbaren Stickoxidsynthese – häufig modifiziert und durch Toleranzphänomene abgeschwächt. Auch für Überraschungseffekte können Katecholamine gut sein: so können sie das Wachstum von Darmbakterien bei traumainduzierter Sepsis stimulieren (Freestone et al. 2002), und auch die Katecholaminauswirkungen auf Leukozyten sind zu beachten (Burns et al. 1997).

**Dopamin.** Dopamin in niedriger Dosierung stimuliert die Dopaminrezeptoren und wirkt dadurch v.a. auf die Nieren- und Mesenterialgefäße vasodilatierend (Steigerung der Nierenperfusion). Die gleichzeitige Stimulation der  $\beta_1$ -Adrenozeptoren ist für die positiv-inotrope und positiv-chronotrope Wirkung dieser Substanz verantwortlich. Bei hohen Dopaminkonzentrationen dominiert

die vasokonstringierende  $\alpha$ -Adrenozeptorwirkung über die vasodilatierende dopaminerge Wirkung – mit dem Nettoeffekt einer Vasokonstriktion auch der Nierenarterien.

#### Dobutamin

##### Praxistipp

Dobutamin ist das Katecholamin der Wahl zur Therapie der eingeschränkten Pumpfunktion bei der septischen Kardiomyopathie (Burchardi et al. 2000, S. 601–613)!

Zur Therapie der häufig vorliegenden septischen Kardiomyopathie und zur Aufrechterhaltung eines hyperdynamischen Kreislaufs ist der Einsatz einer primär  $\beta_1$ -mimetischen Substanz sinnvoll (Burchardi et al. 2000, S. 601–613). Im Vergleich zu Dopamin führt Dobutamin zu einem höheren Herzzeitvolumen (Vincent et al. 1987).

Dobutamin bewirkt eine Zunahme des hepatischen Blutflusses und des Magenmukosa- $p\text{CO}_2$ -Wertes ( $r\text{CO}_2$ ; Gutierrez et al. 1994; Levy et al. 1997a; Neviere et al. 1996; Silverman u. Tuma 1992). Der verbesserte hepatische Blutfluss unter Dobutamingabe ist jedoch eine passive Folge des erhöhten globalen Blutflusses (Reinelt et al. 1997). Eindeutige Hinweise, dass darüber hinaus mittels Dobutamin bei septischen Patienten selektiv die Perfusion des Splanchnikusgebiets verbessert werden kann, fehlen. Im Vergleich zu niedrigdosiertem Dopamin führte Dobutamin zwar nicht zu einer Erhöhung der Diurese, es bewirkte jedoch eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (Duke et al. 1994).

Das für den klinischen Einsatz verfügbare Dobutamin ist ein Razemat aus 2 Enantiomeren; das (–)-Isomer bewirkt überwiegend eine  $\alpha$ -Adrenozeptorstimulation, das (+)-Isomer überwiegend eine  $\beta_1$ - und auch eine  $\beta_2$ -Adrenozeptorstimulation. Der Nettoeffekt ist eine ausgeprägte positiv-inotrope Wirkung – bei nur geringer Frequenzbeeinflussung – und eine geringe Senkung des Gefäßwiderstands, bei weitgehend unverändertem Blutdruck.

■ **Tabelle 11-11.** Profile ausgewählter inotroper und vasoaktiver Pharmaka – Wirkungen auf die globale Hämodynamik

Pharmakon	HZV	Kontraktilität <sup>a</sup>	HF	SVR	PVR	PCWP	Q <sub>s</sub> Q <sub>t</sub>	p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	Laktat
Dobutamin	↑↑↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Noradrenalin	↑	↑	↔↔(↓↑)	↑↑	↔↔(↑)	↔	↔↔(↓)	↔	↔
Dopamin									
0–3 µg/kgKG/min <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↓	
3–8 µg/kgKG/min	↑↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑		
>8 µg/kgKG/min	↑↑	↑	↑(↓)	↑	↔↔(↑)	↑	↑		
Adrenalin	↑↑	↑	↑	↑					↑
Dopexamin	↑↑	↑	↑	↓	↓		↔		
Levosimendan*	↑			↓					
PDE-Hemmer									
Milrinon	↑			↓					
Amrinon	↑			↓					
Enoximon	↑			↓					
Isoproterenol	↑								
Orciprenalin	↑								
NO-Donatoren									
Nitroglycerin	0/↑								
Natriumnitroprussid	↑								
NOS-Inhibitoren <sup>d</sup>	↔↔/↓	↔↔/↓/↑	↔	↑↑	↔↔/AL,		↔↔ Sepsis <sup>i</sup>	↑ Sepsis <sup>i</sup>	
NAC <sup>e</sup>	↑ AL, Sepsis <sup>f-h</sup>	↑ AL, Sepsis <sup>f-h</sup>	↔↔ AL	↑ Sepsis <sup>i</sup>	Sepsis <sup>f, g, i</sup>		↔↔ Sepsis <sup>i</sup>	↔↔ Sepsis	
	↔↔ Sepsis <sup>f, i</sup>	↔↔ Sepsis <sup>f, i</sup>	Sepsis <sup>f, g, i</sup>	↔↔ AL	↓ Sepsis <sup>i</sup>			ARDS <sup>f, j, k</sup>	
	↓ Sepsis <sup>j</sup>	↓ Sepsis <sup>j</sup>	↓ Sepsis <sup>f, g, i</sup>	Sepsis <sup>f, g, i</sup>	↓ Sepsis <sup>i</sup>				
			↓ Sepsis <sup>j</sup>	↓ Sepsis <sup>j</sup>					

■ Tabelle 10-11. (Fortsetzung)

Pharmakon	HZV	Kontraktilität <sup>a</sup>	HF	SVR	PVR	PCWP	Q <sub>s</sub> Q <sub>t</sub>	p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>O</sub> 2	Laktat
PGI <sub>2</sub>	↑	↑		↓	↓		↔/↑	↔/↓	
NO-Inhalation		↔	↔	↔	↓↓				
PGI <sub>2</sub> -Inhalation		↔	↔/↑	↔/↓	↓↓				
Ibuprofen <sup>l,m</sup>		↔	↓	↔				↓	
Hydrokortison, niedrigdosiert	↔/↓	↔		↑	↔				
Glukokortikoide, hochdosiert	↔/↓	↔		↑	↔				
β-Blocker	↓	↓	↓						
Kalziumantagonisten	↓	↓	↔/↑						

<sup>a</sup> Vergleichende Untersuchungen zur Kontraktilität bei septischen Patienten fehlen.

<sup>b</sup> Die Arrhythmogenität der einzelnen Substanzen wird unterschiedlich bewertet; für Dopamin wird eine etwas höhere Arrhythmogenität als für Dobutamin angegeben; Dopexamin scheint vereinzelt erhebliche arrhythmogene Effekte zu haben.

<sup>c</sup> „low-dose“-Dopamin hat deutliche Effekte auf die globale Hämodynamik (Arrhythmogenität; Meier-Heilmann et al. 1997b; Ruttimann et al. 1989).

<sup>d</sup> NOS-Inhibitoren = Stickoxidsynthese-Inhibitoren (keine klinische Zulassung – Phase-II- und-III-Studien –); PVR: Anstieg nur bei vorbestehendem pulmonalen Hochdruck; regionaler Blutfluss (s. Tabelle 11-13); keine klinischen Studien bekannt).

<sup>e</sup> N-Acetylcystein; zugelassen ist NAC nur zur Antidotbehandlung bei paracetamolinduziertem Lebersversagen.

<sup>f</sup> Spies et al. 1994.

<sup>g</sup> Harrison et al. 1991.

<sup>h</sup> Devlin et al. 1997.

<sup>i</sup> Spaepen et al. 1998.

<sup>j</sup> Peake et al. 1996.

<sup>k</sup> Jepsen et al. 1992.

<sup>l</sup> Keine klinische Zulassung für die Indikation »Sepsis«.

<sup>m</sup> Bernard et al. 1997; keine Letalitätssenkung durch Ibuprofen.

**AL** akutes Lebersversagen; **HZV** Herzzeitvolumen; **HF** Herzfrequenz; **SVR** systemischer Gefäßwiderstand; **PGI2** Prostazyklin; **PVR** pulmonaler Gefäßwiderstand; **PCWP** Pulmonalkapillardruck; **Qs/Qt** intrapulmonaler Rechts-links-Shunt.

■ **Tabelle 11-12.** Wirkprofile ausgewählter inotroper und vasoaktiver Substanzen

Substanz	HF	MAP	HI/LVSWI/SVI	PAWP	SVRI	PVR
Dopamin (2–55 µg/kgKG/min)	↑ (1–23%)	↑	↑ (4–44%) ↑ (5–91%) ↑ (7–32%)	↓	↓/↑ (–6–18%)	0
Dobutamin (2–28 µg/kgKG/min)	↑ (9–23%)	↑	↑ (12–61%) ↑ (23–28%) ↑ (15%)	↓	↓ (–6–21%)	↓
Adrenalin (0,06–0,47 µg/kgKGin)	↓/↑ (–6–27%)	↑	↑ (24–54%) ↑ (32–95%) ↑ [12%]	↑	↓/↑ (–7–34%)	↑
Noradrenalin (0,03–3,3 µg/kgKG/min)	0/(↓,↑) (–6–8%)	↑	↑ (–3–21%) ↑ (42–142%) ↑ (5–15%)		↑ (13–111%)	0/↑
Amrinon <sup>a</sup> (0,75–1,5 mg/kgKG als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 5–10 µg/kgKG/min; Anwendungsbeschränkung: 14 Tage <sup>b</sup> )	0/↑	0/↑	↑ n.b. ↑	↓	↓	↓
Milrinon <sup>a</sup> (25–50 µg/kgKG als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,375–0,75 µg/kgKG/min; Anwendungsbeschränkung: Kurzzeitbehandlung <sup>b</sup> )	0/↑ (1%)	↓	↑ (49%) ↑ (56%) ↑ (47%)	↓	↓	↓ (–30%)
Enoximon <sup>a</sup> (0,25–0,5 mg/kgKG als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 2,5–10 µg/kgKG/min; Anwendungsbeschränkung: 48 h <sup>b</sup> )	0/↑	↓		↓	↓	↓
Nitroprussid (0,5–2 µg/kgKG/min <sup>b</sup> )	0	↓	↑	↓	↓	↓
Nitroglyzerin (0,5–2 µg/kgKG/min <sup>b</sup> )	0	↓	0/↑	↓	↓	↓
Phentolamin	↑	↑	↑	↓	↑	0/↑
Esmolol	↓	↓	0/↓	0/↑	↓	↓

<sup>a</sup> In Kombination mit anderen Inotropika. Die Angaben beziehen sich auf eine Dosis von 0,5 µg/kgKG/min.

Die quantitativen Angaben stammen aus Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine 1999 und <sup>b</sup> Expertenforum 2000, S. 577–584; s. auch Text und Expertenforum 2000, S. 562–S. 568.

**HF** Herzfrequenz; **MAP** mittlerer arterieller Druck; **CO** Herzzeitvolumen; **CVP** zentraler Venendruck; **RAP** rechter Vorhofdruck; **PAP** Pulmonalarteriendruck; **PCWP** pulmonalkapillärer Verschlussdruck; **SVRI** Systemischer-Gefäßwiderstand-Index.



■ **Tabelle 11-13.** (Fortsetzung)

- a Die Effekte der verschiedenen Substanzen auf die metabolische Funktion der Leber sind weitestgehend ungeklärt. Einige wenige Studien haben jedoch z. B. die Effekte auf die Glukoneogenese untersucht; Adrenalin induziert eine Hyperglykämie, und Dobutamin hemmt die Glukoseproduktion (Ensinger u. Träger 2002).
- b Eine Reihe von Untersuchungen hat einen Anstieg der Diurese nach Noradrenalintherapie gezeigt; wesentlicher Mechanismus war hierbei jedoch eine Wiederherstellung des renalen Perfusionsdrucks; ein direkter Effekt von Noradrenalin auf die Nierenfunktion ist eher unwahrscheinlich.
- c Ein Effekt von »Low-dose«-Dopamin auf die Diurese und die GFR konnte bei Patienten mit schwerer Sepsis gezeigt werden; dieser Effekt hielt jedoch keine 48 h an. Bei Patienten mit septischem Schock hatte »Low-dose«-Dopamin keinerlei Effekte auf Parameter der Nierenfunktion (Juste et al. 1998; Lherm et al. 1996).
- d Bei gesunden Schafen bewirkt Noradrenalin eine Zunahme der Koronarperfusion (von 24,2 auf 37,4 ml/min) und der Nierendurchblutung (Steigerung von 215,2 auf 282,0 ml/min; Steigerung in der Diurese von  $91 \pm 17$  auf  $491 \pm 360$  ml/h, Steigerung der Kreatinin-Clearance von  $61 \pm 18$  auf  $89 \pm 12$  ml/min) infolge regionaler Vasodilatation, während die Splanchnikusperfusion bei induzierter regionaler Vasokonstriktion unverändert bleibt (Di Giantomasso et al. 2002).
- e Eine Zusammenfassung der Wirkungen von Noradrenalin auf die Nierenfunktion bei Sepsis, Schock und SIRS findet sich in Bellomo u. Di Giantomasso 2001.
- f Brienza 1998.
- g Sepsis (Rank et al. 1998).
- h Sepsis (Spies et al. 1994).
- i Sepsis (Devlin et al. 1997).
- j Sepsis (Rank et al. 1998).
- k Sepsis (Brienza 1998).
- l Sepsis (Brienza 1998).
- m Sepsis (Silva et al. 1998).
- GFR** Glomerulumsfiltrat; **HBF** hepatischer Blutfluss; **HI** Herzindex; **MEGX/ICG** Monoethylglynzinxylylid/Indozyaninringrün; **Met.** Metabolismus; **Perm.** Permeabilität. Zusammenstellung in Anlehnung an Burchardi et al. 2000; S. 562–568 und S. 601–613), mit Modifikationen.

## Noradrenalin

### Praxistipp

Eine adäquate Therapie mit Volumen und ggf. Dobutamin vorausgesetzt, darf bei Persistenz eines nicht adäquaten Perfusionsdrucks auf die Anwendung einer vasopressorischen Substanz nicht verzichtet werden. Noradrenalin ist hierzu Katecholamin der Wahl (Burchardi et al. 2000, S. 601–613)!

Die ausgeprägte vasopressorische Wirkung von Noradrenalin war der Grund für das häufig anzutreffende Therapiekonzept, Noradrenalin erst im Sinne einer »letzten therapeutischen Möglichkeit« einzusetzen, wenn mit anderen Substanzen eine Kreislaufstabilisierung nicht möglich war (Shoemaker et al. 1991).

In mehreren Untersuchungen an septischen Patienten konnte gezeigt werden, dass die Diurese und teilweise auch die Kreatinin-Clearance unter einer Noradrenalintherapie steigen (Bellomo u. Di Giantomasso 2001; Desjars et al. 1987 und 1989; Hesselvik u. Brodin 1989; Martin et al. 1990). Allerdings hatten die Patienten in diesen Studien ohne Noradrenalin einen deutlich erniedrigten Blutdruck, sodass der grundlegende Mechanismus der verbesserten Nierenfunktion hier in der Sicherstellung eines ausreichenden Perfusionsdrucks zu sehen ist. Demzufolge sollte keinesfalls ein inadäquat niedriger Blutdruck toleriert werden, nur um potenziell negative Effekte des Vasopressors zu vermeiden (Burchardi et al. 2000, S. 601–613).

Darüber hinaus darf davon ausgegangen werden, dass die potenziell nachteiligen vasopressorischen Wirkungen von Noradrenalin im Sinne einer peripheren Vasokonstriktion und einer Minderperfusion des Splanchnikusgebiets unter den Bedingungen der Sepsis nicht oder zumindest deutlich schwächer auftreten, was mit einer verminderten Ansprechbarkeit der  $\alpha$ -Adrenozeptoren und mit einer sepsisbedingten Vasodilatation zu erklären ist (Bersten et al. 1992).

Im Vergleich zu Dopamin in vasopressorischer Dosierung führt Noradrenalin bei septischen Patienten zu einer vergleichbaren Steigerung des arteriellen Mitteldrucks, bewirkt aber eine Verbes-

serung des pHi-Wertes, wohingegen Dopamin zu einer weiteren Verschlechterung des pHi-Wertes beiträgt (Burchardi et al. 2000, S. 601–613).

**❗ Schließlich zeigte eine Kohortenstudie mit 97 Patienten mit septischem Schock ein besseres Überleben (62 % vs. 82 %) bei einer Behandlung mit Noradrenalin im Vergleich zu der mit anderen Vasopressoren (Dopamin und/oder Adrenalin) (Martin et al. 2000)!**

Beim Noradrenalin steht neben der positiv-inotropen  $\beta_1$ -Adrenozeptorwirkung v.a. die Vasokonstriktion durch  $\alpha$ -Adrenozeptorstimulation im Vordergrund; sie ist verantwortlich für den ausgeprägten Blutdruckanstieg. Die Bindungsaffinität zu den  $\beta_2$ -Adrenozeptoren ist wesentlich geringer als die zu den  $\beta_1$ -Adrenozeptoren, sodass eine vasodilatierende Wirkung fehlt.

**Adrenalin.** Adrenalin stimuliert in gleicher Weise die  $\beta_1$ -Adrenozeptoren des Herzens (ausgeprägte positiv-inotrope und -chronotrope Wirkung) wie auch die  $\beta_2$ -Adrenozeptoren der Gefäße (Vasodilatation). In höheren Konzentrationen besetzt und aktiviert Adrenalin dann auch die  $\alpha$ -Adrenozeptoren der Gefäße, weshalb bei niedrigen Konzentrationen eine Abnahme des Gefäßwiderstands, bei hohen eine Zunahme des Gefäßwiderstands mit Blutdruckanstieg resultiert. Adrenalin wird als besonders arrhythmogen angesehen.

### Praxistipp

Auf den Einsatz von Adrenalin sollte im Rahmen der Therapie der Sepsis verzichtet werden (Burchardi et al. 2000, S. 601–613)!

Bei Patienten im septischen Schock, die sich auch mit hochdosiertem Dopamin oder Noradrenalin hämodynamisch nicht stabilisieren lassen, führt der Einsatz von Adrenalin aufgrund der positiv inotropen  $\beta_1$ -Adrenozeptorwirkung in Kombination mit der vasopressorischen  $\alpha$ -Adrenozeptorwirkung häufig zu einer Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse durch Erzielung eines ausreichenden Perfusionsdrucks (Bollaert et al. 1990; Moran et al. 1993; Vincent 2001).

Dennoch ist Adrenalin sicher kein Katecholamin der ersten Wahl bei Sepsis. Der Grund dafür ist, dass Adrenalin zu einer selektiven Verringerung des hepatischen Blutflusses und des pH-Wertes führt und darüber hinaus zu einer ausgeprägten Laktatazidose (Desjars et al. 1987; Levy et al. 1997b; Meier-Hellmann et al. 1997a; Vincent 2001).

Zu erwähnen ist weiterhin **Dopexamin**, ein Dopaminabkömmling, über dessen Anwendung bisher nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (Schilling et al. 2001). Es stimuliert – schwächer als Dopamin – Dopaminrezeptoren (überwiegend DA-1) und – wesentlich stärker als Dopamin –  $\beta_2$ -Adrenozeptoren; darüber hinaus ist es ein schwacher  $\beta_1$ -Adrenozeptoragonist, während  $\alpha$ -Adrenozeptoren durch Dopexamin nicht aktiviert werden. Daraus resultieren ein gesteigerter renaler Blutfluss sowie eine Zunahme des Herzzeitvolumens aufgrund der Nachlastsenkung infolge Vasodilatation. Weiterhin wird eine zusätzliche milde positiv-inotrope Wirkung hervorgerufen: durch Stimulation myokardialer  $\beta_2$ -Adrenozeptoren, durch Potenzierung der Wirkung endogenen Noradrenalins infolge Hemmung der Wiederaufnahme sowie durch eine Aktivierung des Barorezeptorreflexes.

**!** Obwohl es tierexperimentelle Hinweise darauf gibt, dass Dopexamin einen die Mikrozirkulation aufrechterhaltenden Effekt hat, sind die klinischen Daten insgesamt noch widersprüchlich. Ungünstige Effekte, wie von Dopamin bekannt, sind auch für Dopexamin nicht auszuschließen (Burchardi et al. 2000, S. 601–613)!

Dopexamin führt bei septischen Patienten zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens (Vincent 2001). Bezüglich der häufig postulierten Zunahme der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung unter Dopexamin muss betont werden, dass diese Befunde an nichtseptischen Patienten erhoben wurden und dass es sich hierbei nicht um selektive Effekte auf die regionale Zirkulation, sondern um eine Zunahme des regionalen Blutflusses im Rahmen der globalen Erhöhung des Herzzeitvolumens handelt (Leier 1988; Stephan et al. 1988). In der Tat wurde bei Patienten mit noradrenalin-

pflichtigem septischem Schock sogar ein verminderter Anteil der regionalen Durchblutung am Herzzeitvolumen beobachtet (Kiefer et al. 2000).

Die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriumausscheidung sind unter Dopexamin nur unwesentlich verändert (Burchardi et al. 2000, S. 601–613).

Einige Untersuchungen rechtfertigen die Spekulation, dass Dopexamin über einen  $\beta_2$ -Adrenozeptor-vermittelten Effekt eine Umverteilung des Blutflusses von der Muskularis zur Mukosa des Darmes bewirkt bzw. den Splanchnikusblutfluss insgesamt steigert (Cain u. Curtis 1991; Temmesfeld et al. 1998). In einer histologischen Untersuchung von Leberbiopsien zeigten mit Dopexamin behandelte Tiere eine geringere Zellschädigung und Endothelzellschwellung als mit Dobutamin behandelte Tiere (Tighe et al. 1995).

Ebenfalls tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Dopexamin dosisabhängig den mittels Oberflächenelektroden gemessenen  $pO_2$ -Wert an verschiedenen intestinalen Organen nach Induktion eines septischen Schocks anzuheben vermag (Lund et al. 1995). Eine weitere tierexperimentelle Untersuchung hat gezeigt, dass der mittels Intravitalmikroskopie gemessene intestinale Blutfluss durch 2,5  $\mu$ g Dopexamin/kgKG/min nach Endotoxingabe aufrechterhalten werden kann, wohingegen in einer Placebogruppe eine deutliche intestinale Minderperfusion zu verzeichnen war (Schmidt et al. 1996).

In 2 Untersuchungen an septischen Patienten bewirkte Dopexamin eine Verbesserung eines zuvor pathologisch erniedrigten pH-Wertes (Maynard et al. 1995; Smithies et al. 1994).

Andererseits konnte sowohl bei septischen als auch bei kardiochirurgischen Patienten eine Verschlechterung des pH-Wertes unter Therapie mit Dopexamin beobachtet werden (Meier-Hellmann et al. 1999; Uusaro et al. 1995b). Ob hierfür eine Umverteilung des Blutflusses auf der Ebene der Mikrozirkulation – wie für Dopamin beschrieben – die Ursache ist, kann derzeit noch nicht beantwortet werden.

Die Effekte von Dopexamin auf die regionale Zirkulation, insbesondere auf das Splanchnikusgebiet, sind somit noch relativ widersprüchlich. Klinische Untersuchungen, welche die Gabe von

Dopexamin zur selektiven Verbesserung der Splanchnikusperfusion rechtfertigen, liegen nicht vor (Burchardi et al. 2000, S. 601–613; Vincent 2001).

### **Dopamin in »Nierendosis«: keine protektive Wirkung!**

Das akute Nierenversagen ist in der Sepsis häufig, und es hat eine ungünstige Prognose. Der Dopaminrezeptor-vermittelten Steigerung der Nierenperfusion durch niedrigdosierte Dopamininfusionen ( $0,5\text{--}2\text{--}3\ \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ) wurde lange Zeit eine gewisse Nephroprotektion zugeschrieben, und zwar sowohl bei alleiniger Gabe von Dopamin, als auch in Kombination mit vasokonstriktorisches Katecholaminen wie Noradrenalin. Dieses sehr häufig praktizierte Vorgehen fußte auf tierexperimentellen Befunden und kasuistischen Beobachtungen; Letztere haben v.a. eine Steigerung der Diurese und Natriurese beschrieben. In kontrollierten Studien mit kritisch kranken Patienten mit Sepsis und SIRS sowie einem beginnenden akuten Nierenversagen konnte jedoch durch Dopamin in »Nierendosis« keinerlei nephroprotektiver Effekt und auch keine Prognoseverbesserung dokumentiert werden [Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZCIS) Clinical Trials Group 2000; Murray 2003; Thompson u. Cockroll 1994]. Der nicht belegten protektiven Wirkung müssen potentiell ernste Nebenwirkungen dieser scheinbar harmlosen Therapie entgegengehalten werden: der Effekt der »Dopaminierendosis« beschränkt sich nämlich nicht nur auf die erwünschte Steigerung der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung; es können ebenso bereits bei diesen niedrigen Dosierungen vasokonstriktorisches und arrhythmogene Effekte auftreten; Gewebekrose, Fingergangrän und Darmischämie mit verminderter Sauerstoffextraktion und gesteigerter bakterieller Translokation können die Folge sein, ebenso wie eine Zunahme pulmonaler Shunts, Tachykardien und Myokardischämien sowie eine Hemmung des Hypoxie-vermittelten Atemantriebs und unerwünschte endokrine Wirkungen (Van den Berghe u. de Zegler 1996). Außerdem muss innerhalb von 2 bis 3 Tagen mit einer Toleranzentwicklung bzgl. des vasodilatierenden Effekts gerechnet werden (Literaturzusam-

menstellung in Thompson u. Cockrill 1994). In Abwägung von nicht gesichertem Nutzen und belegtem potentiellen Risiko kann der routinemäßige Einsatz von niedrigdosiertem Dopamin zur Nephroprotektion bei Sepsispatienten derzeit nicht empfohlen werden (■ Tabelle 4-2; Burchardi et al. 2001, S. 601-613; Murray 2003; Vincent 2001).

Trotz dieser negativen Therapieempfehlungen gibt es aber auch interessante neue Aspekte: Bei Gesunden führt Noradrenalin zu einer Abnahme des effektiven renalen Plasmaflusses und zu einer Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes; beide unerwünschte Effekte können durch zusätzliches, niedrigdosiertes Dopamin unterdrückt werden (Hoogenberg et al. 1998). Bei Patienten mit septischem Schock unter einer Kombinationstherapie mit Noradrenalin  $>10\ \mu\text{g}/\text{min}$  und Dopamin  $2,5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  führt das Absetzen des Dopamins zu einer Abnahme von Herzindex (17%), Schlagvolumenindex (11%), systolischem Blutdruck (11%), Urinvolumen (40%) sowie zu einem Rückgang der Natriumexkretion (48%) und der fraktionalen Natriumexkretion (27%) (Juste et al. 1998). Möglicherweise verstärkt niedrigdosiertes Dopamin die erwünschten Wirkungen des Noradrenalin und blockiert die unerwünschten; kontrollierte Studien müssen jedoch die klinische Relevanz dieses Befundes noch belegen.

### **Katecholamine und supranormales O<sub>2</sub>-Angebot: Mit mehr Sauerstoff allein ist es nicht getan**

Das Konzept der supranormalen O<sub>2</sub>-Versorgung von Patienten mit ARDS, Sepsis, Schock sowie anderen kritisch Kranken wird seit mehr als 20 Jahren propagiert und praktiziert. Es beruht auf der Annahme einer pathologischen Abhängigkeit des O<sub>2</sub>-Verbrauchs von der O<sub>2</sub>-Aufnahme, mit einer Verschiebung der O<sub>2</sub>-Aufnahmeschwelle zu höheren Werten. Als Ursache dieser Schwellenverschiebung wird eine Einschränkung der O<sub>2</sub>-Extraktionsfähigkeit als Folge der gestörten Mikrozirkulation angesehen.

Als therapeutische Konsequenz wäre dann zu fordern, diesen Patienten ein supranormales O<sub>2</sub>-Angebot – im Wesentlichen durch Steigerung des Herzzeitvolumens – zu ermöglichen. Drei große kontrollierte Studien (Alia et al. 1999; Hayes et al.

1994; Gattinoni et al. 1995) stellen dieses Konzept allerdings auch für die Behandlung des Sepsispatienten in Frage: zwar lässt sich durch hohe Katecholamindosen das Herzzeitvolumen und damit auch das O<sub>2</sub>-Angebot erhöhen, der O<sub>2</sub>-Verbrauch der kritisch kranken Patienten wird dadurch jedoch nicht gesteigert. Interessant in der gezeigten Studie von Hayes et al. (1994) ist die Tatsache, dass 9 der insgesamt 109 Patienten der Studie die vorgegebenen Zielkriterien allein durch Volumenzufuhr erreichten. Alle diese 9 Patienten überlebten. Bei ihnen – so darf spekuliert werden – bestand wohl keine ausgeprägte Störung der zellulären O<sub>2</sub>-Verwertung, so dass sie den vermehrt angelieferten und auch notwendigen Sauerstoff adäquat verarbeiten konnten.

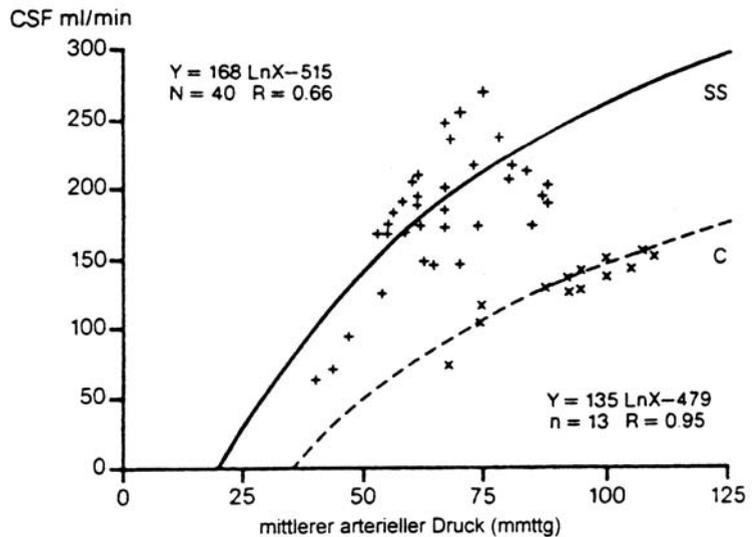
Sepsis und septischer Schock sind eben mehr als nur die Folge eines verminderten O<sub>2</sub>-Angebotes infolge einer gestörten Mikrozirkulation; auch die – lange unterschätzte – O<sub>2</sub>-Verwertungsstörung auf zellulärer Ebene kennzeichnet die Sepsis und den septischen Schock. Für das Herz als Muskel gibt es dafür schon zahlreiche Belege: die erhöhten, nicht erniedrigten O<sub>2</sub>-Partialdrücke im Skelettmuskel bei Sepsis (■ Abb. 11-7); der keinesfalls erniedrigte, sondern Blutdruck-bezogen sogar erhöhte koronare Blutfluss der Patienten mit septischem Schock (■ Abb. 11-12); die dramatische Einschränkung der myokardialen Substrat-

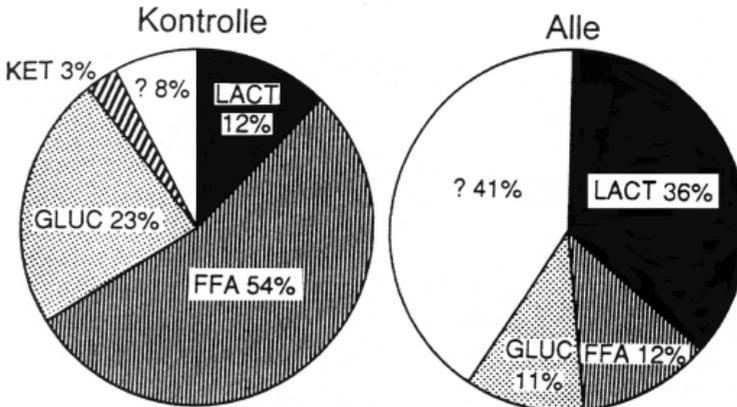
verwertung von Glukose und Fettsäuren bei Patienten mit septischem Schock (■ Abb. 11-13) und schließlich die Einschränkung der Mitochondrienfunktion in Kardiomyozyten, die in Gegenwart von Tumornekrosefaktor und Interleukin-1 kultiviert worden sind (■ Abb. 11-14). Alle diese Befunde sprechen dafür: mit mehr Sauerstoff in der Sepsis ist es nicht getan! Entscheidend ist die Wiederherstellung der durch Sepsistoxine und Mediatoren gestörten Zellfunktion!

Allerdings hat dieses Konzept in abgewandelter Form – »Konzept der zielorientierten Sicherstellung einer ausreichenden O<sub>2</sub>-Versorgung bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in der Notaufnahme« – einen neuen Auftrieb erfahren (Rivers et al. 2001; ► Kap. 4, ■ Abb. 4-3): Mit der zentralvenösen O<sub>2</sub>-Sättigung von  $\geq 70\%$  als einem wesentlichen Zielkriterium konnte durch die sehr frühzeitige Behandlung mit Vasopressoren, Erythrozytenkonzentraten (bei einem Hämatokrit von  $< 30\%$ ) und Dobutamin in den ersten 6 h bereits auf der Notaufnahmestation die Letalität der konventionellen Intensivstationsbehandlung von 49,2% auf 33,3% gesenkt werden (Rivers et al. 2001).

Vor allem die sehr früh einsetzende Behandlung, aber auch die Gabe von Erythrozyten als O<sub>2</sub>-Träger bei einem niedrigen Hämatokrit und der Verzicht auf exzessiv hohe Dobutaminkonzent-

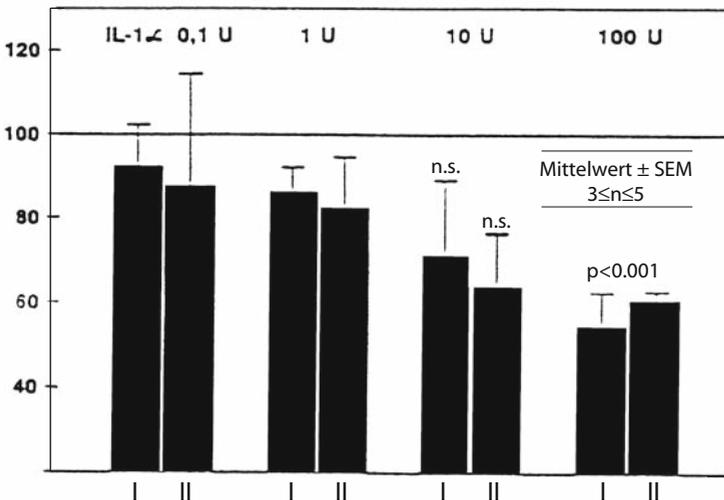
■ Abb. 11-12. Koronarer Blutfluss in Abhängigkeit vom Blutdruck bei 13 Herzgesunden und bei 40 Patienten mit septischem Schock. Gestrichelte Linie Messwerte der Herzgesunden; durchgezogene Linie Messwerte der Patienten mit septischem Schock. (Modifiziert nach Dhainaut et al. 1993)





■ **Abb. 11-13.** Myokardiale Substratverwertung bei 13 Herzgesunden und bei 40 Patienten mit septischem Schock. Aufgetragen ist der Prozentsatz, den die einzelnen Substrate zur myokardialen Energieproduktion beigetragen haben. Bei Gesunden werden 8% der Energiequellen aus nicht erfassten Substraten gedeckt, bei Patienten mit septischem Schock 41%. GLUC Glukose; LACT Laktat; KET Ketokörper; FFA freie Fettsäuren; SS Patienten mit septischem Schock. (Mod. Nach Dhainaut et al. 1993)

% O<sub>2</sub>-Verbrauch der Kontrollgruppe



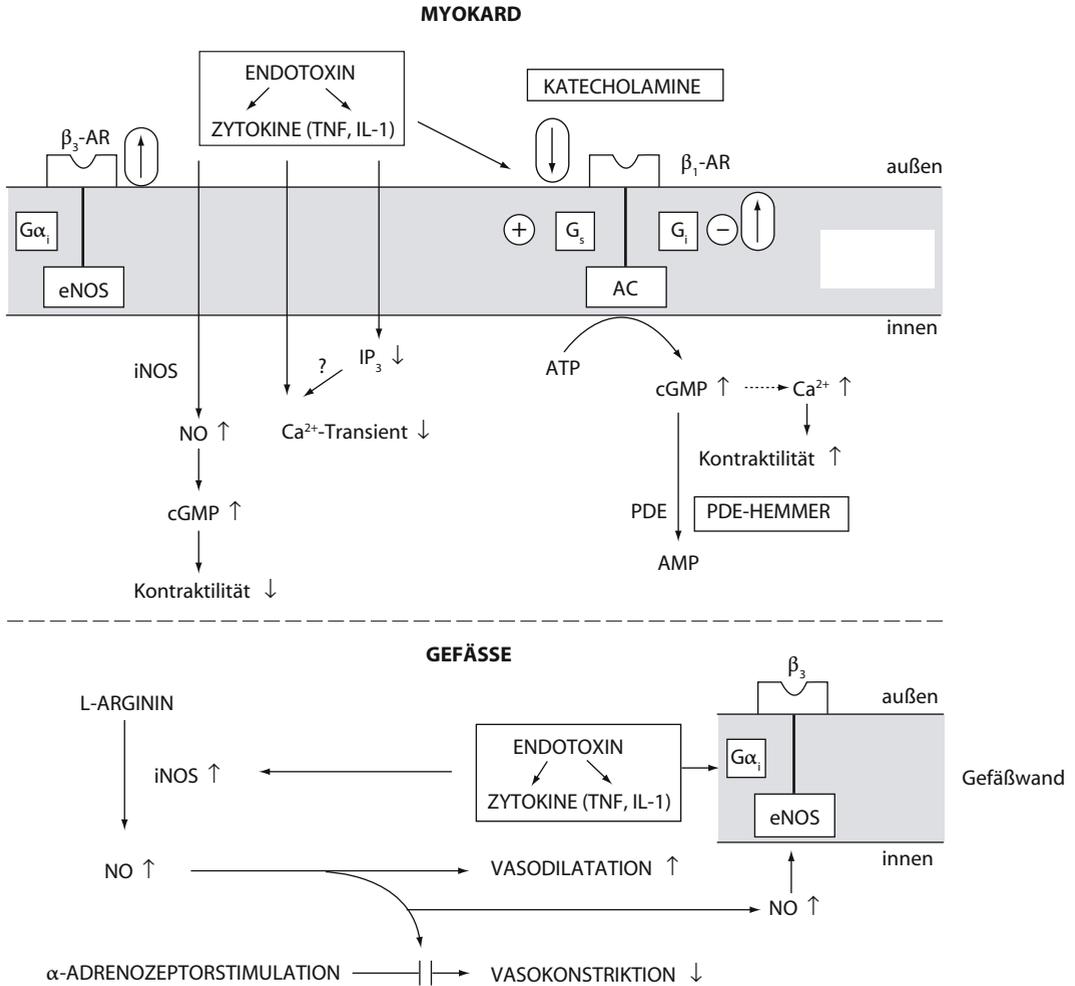
■ **Abb. 11-14.** O<sub>2</sub>-Verbrauch isolierter Mitochondrien von neonatalen Rattenkardiomyozyten – Einfluss einer 24-stündigen Zellpräinkubation mit Interleukin-1α der angegebenen Konzentrationen (U/ml). Aufgetragen ist die Aktivität der mitochondrialen Atmungskomplexe I und II. (Nach Zell et al. 1997).

rationen zur Erzwingung eines »supranormalen« O<sub>2</sub>-Angebots, unterscheiden dieses erfolgreiche Vorgehen von den beiden »nicht erfolgreichen« Studien (Hayes et al. 1994; Gattinoni et al. 1994) auf der Intensivstation.

### Katecholaminwirkung und Toleranzentwicklung

Die positiv-inotrope Wirkung sowohl der endogenen als auch der pharmakologisch applizierten Katecholamine wird vorwiegend durch Stimulation des β<sub>1</sub>-Adrenozeptor-Adenylatzyklase-System

vermittelt (■ Abb. 11-15). Die Besetzung der β<sub>1</sub>-Adrenozeptoren in der Herzmuskelzellmembran mit einem Katecholaminmolekül führt über die Aktivierung der Adenylatzyklase zum Anstieg des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), über weitere Schritte zu einem Anstieg der zytoplasmatischen Kalziumionenkonzentration und damit schließlich zur positiv-inotropen Wirkung. Stimulatorische (G<sub>s</sub>) und inhibitorische (G<sub>i</sub>) Guaninnukleotid-bindende Proteine (G-Proteine) regulieren diese rezeptorvermittelte Adenylatzyklasestimulation. Dieses System wird



■ **Abb. 11-15.** Abschwächung der Katecholaminwirkung an Herz und Gefäßen in der Sepsis. TNF Tumornekrosefaktor  $\alpha$ ; IL-1 Interleukin 1;  $IP_3$  Inositoltriphosphat; iNOS induzierbare Stickoxidsynthase; NO Stickoxid;  $\alpha_1$  =  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren; weitere Erläuterungen s. Text.

therapeutisch nicht nur beim Einsatz von Katecholaminen, sondern auch bei der Behandlung mit Phosphodiesterasehemmern genutzt.

Bei übermäßiger Stimulation der Adenylatzyklase durch endogene oder exogene Katecholamine, aber auch – in attenuierter Form – durch Phosphodiesterasehemmer, kommt es zur Abschwächung der inotropen Katecholaminwirkung am Herzen, hervorgerufen im Wesentlichen durch eine Abnahme der Zahl der  $\beta_1$ -Adrenozeptoren auf der Herzmuskelzellmembran und in geringem Maße auch durch eine Zunahme der  $G_i$  Pro-

teine (Böhm et al. 1995). Mit diesen Desensibilisierungsmechanismen versucht die Herzmuskelzelle sich vor einer übermäßigen, deletären Katecholaminaktivierung – im Sinne einer catecholamininduzierten Herzschiädigung – zu schützen, unter Inkaufnahme einer Abschwächung der positiv-inotropen Katecholaminwirkung. Durch Kultivierung von Kardiomyozyten in Medium mit hohen Katecholaminkonzentrationen können diese Desensibilisierungsmechanismen auf zellulärer Ebene untersucht werden (Überblick in Müller-Werdan et al. 1996; Reithmann et al. 1993): die Wir-

kungsabschwächung tritt innerhalb von Minuten bis Stunden ein, und sie ist nach Auswaschen des Katecholamins aus dem Züchtungsmedium innerhalb von 24 h reversibel.

Eine Abnahme der myokardialen  $\beta_1$ -Adrenozeptoren wird bei allen Formen der höhergradigen Herzinsuffizienz gefunden, hervorgerufen durch die hohen extrazellulären Katecholaminspiegel. Auch bei Patienten mit Sepsis finden sich ca. 10fach erhöhte Plasma-Noradrenalinpiegel und eine Abschwächung der positiv-inotropen Katecholamin-Wirkung (Literatur in [Müller-Werdan et al. 1996; Werdan et al. 1991]). Demzufolge kann auch bei der akuten septischen Kardiomyopathie die Abnahme der myokardialen  $\beta_1$ -Adrenozeptoren und die daraus resultierende Abschwächung der positiv-inotropen Wirkung endogener Katecholamine als eine der Ursachen der eingeschränkten Herzfunktion angenommen werden (Diskussion in Müller-Werdan et al. 1996; Bensard et al. 1994; Reithmann et al. 1993; Werdan et al. 1991; Bernardin et al. 1998).

Beim therapeutischen Einsatz von Katecholaminen lässt sich bei herzinsuffizienten Patienten erwartungsgemäß innerhalb weniger Tage eine Abschwächung der Wirkung bis hin zum völligen Wirkungsverlust nachweisen. Auch bei Patienten mit septischem Schock und akuter septischer Kardiomyopathie unterstützen kasuistische Beobachtungen den klinischen Eindruck, dass die durch Gabe von Katecholaminen erreichbare positiv-inotrope Wirkung durch eine zunehmende Katecholamintoleranzentwicklung abgeschwächt wird bzw. mit zunehmender Behandlungsdauer durch eine Steigerung der Katecholamindosierung kompensiert werden muss (■ Tabelle 11-14); die initial durch Noradrenalin erzielbare Zunahme des linksventrikulären Schlagarbeitsindex bei 6 Patienten mit septischem Schock konnte in den folgenden Tagen nur durch eine Verdoppelung der Noradrenalinosis aufrechterhalten werden. Die verwendeten Noradrenalinosisierungen mit einem Anstieg der Plasma-Noradrenalinkonzentration um das 1,4- bis 19fache (Reithmann et al. 1993) können dabei durchaus zur Katecholamindesensibilisierung des Herzens führen: die entsprechenden Patientenserien rufen in Rattenherzmuskelzellkulturen innerhalb von 48 h eine  $\beta$ -Adrenozeptor-

Downregulation um ca. 35 % und eine damit verbundene Hemmung der Adenylatzyklaseaktivität um ca. 50 % hervor (■ Tabelle 11-14). Das Plasma septischer Patienten enthält demzufolge keine längerlebigen Toxine oder Mediatoren, die diese Katecholaminwirkungsabschwächung beeinflussen.

Da diese  $\beta_1$ -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-Desensibilisierung jedoch alle am myokardialen  $\beta_1$ -Adrenozeptor angreifenden Katecholamine in gleichem Maß betrifft, resultieren daraus keine differentialtherapeutischen Konsequenzen.

Bei chronischer Herzinsuffizienz wird derzeit in kontrollierten Studien versucht, durch  $\beta$ -Blocker in sehr niedriger Dosierung die downregulierten myokardialen  $\beta$ -Adrenozeptoren wieder hochzuregulieren und damit die Katecholaminsprechbarkeit wieder zu verbessern. Bei Patienten mit akuter septischer Kardiomyopathie, bei denen ebenfalls von einer Katecholamindesensibilisierung ausgegangen werden muss, liegen bisher keine entsprechenden Erfahrungen vor (Merkel u. Zwissler 2001).

Noch stärker reduziert kann die Katecholaminsprechbarkeit des Herzens bei Sepsis bei mit Betablockern chronisch vorbehandelten herzinsuffizienten Patienten sein: Die Vorbehandlung mit dem nichtselektiven  $\beta$ - und  $\alpha$ -Blocker Carvedilol und – in geringerem Maße – dem  $\beta_1$ -selektiven Metoprolol kann dazu führen, dass die akute Ansprechbarkeit auf Dobutamin vermindert ist, als Folge der mit  $\beta$ -Blocker-Molekülen besetzten  $\beta$ -Rezeptoren des Herzens; die Ansprechbarkeit auf Phosphodiesterasehemmer ist bei diesen Patienten dagegen nicht oder nur wesentlich geringer eingeschränkt (Metra et al. 2002).

Ein weiterer Aspekt der Katecholaminabschwächung am Herzen bei Sepsis könnte die Hochregulation von an die eNOS-gekoppelten, negativ inotropen  $\beta_3$ -Adrenozeptoren sein (■ Abb. 11-15; Moniotte u. Balligand 2001). Diese erst vor kurzem beschriebene Form des  $\beta$ -Adrenozeptors findet sich u.a. im Herzen und an den Gefäßen und entfaltet dort nach Besetzung und Aktivierung mit Liganden, wie Noradrenalin, durch Bildung von Stickoxid eine negativ inotrope bzw. vasodilatatorische Wirkung. Die myokardialen  $\beta_3$ -Adrenozeptoren sind bei Patienten mit Sepsis als überexpri-

■ **Tabelle 11-14.** Katecholaminintoleranzentwicklung unter Noradrenalintherapie bei Patienten mit septischem Schock<sup>a</sup>

Patientenzahl	Tag 0 6	Tag 1 6	Tag 2 6	Tag 3 6	Tag 4 6
<b>Dosierungen (µg/min):</b>					
Noradrenalin	0	7,4 ± 37	14,0 ± 8,6	13,2 ± 7,0	13,8 ± 7,8
Adrenalin	3,3 ± 4,7	0	5,0 ± 4,2	11,0 ± 12,5	4,3 ± 4,4
Dopamin	533 ± 499	200 ± 0	200 ± 0	200 ± 0	200 ± 0
<b>Herz-Kreislauf-Parameter:</b>					
Herzindex (l/min · m <sup>2</sup> )	3,3 ± 1,0	3,7 ± 0,9	3,6 ± 1,0	3,9 ± 1,8	3,9 ± 1,2
Arterieller Mitteldruck (mm Hg)	54 ± 9	70 ± 8	68 ± 16	65 ± 5	67 ± 8
Systemischer Gefäßwiderstand (dyn · s · cm <sup>-5</sup> )	540 ± 198	634 ± 199	634 ± 254	578 ± 255	566 ± 188
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex (g · m/m <sup>2</sup> )	25 ± 11	34 ± 11	32 ± 7	35 ± 13	36 ± 9
<b>Katecholamindesensibilisierung von Rattenherzmuskelzellen durch Serum (1:1) der oben charakterisierten Patienten (48-h-Inkubation):</b>					
β <sub>1</sub> -Adrenozeptoren	100 %	64 ± 17 %			
Adenylatzyklaseaktivität	100 %	50 ± 31 %			

<sup>a</sup> Bei 6 Patienten mit septischem Schock (davon 5 mit kardialen Vorerkrankungen) wurde eine Infusionsbehandlung mit Noradrenalin begonnen und die Auswirkungen auf Herz- und Kreislaufparameter gemessen. Alle Patienten erhielten zusätzlich Dopamin in der angegebenen Dosierung; Adrenalin wurde zusätzlich an Tag 0–2 Patienten –, an Tag 2–4 Patienten – und an den Tagen 3 und 4 – 3 Patienten gegeben. Angaben als Mittelwerte ± SD

a) Zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen Besserung ist eine Verdoppelung der Noradrenalin dosierung notwendig.  
b) Das noradrenalinhaltige Patientenserum führt in kultivierten Rattenherzmuskelzellen zur Desensibilisierung des β<sub>1</sub>-Adrenozeptor-Adenylatzyklase-Systems: Spontan kontrahierende neonatale Rattenherzmuskelzellen wurden für 48 h mit noradrenalinfreiem (Tag 0) und noradrenalinhaltigem Patientenserum – 1:1 verdünnt – inkubiert. Danach wurde mit Membranpräparationen die Zahl der β<sub>1</sub>-Adrenozeptoren mittels Bindung des Radioliganden (<sup>3</sup>H) CGP 12177 (2 nM) und die Isoproterenol (100 µM)-stimulierte Adenylatzyklaseaktivität im Vergleich zu Kontrollzellen ermittelt, welche zusätzlich mit dem β-Blocker Timolol (0,1 µM) inkubiert worden waren. (Nach Reithmann et al. 1993).

miert beschrieben worden und könnten auf diese Weise bei der Downregulation der positiv inotropen β<sub>1</sub>-Adrenozeptoren die Katecholaminintoleranz am Herzen verstärken (Moniotte u. Balligand 2001).

Die myokardialen β<sub>2</sub>-Adrenozeptoren erfahren bei herzinsuffizienten Patienten keine Abnahme, trotzdem ist die Ansprechbarkeit auf β<sub>2</sub>-Sympathomimetika reduziert. α-Adrenozeptoren stellen im menschlichen Herzen nur etwa 15 % der Gesamtpopulation aller Adrenozeptoren; ob durch ihre Stimulation ein relevanter positiv-inotroper Effekt zu erzielen ist, wird kontrovers diskutiert. Bei höhergradiger Herzinsuffizienz bleibt

die Zahl myokardialer α-Adrenozeptoren unverändert bzw. nimmt sogar zu. Dennoch ist die positiv-inotrope Wirkung von α-Adrenozeptoragonisten bei terminaler Herzinsuffizienz ebenfalls reduziert.

Neben der Katecholamindesensibilisierung tragen auch noch Toxin- und Mediator-verursachte Alterationen der Inotropiesignaltransduktionswege zur Abschwächung der Katecholamintherapie bei (ausführliche Diskussion in Müller-Werdan et al. 1996).

Zusammengenommen resultiert daraus ein sehr komplexes Bild der verminderten Wirksamkeit von Katecholaminen in der Sepsis: Tatsache

ist, dass bei Patienten mit septischem Schock Katecholamine – Dobutamin – eine geringere positiv-inotrope Wirkung hervorrufen als bei Patienten mit Sepsis, aber ohne Schock (Silverman et al. 1993; Bernardin et al. 1998). Diese Katecholamin-toleranz ist zumindest partiell auf eine Dysregulation des  $\beta$ -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-System zurückzuführen, hervorgerufen durch endogene und pharmakologisch applizierte Katecholamine, sowie durch Zytokine und andere Sepsismediatoren (■ Abb. 11-15; ■ Tabelle 11-14, [Müller-Werdan et al. 1996; Reithmann et al. 1993; Silverman et al. 1993]). Sie sollte eigentlich die Wirkung aller Katecholamine, die ihre positiv-inotrope Wirkung durch Besetzung und Stimulation der myokardialen  $\beta_1$ -Adrenozeptoren entfalten, in quantitativ gleicher Weise betreffen. Dennoch gibt es klinische und experimentelle Befunde, die von diesem Konzept anscheinend abweichen: Nur bei der Infusionsbehandlung mit Noradrenalin, nicht aber bei der mit Dopamin, war bei einer kleinen Patientengruppe mit septischem Schock eine Dosiserhöhung zur anhaltenden hämodynamischen Stabilisierung notwendig (Reithmann et al. 1993). Bei Hunden mit E.-coli-Sepsis trat für das Noradrenalin eine Abschwächung seiner positiv-inotropen Wirkung ein, während die des Dopamins erhalten blieb; das Umgekehrte war jedoch in bezug auf die blutdrucksteigernde Gefäßwirkung der Fall, mit einer wesentlichen besser konservierten Wirkung des Noradrenalins als der des Dopamins in der Sepsis (Karzai et al. 1995). Die günstige Wirkung der Volumensubstitution auf die Herzfunktion (Zunahme des Schlagvolumenindex, des Herzindex und der Auswurfraction) ließ sich in diesen Untersuchungen nur in Abwesenheit von Katecholaminen nachweisen (Karzai et al. 1995). Differentialtherapeutische Konsequenzen für die Klinik sind aus diesen Ergebnissen jedoch noch nicht abzuleiten.

Auch die Gefäße zeigen im septischen Schock eine Katecholamintoleranz, mit einer abgeschwächten bis fehlenden Vasokonstriktion auf  $\alpha$ -Adrenozeptoragonisten. In diesem Falle scheinen jedoch nicht die im Tierexperiment bei Sepsis und Endotoxinämie gefundene Abnahme der Zahl der Gefäß- $\alpha$ -Adrenozeptoren (Bucher et al. 2003) und die  $\beta_3$ -Adrenozeptoren (s. oben und ■ Abb. 11-15)

die entscheidende Rolle zu spielen, sondern vielmehr das gebildete Stickoxid: durch Hemmstoffe der Stickoxidsynthese lässt sich im Sepsis- und Endotoxintiermodell die stark abgeschwächte vasokonstriktorische Katecholaminwirkung wieder restaurieren (■ Abb. 11-15, ■ Tabelle 11-14; Parratt et al. 1993; Müller-Werdan et al. 1996; Reithmann et al. 1993; Silvermann et al. 1993). Die Zahl der Gefäß- $\beta_2$ -Adrenozeptoren ist im Tierexperiment bei Sepsis und Endotoxinämie als nicht verändert beschrieben.

## Stabilisierung von Blutdruck und Blutfluss:

### Differentialtherapie mit Katecholaminen bei septischem Kreislaufchock und septischer Kardiomyopathie

Im Gegensatz zum kardiogenen Schock, bei dem die Einschränkung der Pumpleistung des Herzens ganz im Vordergrund steht, mit kompensatorischer Zunahme des systemischen Gefäßwiderstands, dominiert beim septischem Schock primär die toxin- und mediatorbedingte Kreislaufschädigung mit zunehmender Vasodilatation das klinische Bild; bereits in einem frühen – noch normotensiven – Stadium kann es aber auch zur ausgeprägten, behandlungspflichtigen Myokarddepression im Sinne der akuten septischen Kardiomyopathie kommen (► Abschnitte »Die akute septische Kardiomyopathie – häufig unterschätzt und zu wenig beachtet« und »Komponenten des septischen Kreislaufchocks und der akuten septischen Kardiomyopathie«).

- ❗ **Auf einen »vereinfachten« Nenner gebracht, führt die septische Vaskulopathie zum Blutdruckabfall und die septische Kardiomyopathie zum Blutflussabfall. Beides muss durch Volumensubstitution und Katecholamine bestmöglichst ausgeglichen werden.**

Für die Differentialtherapie mit Katecholaminen ist es hilfreich, sich das quantitative Ausmaß der Vasodilatation (Nachlastsenkung) anhand des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) und das Ausmaß der Myokarddepression anhand des nachlastbezogenen Herzzeitvolumens (■ Abb. 11-1, 11-8) vor Augen zu führen. Dominiert die Vasodilata-

tion (niedriger Blutdruck) bei relativ wenig eingeschränkter Pumpfunktion, so ist ein primär vasopressorisches Katecholamin angezeigt (Noradrenalin); steht die Myokarddepression im Vordergrund, so empfiehlt sich primär der Einsatz des inotropen Dobutamins (► Kap. 4, ■ Tabellen 4-2, 4-6, 4-12 und 4-13 sowie ■ Abb. 4-1, 4-2, 4-3).

Berücksichtigt man weiterhin die Auswirkungen der Katecholaminbehandlung auf die Leber-Splanchnicus-Perfusion (Giraud u. MacCannell 1984; Marik u. Mohedin 1994; Reinelt et al. 1997) einschließlich des Magenmukosa-pH-Werts, die Nierenperfusion und die Laktatproduktion (■ Tabelle 11-13), so zeigt das Dobutamin diesbezüglich die günstigsten Effekte, und Noradrenalin ist gegenüber dem Dopamin der Vorzug zu geben (Hannemann et al. 1995). Die ungünstigsten Wirkungen zeigt Adrenalin, mit einer Verminderung der Splanchnicusperfusion, einem Abfall des Magenmucosa-pH-Werts und einer vermehrten Laktatproduktion (■ Tabelle 11-13). In der Gesamtwertung kann man demzufolge bei ausgeprägter Myokarddepression das Dobutamin als Katecholamin der ersten Wahl empfehlen, bei nur geringer Myokarddepression das Noradrenalin (■ Abb. 4-2).

Ist die Monotherapie nicht ausreichend, so können Katecholaminkombinationen den Kreislauf durchaus noch stabilisieren. In Abwägung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse spricht einiges für die Kombination von Noradrenalin und Dobutamin. Häufig sind wesentlich höhere Katecholaminkonzentrationen zur Behandlung erforderlich als in ■ Tabelle 11-12 angegeben, einige Gründe dafür – Interaktion mit Sepsismediatoren. Toleranzentwicklung (■ Abb. 11-15 und ■ Tabelle 11-14) – wurden bereits genannt. Das Vorliegen einer Azidose führt ebenfalls zu einem verminderten Ansprechen des Herzens auf Katecholamine, allerdings erst ab einem pH-Wert von  $<7,20$ . Die exzessive Gabe von Katecholaminen im Sinne einer supranormalen  $O_2$ -Versorgung dürfte allerdings die Prognose der Sepsispatienten nicht verbessern (► Abschnitt »Symptomatische Therapie der akuten septischen Kardiomyopathie«).

Die gemachten Empfehlungen zur Katecholamindifferentialtherapie dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass bisher nur wenige Fakten im strengen Sinne der Ergebnisforschung vorliegen:

eine placebokontrollierte Studie zum Nachweis der letalitätssenkenden Wirkung des Prinzips »Katecholamintherapie« wird es wohl auch in Zukunft nicht geben, aber bisher hat auch keine der Katecholaminsubstanzen ihre prognostisch überlegene Wirkung im Vergleich zu anderen belegt. Somit werden unsere Therapieempfehlungen auch in Zukunft primär auf pathophysiologischen und nicht auf prognostischen Konzepten beruhen müssen.

### Weitere positiv-inotrope und vasoaktive Pharmaka

#### Hydrokortison: günstig für den septischen Kreislaufchock, nicht für die septische Kardiomyopathie!

Therapieversuche mit hochdosierten Glukokortikoiden beim septischen Schock waren nicht erfolgreich, wohl aber niedrigdosiertes Hydrokortison bei denjenigen mit relativer Nebennierenrindensuffizienz (Dosierung und Vorgehen ► Kap. 4; ■ Tabelle 11-15; Annane et al. 2001; Expertenforum 2000, S. 622–625; Cooper u. Stewart 2003): In für den Intensivmediziner häufig beeindruckender Weise verbessert es die Ansprechbarkeit der dilatierten Gefäße auf vasopressorische Katecholamine über adrenozeptorvermittelte oder adrenozeptorunabhängige Mechanismen (Mansart et al. 2003), stabilisiert dadurch den Blutdruck und erhöht den erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand, nicht jedoch den häufig erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand. Die Folge ist eine oft drastische Reduktion des Katecholaminverbrauchs (■ Tabelle 11-15). Ob damit eine Senkung der Letalität verbunden ist – wie in der relativ kleinen Studie von Annane et al. (2000) gesehen – wird derzeit in der wesentlich größeren CORTICUS-Studie geprüft (► Kap. 4).

❗ Im Gegensatz zur gut dokumentierten positiven Wirkung auf den septischen Kreislaufchock hat Hydrokortison keinen günstigen Effekt auf die septische Kardiomyopathie: Intropieparameter des Herzens werden durch niedrigdosiertes Hydrokortison nicht verbessert (Briegel et al. 1999).

■ **Tabelle 11-15.** Niedrigdosierte Hydrokortisonbehandlung von Patienten mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz bei septischem Schock. Die »Non-Responder-Patienten« mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz sind durch einen inadäquat niedrigen Anstieg des Kortisolspiegels beim standardisierten ACTH-Test ( $<8 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) definiert. Nach (Annane et al. 2002)

**Konzept:** Patienten mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz (»Non-Responder«, 229/299; ACTH-Test) mit septischem Schock profitieren von einer 7-tägigen Behandlung mit Hydrokortison (50 mg alle 6 h i.v.) + Fludrokortison, 50  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  p.o. für 7 Tage

	Standard (n=115/149)	Hydrokortison (n=114/150)	p
<b>28-Tages-Letalität</b>			
ACTH-Non-Responder	73/115 (63 %)	60/114 (53 %)	0,04
ACTH-Responder	18/34(53 %)	22/36(61 %)	0,96
Katecholamin-Absetzen (28 Tage) Non-Responders	46/115 (40 %)	65/114 (57 %)	0,001

### Praxistipp

Setzen Sie das Hydrokortison nicht unkritisch bei allen Patienten mit septischem Schock ein, sondern nur bei denjenigen mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz! Ob Patienten ohne relative Nebennierenrindeninsuffizienz vom niedrigdosierten Hydrokortison nicht nur nicht profitieren, sondern davon sogar Schaden erleiden, ist noch nicht geklärt (■ Tabelle 11-15; ► Kap. 4, s. auch ► Anhang).

### Vasopressin: Die Meinungen sind sehr geteilt!

- ❗ **Vasopressin und Terlipressin gehören nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufchocks und der septischen Kardiomyopathie! Sehr geteilt sind die Expertenmeinungen darüber, ob die Substanzen bei therapierefraktärem septischem Schock eher nützen (De Keulenaer u. Stephens 2003; Dubois et al. 2003) oder potenziell sogar schaden könnten und damit vor Aussprechen einer Empfehlung kontrollierte Studien zu fordern sind (Asfar 2003; Meier-Hellmann u. Burgard 2004)! Siehe auch ► Anhang.**

Das stark vasokonstriktorische Vasopressin (Meier-Hellmann u. Burgard 2004) wird in der Initi-

alphase des septischen Schocks in erhöhter Konzentration gefunden; im weiteren Verlauf nehmen die Vasopressinplasmaspiegel ab. Bei etwa jedem 3. Patienten mit septischem Schock in der Spätphase findet sich ein relativer Vasopressinmangel (Forrest 2001; Sharshar et al. 2003), der zur persistierenden Vasodilatation dieser Patienten beitragen soll (Landry et al. 1997).

Konsequenterweise bietet sich die Substitution mit Vasopressin oder dem längerlebigen Analogon Terlipressin als hämodynamisch wirksame Substitutionstherapie bei therapierefraktärem septischem Schock an. Ob dies allerdings – noch vor der Veröffentlichung kontrollierter Studien – gerechtfertigt ist, wird sehr kontrovers diskutiert:

Zweifellos lässt sich mit Vasopressin (1 IU als Bolusgaben oder 0,02–0,2–0,3–0,7 IU/min entsprechend 0,0002–0,004 I/kgKG/min; Meier-Hellmann u. Burgard 2004; Tobias 2002)/Terlipressin (1 mg oder 2 mg als Bolusgaben oder Infusion; De Keulenaer u. Stephens 2003; Meier-Hellmann u. Burgard 2004) beim ansonsten katecholaminrefraktären septischen Schock der Blutdruck anheben (dazu vorliegende Studien s. Meier-Hellmann u. Burgard 2004). Die potenzielle Gefahr besteht jedoch darin, dass die regionalen Gefäßbereiche unterschiedlich auf Vasopressin ansprechen. Dementsprechend ist auch über Störungen der Splanchnikusperfusion berichtet worden ist (Meier-Hellmann u. Burgard 2004). Andererseits zeigte sich

bei Anwendung von Vasopressin bei einem Patienten mit Verteilungsschock nach Herztransplantation keine Zunahme der bereits eingeschränkten Mikrozirkulation, gemessen mit der OPS-Methode (► Abschnitt »Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie: Diagnose, Differenzialdiagnose und Monitoring«; Dubois et al. 2003).

## Phosphodiesterasehemmer

### Praxistipp

Der Einsatz von Phosphodiesterasehemmern zählt nicht zur Standardtherapie des septischen Schocks! Phosphodiesterasehemmer – Dosierung ■ Tabelle 11-12 – können versuchsweise eingesetzt werden, wenn Dobutamin aufgrund einer verminderten Ansprechbarkeit der myokardialen  $\beta_1$ -Adrenozeptoren ineffektiv ist oder wenn – bei Patienten, bei denen die myokardiale Insuffizienz im Vordergrund steht – der nachlastsenkende Effekt erwünscht ist (Expertenforum 2000, S. 601–613). Auf eine adäquate vorherige Volumensubstitution ist besonderer Wert zu legen!

Von den Alternativen zu den im Wesentlichen bei Patienten mit Sepsis zum Einsatz gelangenden Katecholaminen Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin ist v.a. die Gruppe des positiv-inotrop und vasodilatierend wirkenden Phosphodiesterasehemmer (Amrinon, Milrinon, Enoximon) zu nennen. Durch Hemmung des Abbaus des cAMP (■ Abb. 11-15) bewirken sie über einen zusätzlichen, von der  $\beta$ -Adrenozeptorstimulation unabhängigen Wirkmechanismus einen weiteren Anstieg des zellulären cAMP, was im Herzen einen positiv-inotropen und in den Gefäßen einen vasodilatierenden Effekt zur Folge hat (■ Abb. 11-5) Die schlechte Steuerbarkeit (Halbwertszeit des Enoximons bei herzinsuffizienten Patienten: 3–20 h) und eine ausgeprägte Vasodilatation (■ Abb. 11-5) müssen als mögliche Probleme beim Einsatz dieser Substanzen berücksichtigt werden und schränken ihre Anwendung gerade beim septischen Schock doch erheblich ein (Vincent 2001)

Bei der Kombination eines Katecholamins mit einem Phosphodiesterasehemmer (Expertenfo-

rum 2000, S. 577–584) erwartet man sich eine stärkere positiv-inotrope Wirkung als bei der jeweiligen Monotherapie. Bei vorbestehender Vasodilatation (septischer Schock) sollte dann aber eher ein vasokonstriktorisches Katecholamin zum Einsatz gelangen: So wurde über eine günstige Wirkung der Kombination eines Phosphodiesterasehemmers mit Noradrenalin berichtet, mit einer additiven positiv-inotropen Wirkung ohne Verstärkung der Vasodilatation. Auf das Splanchnikusgebiet zeigte Enoximon eine günstigere Wirkung als Dobutamin (Kern et al. 2001).

Bei pädiatrischen Patienten mit septischem Schock führt Milrinon zur Verbesserung des Herzindex sowie des rechts- und linksventrikulären Schlagarbeitsindex, wohingegen die Herzfrequenz nur wenig verändert wird (Barton et al. 1996).

Als klinikrelevante Nebenwirkung der Therapie mit Phosphodiesterasehemmern gilt die Thrombozytopenie, die insbesondere nach Gabe von Amrinon auftritt. Die Infusion von Enoximon und Milrinon während kardiochirurgischer Eingriffe hat keine signifikante Thrombozytopenie zur Folge (Boldt et al. 1992; Kikura et al. 1995).

## Angiotensin II

### Praxistipp

Angiotensin gehört nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufchocks und der septischen Kardiomyopathie!

Im katecholaminrefraktären septischen Schock sind günstige hämodynamische Wirkungen des Angiotensin II (5–20  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) beschrieben worden (Thomas u. Nielsen 1991). Der durch Angiotensin II erzielbare Anstieg des Blutdrucks kann aber mit einer deutlichen Einschränkung des Herzindex einhergehen. Deshalb sollten vor Einleiten der Angiotensintherapie die Möglichkeiten der Noradrenalintherapie (vasokonstriktorische bei gleichzeitig positiv-inotrope Wirkung) ausgeschöpft werden.

## Vasodilatoren: Nitroglycerin und Natriumnitroprussid

### Praxistipp

Nitroglycerin und Natriumnitroprussid gehören nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie!

Eine Vasodilatatoretherapie mit Nitroglycerin- oder Natriumnitroprussidinfusionen (Dosierung ■ Tabelle 11-12) ist auf die wenigen Patienten mit hypodynamem septischem Schock trotz adäquater Volumenzufuhr beschränkt, die einen erhöhten systemischen Gefäßwiderstand und einen hohen Pulmonalkapillardruck aufweisen. Darüber hinaus erscheint ein Behandlungsversuch bei Patienten gerechtfertigt, die – bei normalem oder erhöhtem Blutdruck – eine Funktionseinschränkung vitaler Organe infolge Minderperfusion aufweisen. Hier kann durch den Einsatz von Vasodilatoren versucht werden, die erwünschte Umverteilung der Durchblutung zu erreichen, die sich als Besserung der Organfunktion manifestieren sollte.

## Vasodilatoren: Prostazyklin

### Praxistipp

Prostazyklin gehört nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie!

### Mechanismen

Prostazyklin (Epoprostenol, PGI<sub>2</sub>) gehört als Eicosanoid zu den ubiquitär im menschlichen Organismus vorkommenden vasoaktiven Substanzen; es spielt als lokaler Mediator eine wichtige Rolle bei der Regulation der regionalen Makro- und Mikro-zirkulation und des Stoffwechsels (Expertenforum 2000, S. 619–621). PGI<sub>2</sub> ist neben dem Stickoxid (NO) der potenteste endogene Vasodilatator, dessen gefäßerweiternde Wirkung dosisabhängig sowohl im arteriellen als auch im venösen und im kapillären Strombett zum Tragen kommt. Die Vasodilatation zusammen mit der Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Adhärenz der

Leukozyten an das Endothel werden als Hauptursachen für die Verbesserung der Mikro-zirkulation betrachtet. Im Gastrointestinaltrakt kommen neben den vasodilatatorischen Effekten zytoprotektive Eigenschaften hinzu. An der Niere bewirkt PGI<sub>2</sub> eine Erhöhung des renalen Blutflusses bzw. der glomerulären Filtrationsrate, eine Steigerung der Natrium- und Wasserdiurese sowie eine Stimulierung der Erythropoetinsekretion (■ Tabelle 11-13; Literatur in Expertenforum 2000, S. 619–621).

### Therapiemöglichkeiten bei Sepsis

Bei Patienten mit Sepsis, septischem Schock und/oder ARDS führt die Infusion von PGI<sub>2</sub> nahezu regelhaft zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens, und zwar aufgrund einer verbesserten rechtsventrikulären Funktion, des systemischen Sauerstofftransports sowie i. Allg. auch der Gesamtkörpersauerstoffaufnahme (■ Tabelle 11-11); diese makrozirkulatorischen Effekte werden durch eine Verbesserung der Druck-Volumen-Beziehung – Compliance – des linken Ventrikels, einen deutlichen vasodilatatorischen Effekt auf Ebene der Mikro-zirkulation und eine Verbesserung der Splanchnikusperfusion komplettiert (■ Tabelle 11-13; ausführliche Literatur in Expertenforum 2000, S. 619–621; Backer 2001).

❗ **Allerdings liegen bisher keine randomisierten und placebokontrollierten Untersuchungen bezüglich der Effekte von PGI<sub>2</sub> vor. Eine verringerte Morbidität und Letalität konnten bisher nicht dokumentiert werden (Expertenforum 2000, S. 619–621).**

Schließlich dürfen die gravierenden Nebenwirkungen des PGI<sub>2</sub> nicht außer Acht gelassen werden, die eine deutliche Limitierung des Einsatzes bedingen: arterielle Hypotension und Verschlechterung der Oxygenierung aufgrund einer Hemmung der hyoxischen pulmonalen Vasokonstriktion.

### Dosierung

Zur intravenösen Applikation steht natives PGI<sub>2</sub> (Epoprostenol; in Deutschland nicht zugelassen) mit kurzer Halbwertszeit und damit guter Steuerbarkeit zur Verfügung.

Die mögliche Inaktivierung durch Pharmakonpräparationen mit saurem pH-Wert erfordert jedoch einen separaten (zentralvenösen) Zugang. Das Dosierungsspektrum für PGI<sub>2</sub> reicht von 2–5 (bis 10) ng/kgKG/min zur Antikoagulation sowie von 5–35 ng/kgKG/min zum Erreichen der systemischen hämodynamischen Effekte bis zu 40–50 ng/kgKG/min zur Behandlung einer ausgeprägten pulmonalen Hypertonie (Expertenforum 2000, S. 619–621)

Alternativ steht das stabile Analogon Iloprost zur Verfügung, das im Gegensatz zu Epoprostenol in Deutschland zugelassen ist. Für Iloprost scheinen die systemischen Nebenwirkungen im Sinne eines Blutdruckabfalls geringer ausgeprägt zu sein als die von Epoprostenol. Die Dosierungsempfehlungen für Iloprost liegen um etwa die Hälfte niedriger als die für Epoprostenol (Expertenforum 2000, S. 619–621).

### N-Azetylcystein

#### Praxistipp

N-Acetylcystein gehört nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie!

N-Azetylcystein fungiert als Antioxidans und SH-Gruppenendonator, es hemmt die Granulozytenaggregation und vermindert die Permeabilitätsstörung der Mikrozirkulation. Bei Patienten mit septischem Schock zeigte die additive N-Azetylcystein-Infusion günstige Wirkungen (Verbesserung der Lungenfunktion; Verkürzung des Intensivstationsaufenthaltes) (Spapa et al. 1998). Allerdings wurden in einem anderen Patientenkollektiv mit septischem Schock auch unerwünschte Wirkungen auf Herz und Kreislauf beschrieben: 48 h nach Therapiebeginn kam es zur Abnahme des arteriellen Mitteldrucks um 23 %, des Herzindex um 18 % und des linksventrikulären Schlagarbeitsindex um 43 % (Peake et al. 1996). Eine ausführliche Diskussion findet sich in Expertenforum 2000, S. 615–618).

### Levosimendan

#### Praxistipp

Levosimendan gehört nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie!

Levosimendan ist ein sog. Kalziumsensitizer: Er erhöht die Affinität des Troponin C im Herzen in der Systole gegenüber Kalzium in einer von der Kalziumkonzentration abhängigen Weise. Dies verstärkt die Kontraktionskraft des Herzens in der Systole, ohne die diastolische Relaxation zu beeinträchtigen. An den Gefäßen führt Levosimendan durch Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle zur Vasodilatation.

Bei akuter Herzinsuffizienz war Levosimendan dem Dobutamin überlegen: Die 180-Tages-Letalität in der LIDO-Studie lag bei 26 % in der Levosimendan- und bei 38 % in der Dobutaminingruppe (Follath et al. 2002).

Größere Erfahrungen mit Levosimendan zur Behandlung der septischen Kardiomyopathie liegen noch nicht vor. Günstig könnte die Umgehung der Katecholamintoleranz sein (► Abschnitt »Symptomatische Therapie der akuten septischen Kardiomyopathie«), problematisch die Verschlimmerung der Vasodilatation des septischen Kreislaufschocks.

### Glukagon

#### Praxistipp

Glukagon gehört nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie!

Glukagon wirkt über eine glukagonrezeptorvermittelte Stimulation der Adenylatzyklase am Herzen positiv-inotrop und -chronotrop. Sein Einsatz (1–4–6 mg i.v., danach eine Infusion mit 2–10 mg/h) wird eigentlich nur noch empfohlen bei mit  $\beta$ -Blockern behandelten Patienten mit Hypotonie, bei denen die konventionelle Therapie fehlgeschlagen ist.

## Kalzium

### Praxistipp

Kalziumgabe gehört nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufchocks und der septischen Kardiomyopathie!

Unter Umgehung desensibilisierter bzw. geschädigter Adrenozeptoren kann über einen sehr beschränkten Zeitraum durch Kalziuminfusionen (20 mmol/h) ein septischer Schockzustand gebessert werden, unter Ausnutzung sowohl der positiv-inotropen als auch der vasokonstriktorischen Kalziumwirkung. Ein Anstieg des ionisierten Serumkalziums limitiert in der Regel dieses Vorgehen nach Stunden.

Ein anhaltend günstiger Effekt bei klinischer Anwendung lässt sich nicht nachweisen (Woo et al. 1979), in tierexperimentellen Studien wurde eine Übersterblichkeit gefunden (Malcom et al. 1989; Zaloga et al. 1992).

In diesem Zusammenhang erscheint es erwähnenswert, dass die negativ-inotrope und -chronotrope Wirkung eines im Schock mit erhöhter Aktivität gefundenen, als Peptid identifizierten kardiodepressiven Faktors (CDF) auf eine Blockade des Kalziumeinstroms in die Herzmuskelzelle zurückgeführt werden kann (► Kap. 2)

## Digitalis

### Praxistipp

Digoxin gehört nicht zur Standardtherapie des septischen Kreislaufchocks und der septischen Kardiomyopathie!

Auch wenn über günstige Wirkungen des Digitalis bei hypodynamer Sepsis berichtet worden ist (Nasvaway et al. 1989), sind wie bei anderen Formen der akuten Herzinsuffizienz Katecholamine auch im septischen Schock die Inotropika der ersten Wahl, während die Wirkung von Digitalis als bestenfalls geringgradig zu klassifizieren ist. In Abwägung des geringen Nutzens und der erschwerten Steuerbarkeit durch Elektrolytstörungen und Nierenfunktionseinschränkungen in der Sepsis

sollte die Indikation zur Digitalisierung bei diesen Patienten sehr streng gestellt werden; eine klare Indikation ist nur noch bei bestimmten Rhythmusstörungen (z. B. tachykardes Vorhofflimmern, Vorhofflattern) gegeben, unter sorgfältiger Überwachung und Dosisanpassung. Aufgrund des rascheren Wirkungseintritts und der besseren Steuerbarkeit ist bei Akutbehandlungen dem Digoxin der Vorzug vor Digitoxin zu geben.

## Diuretika, Hämofiltration und Hämodialyse

Die Behandlung des prärenalen Nierenversagens bei septischem Schock ist in ► Kap. 13 beschrieben (Rogiers et al. 1998).

## Rhythmusmonitoring und antiarrhythmische Therapie

Ein spezifisches Muster an Rhythmusstörungen ist für die akute septische Kardiomyopathie nicht dokumentiert (► Abschnitt »Komponenten des septischen Kreislaufchocks und der akuten septischen Kardiomyopathie«). Dennoch muss mit potentiell malignen Rhythmusstörungen gerechnet werden, wozu Elektrolytentgleisungen, akutes Nierenversagen, Hypo- und Hypervolämie, Katecholamintherapie, kardiale Vorerkrankungen und Fieber beitragen. Ein Patient mit Sepsis und Multiorganversagen sollte kontinuierlich EKG-monitorüberwacht werden. Bei Auftreten von Rhythmusstörungen unterscheidet sich die antiarrhythmische und Defibrillatortherapie nicht grundlegend von der bei nichtseptischen Patienten. Obwohl dem Adrenalin und Dopamin die stärksten arrhythmogenen Wirkungen unter den zum Einsatz gelangenden Katecholaminen zugeschrieben werden, können Rhythmusstörungen grundsätzlich unter jedem Katecholamin dosisabhängig auftreten und ein empirisches Umsetzen erforderlich machen.

## Oxygenierung, Beatmung und Reduktion der Herzarbeit

Hypoxämie und eine übermäßige Atemarbeit können zur Verschlimmerung der Herzinsuffizienz beitragen (Lehmann et al. 2003; Pinsky 2002; Seige et al. 2001). Die Ausschaltung der Hypoxämie lässt sich durch Wahl der geeigneten Atemunterstützung bzw. Beatmungsform erreichen (► Kap. 12;

Engelmann 2000a, b); eine gemessene arterielle  $O_2$ -Sättigung von mindestens 90 % und ein arterieller  $O_2$ -Partialdruck von mindestens 60 mm Hg können als Kontrollparameter herangezogen werden. Die aktive Atemarbeit ist am gesamten  $O_2$ -Verbrauch mit einem hohen Anteil beteiligt; bei bestimmten Lungen-Thorax-Traumata und Multiorganversagen kann dieser bis zu 50 % betragen (Seige et al. 2001). Bereits bei den ersten Hinweisen auf eine erhöhte Atemarbeit (Tachypnoe mit vermindertem Atemzugvolumen und Hyperventilation) sollte eine entsprechende Atemunterstützung vorgenommen werden (► Kap. 12), um bei akuter septischer Kardiomyopathie zur Entlastung des Herzens beizutragen. Dazu dienen auch Anxiolyse und Analgesie, Relaxierung zur Einsparung von Sedativa (s. unten) und die Senkung des Fiebers (Manthous et al. 1995); Hyperthermie steigert den  $O_2$ -Verbrauch um 7 % pro °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, direkt myokarddepressive Wirkung), ebenso bei CMV und IMV (Lehmann et al. 2003; Seige et al. 2001). Die Myokarddepression der akuten septischen Kardiomyopathie kann weiterhin verstärkt werden durch Anästhetika und Barbiturate. Während Benzodiazepine und Opiate für sich keine relevante Myokarddepression hervorrufen – mit Ausnahme von Meperiden – können sie in Kombination einen additiven negativ-inotropen Effekt induzieren.

## Kausale Therapie des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie

Die kausale Therapie des septischen Kreislaufschocks und der septischen Kardiomyopathie multifaktorieller Genese steckt noch in den Anfängen; sie hat zum Ziel, die zur Vasodilatation und Herzfunktionseinschränkung führende Sepsisschädigungskaskade zu unterbrechen, und zwar durch Neutralisierung, Antagonisierung und Eliminierung der involvierten Bakterientoxine und Sepsis-

mediatoren. Eine Ergebnisauswahl und subjektive Wertung publizierter Daten – überwiegend Fallbeobachtungsberichte und nicht-Placebokontrollierte Studien mit geringen Patientenzahlen – findet sich in ■ Tabelle 11-16.

Diese Behandlungsversuche zeigen zugegebenermaßen noch nicht die erhofften Ergebnisse und gehören deshalb derzeit noch nicht zum Repertoire der Standardtherapie der Sepsis, sieht man von der Kreislaufwirkung des Hydrokortisons (■ Tabelle 11-15) einmal ab. Selbst die wegen des akuten Nierenversagens häufig praktizierte Hämo(dia)filtration wird nicht primär wegen der Toxin- und Mediatorelimination, sondern wegen des Nierenversagens durchgeführt (► Kap. 13).

### Endotoxinantikörper

Auf den therapeutischen Einsatz des Endotoxinantikörpers HA-1A (Centoxin) bei gramnegativer Sepsis waren große Hoffnungen gesetzt worden, die sich jedoch nicht erfüllten; der Antikörper ist zwischenzeitlich aus dem Handel gezogen.

Auch die septische Kardiomyopathie scheint er nicht günstig zu beeinflussen: in Form kasuistischer Beobachtungen bei 6 Patienten mit vermutterter gramnegativer Sepsis (nur in einem Fall mit dokumentierter gramnegativer Bakteriämie) sahen wir nach Gabe von 100 mg Centoxin i.v. innerhalb von 4 Tagen keinen Anstieg des erniedrigten linksventrikulären Schlagarbeitsindex (■ Tabelle 11-16, 11-17).

Tierexperimentell verursacht dieser Endotoxinantikörper sogar eine Verschlechterung der Herz-Kreislauf-Funktion (Quezado et al. 1993): bei E.-coli-Sepsis in Hunden führt die Applikation des HA-1A-Antikörpers (10 mg/kg KG) im Vergleich zu Placebo zu einer weiteren Abnahme des erniedrigten mittleren Blutdrucks (von 108 auf 88 mm Hg), verbunden mit einer Reduktion des Herzindex von 251 auf 146 ml/kg KG.min und des linksventrikulären Schlagarbeitsindex von 1,92 auf 0,96 g/m · kg KG. Auffällenderweise ist diese Herzfunktionseinschränkung mit einer Abnahme des linksventrikulär-enddiastolischen Volumens bei gleichbleibendem Füllungsdruck vergesellschaftet, was auf eine Compliancestörung hinweist.

Diese ungünstigen Wirkungen werden auf die mangelnde Spezifität des HA-1A-IgM-Antikörpers

■ **Tabelle 11-16.** Beeinflussung von akuter septischer Kardiomyopathie und Vaskulopathie – kausale Therapieansätze. Wertung von Literatur- und eigenen Daten

	CI	LVSWI	RVSWI	SVR	PVR
Endotoxin-AK (Centoxin) <sup>a</sup>	←	←/↓		←	
TNF- $\alpha$ -AK <sup>b</sup>	←	←/↑		←/↑	
Hämofiltration <sup>c</sup>	←	←	←	↑	←
Plasmapherese <sup>d</sup>	←	←		←	
PAF-Antagonist <sup>e</sup>	↑	↑		↑ (MAP)	↓ (PAP)
Glukokortikoide/Hydrokortison <sup>f</sup>	←/↓	←		↑	←
NO-Inhibitoren <sup>g</sup>	↓*	←/↓/↑ (transient)	←	↑*	↑*
Methylenblau <sup>h</sup>	←	↑		↑	↑
Pentoxifyllin <sup>i</sup>	←	←	←	←	←
Hämoperfusion mit Endotoxinadsorption <sup>j</sup>	↓	←	←	↑	↑
<b>Zum Vergleich</b>					
Noradrenalin <sup>k</sup>	↑	↑	↑	↑	←

<sup>a</sup> s. Tabelle 11-17; Quezado et al. 1993.

<sup>b</sup> s. Tabelle 11-17; Vincent et al. 1992.

<sup>c</sup> s. Tabelle 11-17; Hoffmann et al. 1996.

<sup>d</sup> s. Tabelle 11-17.

<sup>e</sup> Herberston et al. 1997 (Untersuchung an Schafen); Horkheimer u. Schuster 2002, PAF-Azethylhydrolase (Opal et al. 2004)

<sup>f</sup> Briegel et al. 1999.

<sup>g</sup> Avontuur et al. 1998a, b und Watson et al. 2004\*

<sup>h</sup> Preiser et al. 1995; Daemen-Gubbels et al. 1996.

<sup>i</sup> Zeni et al. 1996; Iwama u. Komatsu 1998.

<sup>k</sup> s. Tabelle 11-14; Reithmann et al. 1993; Booke et al. 1996 (Untersuchung an Schafen).

↑ Steigerung; ↓ Senkung; ← keine Beeinflussung.

CI Herzindex; LVSWI linksventrikulärer Schlagarbeitsindex; RVSWI rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex; SVR systemischer Gefäßwiderstand; PVR pulmonaler Gefäßwiderstand; MAP mittlerer arterieller Blutdruck; PAP mittlerer Pulmonalarteriendruck.

zurückgeführt: er bindet nicht nur an das Endotoxinmolekül, sondern auch an zahlreiche andere strukturverwandte Verbindungen, wie z.B. Cardiolipin und HD-Lipoproteine (Quezado et al. 1993). Deshalb dürfen die Negativergebnisse mit HA-1A nicht als repräsentativ für das »Prinzip Endotoxinneutralisierung« angesehen werden. Allerdings liegen derzeit keine Informationen über die Wirkung weiterer Endotoxinantikörper auf die septische Herz-Kreislauf-Schädigung vor.

### Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Antikörper (TNF- $\alpha$ -AK)

TNF- $\alpha$  wird als einer der wesentlichen Mediatoren der Gefäßschädigung in der Sepsis angesehen, und auch bei der akuten septischen Kardiomyopathie dürfte er ursächlich eine wesentliche Rolle spielen. Placebokontrollierte Sepsistherapiestudien mit TNF- $\alpha$ -Antikörper konnten – bis auf eine Studie (Panacek et al. 2004) – keine Letalitäts-senkung erzielen (► Kap. 10). Nach einmaliger Gabe von TNF- $\alpha$ -AK sahen Vincent et al. (1992) bei 10 Patienten innerhalb von 2 h einen Anstieg des linksventrikulären Schlagarbeitsindex um 19 %

(von  $26,5 \pm 5,6$  auf  $31,5 \pm 10,5$   $\text{g} \cdot \text{m}/\text{m}^2$ ) im Sinne einer Besserung der bestehenden akuten septischen Kardiomyopathie. Eigene kasuistische Beobachtungen an 20 Patienten mit septischem Schock, die über jeweils 5 Tage mit TNF- $\alpha$ -AK behandelt worden sind (TNF- $\alpha$ -AK MAK 195F, Fa. Knoll, Ludwigshafen), bestätigen diesen günstigen Trend, mit einem Anstieg des LVSWI um  $10 \text{ g} \cdot \text{m} \cdot \text{m}^{-2}$  (■ Tabelle 11-17), zusätzlich zu der bei diesen Patienten bereits erzielten Katecholaminotropie [Boekstegers et al 1994 b, 1994 c]. Dieser eher gering anmutende LVSWI-Anstieg von  $10 \text{ g} \cdot \text{m} \cdot \text{m}^{-2}$  durch TNF- $\alpha$ -AK muss jedoch in Relation zu der durch Katecholamine erzielbaren LVSWI-Steigerung bei diesen Patienten gesehen werden: ■ Tabelle 11-14 dokumentiert einen LVSWI-Anstieg durch Noradrenalin von ebenfalls nicht mehr als  $11 \text{ g} \cdot \text{m} \cdot \text{m}^{-2}$ .

### Extrakorporale Therapieverfahren: Hämofiltration und Plasmapherese

Der Beleg einer myokarddepressiven Wirkung von Ultrafiltraten endotoxinämischer Schweine (Groottendorst et al. 1992; 1993), der Nachweis einer myokarddepressiven Fraktion in Ultrafiltraten von Patienten mit Schock und Sepsis (► Kap. 2) sowie die hämodynamische Besserung des Sepsiszustandes im Tiermodell durch extrakorporale Therapieverfahren (■ Tabelle 11-17) sind Argumente dafür, durch Hämofiltration nicht nur das akute Nierenversagen, sondern auch die Herz-Kreislauf-Schädigung septischer Patienten bessern zu können: zumindest der septische Kreislaufschock kann günstig beeinflusst werden, mit einem Anstieg des erniedrigten Blutdrucks und des verminderten systemischen Gefäßwiderstands; hinsichtlich der akuten septischen Kardiomyopathie lässt sich anscheinend keine Besserung erzielen: der eingeschränkte linksventrikuläre Schlagarbeitsindex steigt nicht an (Hoffmann et al. 1996; ■ Tabellen 11-16 u. 11-17).

Die septische Vaskulopathie scheint demzufolge besser angebar als die septische Kardiomyopathie. Nicht vergessen werden darf aber bei dieser Wertung die enge Kopplung von Herz- und Kreislauffunktion: sie bedeutet, dass eine Abnahme des Herzindex bei gleichzeitigem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes (Nachlasterhöhung)

nicht zwangsläufig mit einer Herzschädigung gleichzusetzen ist (■ Abb. 2-14 und 11-2).

Durch Hämo-perfusion mit einer Polymyxinsäule zur Endotoxinelimination ließ sich bei 42 Sepsispatienten die Endotoxinämie signifikant senken (von  $85 \text{ pg}/\text{ml}$  auf  $28 \text{ pg}/\text{ml}$  innerhalb eines Tages nach Therapiebeginn); die Behandlung besserte auch die Herz-Kreislauf-Funktion (Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands und des Herzindex sowie des  $\text{O}_2$ -Verbrauchs) dieser Patienten [Kodama et al. 1992].

Eine Fallbeschreibung über die Anwendung einer Hämo-perfusionsbehandlung mit Endotoxin entfernenden Säulen bei einem Patienten mit grampositivem septischem Schock berichtet über einen Anstieg des systemischen und Pulmonaldrucks, einen Abfall des Herzindex und keine Veränderungen des links- und rechtsventrikulären Schlagarbeitsindex (Iwama u. Komatsu 1998). Über günstige Wirkungen einer kombinierten Plasmafiltration/-adsorption wurde berichtet (Formica et al. 2003)

Die funktionelle Relevanz der Entfernung von Mediatoren mittels Plasmapherese wird unterschiedlich beurteilt (Reinke 1995; van Deuren et al. 1998; Samtleben et al. 1998; Iwai et al. 1998).

Eigene kasuistische Erfahrungen mit Plasmapherese belegen bei 4 von 10 Patienten mit septischem Schock einen relevanten Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands innerhalb von 24–48 h nach Beginn der Plasmapheresebehandlung; bezogen auf das Gesamtkollektiv von 11 Patienten findet sich jedoch keine eindeutig günstige Wirkung auf Kreislauf (systemischer Gefäßwiderstand) und Herzfunktion (Herzindex, linksventrikulärer Schlagarbeitsindex; ■ Tabelle 11-17).

### Naloxon

Die im septischen Schock erhöhten Plasmaendorphinspiegel (Zitat 9 in Rock et al. 1985) werden für die Hypotension mitverantwortlich gemacht. Eine vorübergehende Anhebung des Blutdrucks lässt sich gelegentlich durch die hochdosierte Gabe des Opiatantagonisten Naloxon erzielen (Rock et al. 1985). Bei fraglichem Therapieerfolg kann dieses Vorgehen wegen der z.T. schwer wiegenden Nebenwirkungen (Rock et al. 1985) nicht empfohlen werden.

■ **Tabelle 11-17.** Einfluss einer Sepsistherapie auf die Myokarddepression (Mittelwert ± Standardabweichung)

	Endotoxin-AK (Centoxin)		TNF- $\alpha$ -AK (MAK 195 F)		Plasmapherese		Hämofiltration	
	Tag 0	Tag 4	Tag 0	Tag 6	Tag 0	Tag 4	Tag 0	Tag 4
Patientenzahl	6		20		11		8	
Systemischer Gefäßwiderstand [dynxs/cm <sup>2</sup> ]	435 ± 97	629 ± 179	1107 ± 158 <sup>a</sup>	1552 ± 318 <sup>a</sup>	397 ± 48	405 ± 59	716 ± 66	780 ± 122
Herzindex [l/minxm <sup>2</sup> ]	4,8 ± 1,8	4,4 ± 1,5	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,8	5,3 ± 0,7	5,7 ± 0,6	3,2 ± 0,4	4,1 ± 0,4
Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex [gxm/m <sup>2</sup> ]	42 ± 8	43 ± 9	25 ± 10	35 ± 11	43 ± 7	50 ± 8	17 ± 1	23 ± 6
Rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex [gxm/m <sup>2</sup> ]			7,5 ± 4,2	9,1 ± 5,7				
Rechtsventrikuläre Auswurfraction [%]			37 ± 6	39 ± 7				

Änderungen von Herz-Kreislauf-Parametern bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock im zeitlichen Zusammenhang mit additiven Sepsistherapiemaßnahmen. Zusätzlich zur Standardsepsistherapie wurden die teils kardial vorgeschädigten Patienten behandelt mit:

- Endotoxinantikörper (-AK) (Centoxin, Fa. Centocor B.V., Leiden/Niederlande): 100 mg i.v. (Tag 0); therapiert wurden Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer gramnegativen Bakteriämie lag nur bei einem Patienten vor;
- Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Antikörpern (TNF- $\alpha$ -AK: MAK 195 F, Fa. Knoll, Ludwigshafen): Tage 0-4;
- spontaner arterieller Plasmapherese: beginnend am Tag 0, Dauer von 36 ± 10 h, Gesamtaustauschvolumen von 21 ± 61 l;
- kontinuierlicher arteriovenöser Hämofiltration: beginnend am Tag 0, Dauer von 4,8 ± 1,2 Tagen, Gesamtaustauschvolumen von 41,1 ± 13,4 l.

**Mittlere Patientenscorewerte (APACHE-II-Score bzw. Elebute-Sepsisscore) an Tag 0:** 33 bzw. 18 (Endotoxin-AK); 33,3 bzw. 15,4 (TNF- $\alpha$ -AK); 33 bzw. 20,6 (Plasmapherese); 34,5 bzw. 16,8 (Hämofiltration).

Die hämodynamischen Messungen in der TNF- $\alpha$ -AK-Gruppe wurden mittels eines Baxter-Swan-Ganz-R-Auswurfraction/-TD-Katheters (93A-431H-7,5-F) durchgeführt. **Berechnung des linksventrikulären Schlagarbeitsindex:** bei TNF- $\alpha$ -AK-Therapie: Schlagvolumen in dexx (mittlerer arterieller Blutdruck - Pulmonalkapillardruck) x 0,0136; ansonsten: Schlagvolumenindex x mittlerer Blutdruck x 0,0136.

<sup>a</sup> Angaben als Index (dynxs/cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), Zusammenstellung aus verschiedenen Untersuchungen der Arbeitsgruppe der Autoren.

## Zyklooxygenasehemmer

Trotz viel versprechender tierexperimenteller Befunde mit Zyklooxygenasehemmern wie Indometacin und Ibuprofen konnten keine vorteilhaften Wirkungen von Ibuprofen auf die Hämodynamik (Herzzeitvolumen, systemischer Gefäßwiderstand) bei schwerer Sepsis nachgewiesen werden (Haupt et al. 1991). In einer placebokontrollierten Studie mit 455 Patienten war Ibuprofen ohne Einfluss auf das kardiovaskuläre Organversagen und die Letalität (Bernard et al. 1997). Tierexperimentell ließ sich die Pumpfunktionseinschränkung bei Endotoxinämie durch Ibuprofen nicht unterdrücken (Herbertson et al. 1996)

## Phosphodiesterasehemmer-4-Hemmer (Pentoxifyllin)

Der Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin hemmt über einen Anstieg des intrazellulären cAMP die Transkription von TNFmRNS in Makrophagen/Monozyten. Die in Sepsistiermodellen gefundenen günstigen Effekte auf die Schädigung von Herz und Kreislauf – Abschwächung des Blutdruckabfalls und der Abnahme des Herzzeitvolumens – wurden in zwei klinischen Studien nicht bestätigt (■ Tabelle 11-16; Staubach et al. 1998; Zeni et al. 1996). Pentoxifyllin war ohne jeden Einfluss auf hämodynamische Parameter.

## Hemmung der Stickoxidproduktion

Die therapierefraktäre Hypotension im Rahmen des septischen Schocks wird zumindest zum überwiegenden Teil auf eine endotoxin- und zytokininduzierte Überproduktion des vasodilatatorisch wirksamen Stickoxids (NO) in Endothel- und Gefäßmuskulatur zurückgeführt, ebenso wie das verminderte Ansprechen der Gefäße auf  $\alpha$ -Sympathomimetika (■ Abb. 11-15; Expertenforum 2000, S. 585–592 und S. 614–615; Parratt et al. 1993). Auch die negativ-inotropen Wirkungen von Zytokinen (Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1, Interleukin-2, Interleukin-6) werden teilweise durch Stimulation einer induzierbaren Stickoxidsynthese im Herzen vermittelt, mit Produktion von Stickoxid und konsekutiver Aktivierung der Guanylatzyklase (► Kap. 2).

Patienten mit Sepsis haben erhöhte Plasmaspiegel der stabilen Abbauprodukte des Stickoxids.

Hemmer der NO-Synthese – N<sup>G</sup>-monomethyl-L-Arginin (L-NMMA) oder N<sup>G</sup>-nitro-L-Arginin Methyl ester (NAME) – und der Guanylatzyklase – Methylblau – können in der Sepsis zweifellos die Hypotonie durch eine Anhebung des erniedrigten Gefäßwiderstands günstig beeinflussen (■ Tabellen 11-11 und 11-16, partiell endothelinvermittelt (Avontuur et al. 1999). Im Hinblick auf die septische Kardiomyopathie (Avontuur et al. 1998a, Avontuur et al. 1998b) imponiert bei kontinuierlicher Infusion des nichtselektiven Stickoxidsynthaseinhibitors L-NAME (N<sup>G</sup>-nitro-L-Arginin-Methyl ester) (1 mg/kg KG/h über 12 h) eine – wahrscheinlich nachlastbedingte (Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandsindex von 962 auf 1563 dyn  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup>  $\times$  m<sup>-2</sup>) – Senkung des Herzindex (von 4,8 auf 3,9 l/min  $\times$  m<sup>2</sup>) und des Schlagvolumenindex (von 43 auf 34 ml/m<sup>2</sup>), während der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex von 31 auf 43 g  $\times$  m/m<sup>2</sup> anstieg und der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex gleich blieb; der Lungengefäßwiderstandsindex stieg von 329 auf maximal 475 dyn  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup>  $\times$  m<sup>-2</sup> an. Dieses hämodynamische Profil charakterisiert damit treffend den Nutzen dieses Therapieprinzips – Blutdruckstabilisierung durch Nachlasterhöhung, ohne ungünstige Wirkungen auf die Herzfunktion –, aber auch die Gefahren – pulmonale Hypertonie und koronare Vasokonstriktion. Eine multizentrische Sepsistherapiestudie mit einem Stickoxidsynthasehemmer wurde wegen des Auftretens schwerer wiegender pulmonaler Hypertonien 1998 vorzeitig beendet (Bakker et al. 2004; Watson et al. 2004; Lopez et al. 2004; Dellinger & Parrillo 2004).

Aufgrund dieser Befunde erscheint es fraglich, ob durch den Einsatz von nichtselektiven cNOS/iNOS-Hemmern der Stickoxidsynthese und Guanylatzyklase eine günstige Wirkung auf die Herzkreislauf-Schädigung in der Sepsis ausgeübt werden kann. Die Wertigkeit selektiver iNOS-Inhibitoren befindet sich in Prüfung (Expertenforum 2000, S. 614-615).

## C1-Inhibitor-Substitution – Hemmung von Komplement- und Kontaktaktivierung

Komplement- (Gerard 2003) und Kontaktaktivierung sind 2 der in der Sepsis aktivierten Kaskaden und entscheidend für das kapilläre Leakage Syn-

drom dieses Krankheitsbildes verantwortlich. Unter der Vorstellung eines relativen Mangels eines Schlüsselregulatorenzym dieser Kaskaden – des C1-Inhibitors – wurde kasuistisch über die Substitutionsbehandlung mit C1-Inhibitor bei Sepsis, eskalierendem SIRS nach Herzoperation – v.a. bei Kindern –, IL-2-induziertem vaskulärem Leakyagesyndrom und Reperfusionsschäden berichtet (Hack et al. 1993; Hack 1996). Dabei wurden auch günstige Effekte auf Herz und Kreislauf in kasuistischer Form beschrieben, ebenso eine Verbesserung des Multiorganversagens (Caliezi et al. 2002).

### **Kausale Therapie der akuten septischen Kardiomyopathie: gegenwärtiger Stand**

Trotz der Aufklärung zahlreicher Toxin- und Zytokinwirkungen auf Herz und Kreislauf und der Entwicklung von Toxin- und Mediatorantikörpern müssen aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse die kausalen Therapiemöglichkeiten derzeit noch als sehr limitiert eingestuft werden (■ Tabelle 11-16). Die septische Kreislaufschädigung mit Blutdruckabfall infolge der ausgeprägten Vasodilatation scheint dabei noch besser angebar als die akute septische Kardiomyopathie. Möglicherweise werden neue pathophysiologische Erkenntnisse zur Sepsisbeteiligung von Hormonen und Mediatoren – Adrenomedullin (Zhou et al. 2002), Poly-ADP-Ribosynthetase (Scharf et al. 2003; Stehr et al. 2003), Adenosinanaloga (Braun-Dullaes et al. 2003) – auch neue kausale Therapieansätze ermöglichen.

Es ist auch durchaus denkbar und durch experimentelle Befunde wahrscheinlich gemacht, dass der Schädigung von Herz und Kreislauf in der Sepsis nicht eine einzige gemeinsame Toxin-Mediator-Kaskade zugrunde liegt, sondern unterschiedliche. Je nach Sepsisstadium könnte weiterhin die Bedeutung der einzelnen Toxine und Mediatoren variieren. Die Folge davon wäre, dass auf eine bestimmte Toxin- und Mediator-neutralisierende bzw. -antagonisierende Therapieform nur jeweils ein Teil der Patienten überhaupt ansprechen könnte, und auch nur wiederum in einem bestimmten Zeitintervall. Eine bisher noch wenig praktizierte kausale Differentialtherapie von septischer Vaskulo- und Kardiomyopathie wäre die logische Antwort darauf.

### **Spezielle Aspekte bei der Behandlung der rechtsventrikulären Dysfunktion bei akuter septischer Kardiomyopathie**

(Siehe dazu auch ► Abschnitt »Komponenten des septischen Kreislaufschocks und der akuten septischen Kardiomyopathie«).

Bei pulmonaler Hypertonie infolge ARDS steht kausal die Senkung des Lungenhochdrucks mit einer Nachlastsenkung für den rechten Ventrikel im Vordergrund (► Kap. 12; Holzmann et al. 1996; Puybasset u. Rouby 1996). Die zunehmend häufiger dafür eingesetzte Stickoxidinhalation (Expertenforum 2000, S. 577–584) hat sich auch bei Rechtsherzversagen infolge Lungenhochdrucks anderer Ursache bewährt (Cuthbertson et al. 1997); die NO-Inhalation (5–40 ppm) senkt den pulmonalen Hochdruck, entlastet den rechten Ventrikel durch Nachlastsenkung und steigert dadurch das Herzzeitvolumen (Benzing et al. 1997); eine Besserung der RV-Myokardkontraktilität kann inhalatorisch appliziertes NO jedoch nicht erzielen (Cheifetz et al. 1996). Aber es kommt auch zu keiner Verschlechterung: Obwohl Stickoxid (NO) per se kardiodepressiv wirkt, ist unter einer NO-Inhalation mit 20 ppm keine Beeinträchtigung des linken Ventrikels bei Gesunden gesehen worden, wohl durch die rasche Inaktivierung des NO auf seinem Weg zum Herzen (Hayward et al. 1997).

Ähnlich wie inhalatives Stickoxid kann auch Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) als Aerosol bei ARDS und septischem Schock verabreicht werden, und zwar in einer Dosis von 1–100 ng/kgKG/min vernebelter Substanz (Expertenforum 2000, S. 619–621; Eichelbröner et al. 1996; Walmrat et al. 1996; Zwissler et al. 1996). Aufgrund der im Vergleich zu Stickoxid deutlich längeren Halbwertszeit kann es bei der Gabe von PGI<sub>2</sub> als Aerosol zur Resorption und damit zur systemischen Wirkung kommen. Möglicherweise ist dieses Phänomen auch ursächlich für die – im Vergleich zur NO-Inhalation – verbesserte Splanchnikusoxygenierung und – Energiebilanz bei Patienten mit septischem Schock (Brienza 1998; Eichelbröner et al. 1996).

Bei der symptomatischen Behandlung der rechtsventrikulären Dysfunktion ist der erste Schritt die Volumensubstitution zum Ausgleich einer Hypovolämie, unter Messung der rechts- und

linksventrikulären Füllungsdrücke und ggf. auch der rechtsventrikulären Volumina und der rechtsventrikulären Auswurfraction. Das Ausmaß der Volumensubstitution wird gerade bei im Vordergrund stehender rechtsventrikulärer Dysfunktion kontrovers diskutiert: Bei der Patientengruppe mit rechtsventrikulärer Dilatation und niedrigem Koronarperfusionsdruck lässt sich durch Volumensubstitution allein das Herzzeitvolumen nicht ausreichend steigern; bei diesen Patienten ist der frühzeitige Einsatz von vasokonstriktorischem Katecholaminen zur Anhebung des Koronarperfusionsdrucks erforderlich.

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 Auswurfraction. Diese kann mittels eines modifizierten Swan-Ganz-Katheters (Thermodilution Ejection Fraction/Volumetric Catheter, Baxter Health Care Corporation) gemessen werden. Bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Auswurfraction von weniger als 45 % ließ sich durch alleinige Flüssigkeitssubstitution der Blutdruck nicht stabilisieren; positiv inotropie und/oder vasoaktive Pharmaka waren obligat, um einen ausreichenden Perfusionsdruck (arterieller Mitteldruck >60 mm Hg) nach der Flüssigkeitgabe zu erzielen und aufrechtzuerhalten (Redl et al. 1993).

Persistieren nach der Volumenkorrektur Hypotonie und Schock, so kann – in Analogie zu **Abb. 4-2** – bei normaler rechtsventrikulärer Auswurfraction Noradrenalin und bei weiterhin deutlich eingeschränkter rechtsventrikulärer Auswurfraction Dobutamin versuchsweise verabreicht werden.

## Therapie der Herzinsuffizienz bei primär abakteriellem Multiorganversagen

Die Mehrzahl der Daten zur Pathophysiologie und Therapie der Herzinsuffizienz bei Sepsis und Multiorganversagen wurde bei Patienten mit bakterieller Sepsis und septischem Schock erhoben. Die gemeinsame Mediator-/Zytokinendstrecke macht

es verständlich, dass die akute septische Kardiomyopathie sich bei gramnegativer und grampositiver Infektion sehr ähnlich darstellt; demzufolge sind die in diesem Artikel beschriebenen therapeutischen Maßnahmen auch nicht unterschiedlich. Sehr viel weniger bekannt ist über die Herz-Kreislauf-Schädigung bei septischen Virus- und Pilzkrankungen; die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz bei diesen Formen unterscheidet sich derzeit nicht von der bei bakterieller Sepsis.

Auch bei MODS ohne zugrunde liegende Infektion kann sich eine hyperdynamische Herz-Kreislaufreaktion mit Myokarddepression ausbilden. So ließ sich bei Patienten mit dokumentiertem schwerem Trauma (Injury Severity Score  $38 \pm 9$ ) mit der Ösophagusechokardiographie am Tag 0 eine deutlich eingeschränkte Pumpfunktion des linken Ventrikels nachweisen (fraktionelle Flächenänderung  $43,2 \pm 2,4 \%$ ), bei einem Herzindex von  $4,1 \text{ l/min/m}^2$  und einem Schlagvolumenindex von  $40,1 \pm 5,1 \text{ ml/m}^2$ . Innerhalb der nächsten beiden Tage erholte sich die Herzfunktion ( $52,5 \pm 4 \%$ ;  $5,2 \pm 1,3 \text{ l/min/m}^2$ ;  $49,7 \pm 8,5 \text{ ml/m}^2$ ); dabei waren Herzfrequenz und Vorlast unverändert, während die Nachlast sukzessive zunahm (Smail et al. 1996). Eine evtl. erforderliche Behandlung der Pumpfunktionseinschränkung erfolgt symptomatisch.

Bei SIRS-Patienten mit hypovolämischem Schock kommt es nach Blutungen, nach Verbrennungen mit Plasmaverlust oder bei ausgeprägter Vasodilatation (anaphylaktischer Schock) zu einem starken Abfall des effektiven intravasalen Blutvolumens und damit zur Vorlastabnahme und zur Absenkung des Herzzeitvolumens (Traber et al. 1993). Neben der sicherlich dominanten Myokardhypoxie infolge des erniedrigten koronaren Perfusionsdrucks werden bei diesen Patienten auch noch weitere zur Myokarddepression führende, in ihrem Stellenwert aber noch zu bestimmende Mechanismen angenommen, wie z.B. eine Katecholamindesensibilisierung infolge erhöhter Plasmakatecholaminspiegel und das Auftreten myokarddepressiver Faktoren (Müller-Werdan et al. 1996). Insgesamt scheint wohl die Myokarddepression dieser SIRS-Kardiomyopathie geringer ausgeprägt zu sein als diejenige vergleichbar hyperzirkulatorischer Sepsispatienten (Raper et al. 1989).

Die Myokarddepression der eskalierenden Entzündungsreaktion nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass (Kuhn et al. 2000; Pilz et al. 1999b) kann als relativ homogene Form der SIRS-Kardiomyopathie aufgefasst werden.

## Literatur

- Avontuur JAM, Nolthenius RPT, Buijk SLCE, Kanhai KJK, Bruining HA (1998a) Effect of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on cardiopulmonary function in human septic shock. *Chest* 113: 1640–1646
- Avontuur JAM, Stam TC, Jongen-Lavrenic M et al. (1998b) Effect of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on plasma levels of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and nitrite/nitrate in human septic shock. *Intensive Care Med* 24: 673–679
- Bastos PG, Knaus WA, Zimmerman JE et al., The Brazil APACHE III Study Group (1996) The importance of technology for achieving superior outcomes from intensive care. *Intensive Care Med* 22: 664–669
- Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA et al., for the Ibuprofen in Sepsis Study Group (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 336: 912–918
- Boekstegers P, Weidenhöfer S, Zell R et al. (1994b) Repeated administration of a F (ab)<sub>2</sub> fragment of an anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody in patients with severe sepsis: effects on the cardiovascular system and cytokine levels. *Shock* 1: 237–245
- Boekstegers P, Weidenhöfer S, Zell R, Holler E, Kapsner T, Redl H, Schlag, Kaul M, Kempeni J, Werdan K (1994c) Changes in skeletal muscle pO<sub>2</sub> after administration of anti-TNF- $\alpha$ -antibody in patients with severe sepsis: comparison to interleukin-6 serum levels, APACHE II, and Elute scores. *Shock* 1: 246–253
- Booke M, Hinder F, McGuire R, Traber LD, Traber DL (1996) Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* 24: 835–844
- Burns AM, Keogan M, Donaldson M, Brown DL, Park GR (1997) Effects of inotropes on human leucocyte numbers, neutrophil function and lymphocyte subtypes. *Br J Anaesth* 78: 530–535
- 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
- Connors Jr AF, Speroff R, Dawson NV et al., for the SUPPORT Investigators (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276: 889–897 (Letters to the Editor: 1997, 277: 108–114)
- Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ et al. (1997) UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. *Intensive Care Med* 23: 1212–1218
- Daemen-Gubbels CRGH, Groeneveld PHB, Groeneveld ABJ et al. (1995) Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 23: 1363–1370 (Letters to the Editor: 1996; 24: 1093–1094)
- Dhainaut J-F, 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 Tokyo, pp 882–892
- Didwania A, Miller J, Kassel D, Jackson Jr EV, Chernow B (1997) Effect of intravenous lactated Ringer's solution infusion on the circulating lactate concentration: Part 3: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 25: 1851–1854
- Doering L, Lum E, Dracup K, Friedman A (1995) Predictors of between-method differences in cardiac output measurement using thoracic electrical bioimpedance and thermodilution. *Crit Care Med* 23: 1667–1673
- Fang K, Krahmer RL, Rypins EB, Law WR (1996) Starling resistor effects on pulmonary artery occlusion pressure in endotoxin shock provide inaccuracies in left ventricular compliance assessments. *Crit Care Med* 24: 1618–1625
- Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al., for the SvO<sub>2</sub> collaborative group (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333: 1025–1032
- Gnaegi A, Feihl F, Perret C (1997) Intensive care physician's insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: Timo to act? *Crit Care Med* 25: 213–220
- 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
- Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A et al. (1996) Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: Results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med* 24: 1117–1124
- Grootendorst AF, Bommel EFH van, Hoven B van der et al. (1992) High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* 18: 235–240
- Grootendorst AF, Bommel EFH van, Leengoed LAMG van et al. (1993) Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care* 8: 161–169
- Hack CE (1996) C1-inhibitor substitution therapy in septic shock or vascular leak syndrome. *Biomed Progr* 9: 4–7
- Hack CE, Ogilvie AC, Eisele B et al. (1993) C1-inhibitor substitution therapy in septic shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Intensive Care Med* 19: 19–28
- Hannemann L, Korell R, Meier-Hellmann A, Reinhart K (1993) Hypertonic solutions in the intensive care unit. *Zentralbl Chir* 118: 245–249
- Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB,

- the Ibuprofen Study Group (1991) Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis; a randomized, doubleblind, multicenter study. *Crit Care Med* 19: 1339–1347
43. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330: 1717–1722
  44. Hayward CS, Kalnins WV, Rogers P et al. (1997) Effect of inhaled nitric oxide on normal human left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 30: 49–56
  45. Herbertson MJ, Werner HA, Walley KR (1997) Platelet-activating factor antagonism improves ventricular contractility in endotoxemia. *Crit Care Med* 25: 221–226
  46. 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
  47. Holzmann A, Hurford WE, Zapol WM (1996) Inhaliertes Stickoxid: State-of-the-Art. *Intensivmedizin* 33: 89–96
  48. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes AR (1998) Effect of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med* 26: 260–265
  49. Iwai H, Nagaki M, Naito T et al. (1998) Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. *Crit Care Med* 26: 873–876
  50. Iwama H, Komatsu T (1998) Effect of an endotoxin-removing column containing immobilized polymyxin B fiber in a patient with septic shock from gram-positive infection. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 590–593
  52. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP (1994) Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 20: 550–554
  53. Juste RN, Panikkar K, Soni N (1998) The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline. *Intensive Care Med* 24: 564–568
  55. Karzai W, Reilly JM, Hottmann WD, Cunnion RE, Danner RL, Banks SM, Parrillo JE, Natanson C (1995) Hemodynamic effects of dopamine, norepinephrine, and fluids in a dog model of sepsis. *Am J Physiol* 368: H693–H702
  57. Kodama M, Aoki H, Tani T, Hansawa K (1992) Hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber column for removal of endotoxin. Abstract-Band: Second Conference of the International Endotoxin Society, Wien, 17–20. August 1992; Abstr 38, S 38
  62. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al. (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23: 282–287
  65. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatla W, Pohlman A, Kushner R, Schmidt VA, Wood LDH (1995) Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 10–14
  68. Mattar JA, Shoemaker WC, Diamant D et al. (1991) Systolic and diastolic time intervals in the critically ill patient. *Crit Care Med* 19: 1382–1356
  70. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hanneemann L, Reinhart K (1997b) The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 23: 31–37
  72. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Hanneemann L (1997a) Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Intensive Care Med* 25: 399–404
  73. Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G et al. (1995) Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 23: 1971–1975
  76. Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K (1996) Cytokines and the heart – molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. Landes, Austin, USA
  79. Packman MI, Rackow EC (1983) Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11: 165–169
  80. Parker MM, Peruzzi W (1997) Pulmonary artery catheters in sepsis/septic shock. *New Horiz* 5:228–232
  81. Parratt JR, Stoclet J-C, Fleming I (1993) The role of the L-arginine nitric oxide pathway in sepsis and endotoxaemia with special reference to vascular impairment. In: Schlag G, Redl H (eds) Pathophysiology of shock, sepsis, and organ failure. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 575–592
  83. Parrillo JE (1989) The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Ann Rev Med* 40: 469–485
  84. Peake SL, Moran JL, Leppard PI (1996) N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 24: 1302–1310
  86. Pilz G, Stäblein A, Reuschel-Janetschek E, Autenrieth G, Werdan K (1989) The use of scoring systems in patients with cardiogenic and septic shock. In: Schlag G, Redl H (eds) Second Vienna Shock Forum. Liss, New York (Progress in clinical and biological research, vol 308, pp 625–631)
  87. Pilz G, McGinn P, Boekstegers P, Käab S, Weidenhöfer S, Werdan K (1994a) Pseudomonas sepsis does not cause more severe cardiovascular dysfunction in patients than non-Pseudomonas sepsis. *Circul Shock* 42: 174–182
  89. Preiser J-C, Lejeune P, Roman A et al. (1995) Methylene blue administration in septic shock: A clinical trial. *Crit Care Med* 23: 259–264
  90. Prien T, Wuchkow J (1996) Schwankungsbreite des Herzzeitvolumens bei hyperdynamer Sepsis. Vergleich von Bolus- und kontinuierlicher Thermodilutionsmethode. *Intensivmedizin* 33: 178–182
  92. Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference Participants (1997) Pulmonary artery catheter consensus conference: Consensus statement. *Crit Care Med* 25: 910–925
  93. Puybasset L, Rouby JJ (1996) Inhalation of nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *Intensivmedizin* 33: 140–152
  94. Quezado ZMN, Natanson C, Alling DW et al. (1993) A con-

- trolled trial of HA-1A in a canine model of gram-negative septic shock. *JAMA* 269: 2221–2227
95. Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL, Astiz ME, Weil MH (1987) Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock* 22: 11–22
  96. Raper R, Sibbald WJ, Driedger AA, Gerow K (1989) Relative myocardial depression in normotensive sepsis. *J Crit Care* 4: 9–18
  97. Raper RF, Sibbald WJ (1988) The effects of coronary artery disease on cardiac function in nonhypotensive sepsis. *Chest* 94: 507
  98. Redl G, Germann P, Plattner H, Hammerle A (1993) Right ventricular function in early septic shock states. *Intensive Care Med* 19: 3–7
  99. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G et al. (1997) Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 86: 818–824
  103. Reinke P (1995) Plasmapherese in der Therapie der Sepsis? *Anästhesiol Intensivmed* 11/95: 315–316
  104. Reithmann C, Hallström S, Pilz G, Kapsner T, Schlag G, Werdan K (1993) Desensitization of rat cardiomyocyte adenyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline treated patients with septic shock. *Circ Shock* 41: 48–59
  107. Roberts JS, Bratton SL (1998) Colloid volume expanders: Problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 44: 621–630
  108. Rock P, Silverman H, Plump D, Kecala Z, Smith P, Michael JR, Summer W (1985) Efficacy and safety of naloxone in septic shock. *Crit Care Med* 14: 28–33
  110. Rogiers P, Zhang H, Nagler J, Vincent J-L (1998) Hemofiltration in sepsis and shock: Where do we stand? *Intensivmed* 35: 228–234
  111. Romberg E (1921) Die septische akute Myokarditis. In: Romberg E (Hrsg) *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße*, 3. Aufl. Enke, Stuttgart, S 494
  113. Sakka SG, Reinhart K (1996) Volumentherapie im septischem Schock. *Intensiv-Notfallbehandl* 21: 73–79
  114. Samtleben W, Bengsch S, Boos K-S, Seidel D (1998) HELP apheresis in the treatment of sepsis. *Artificial Organs* 22: 43–46
  115. Sasse SA, Chen PA, Mahutte CK (1996) Relationship of changes in cardiac output to changes in heart rate in medical ICU patients. *Intensive Care Med* 22: 409–414
  117. Schierhout G, Robert I (1998) Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomised trials. *Br Med J* 316: 961–964, Letters: 317: 277–279
  118. Schuster H-P 1989: VI. Schlussfolgerungen. In: Werdan K, Schuster H-P, Schlag G, Spilker G, Neumann R (Hrsg) *Sepsis: Toxinwirkung, Herzschädigung, Quantifizierung, supportive Therapie mit Immunglobulinen*. *Intensivmedizin* 26 (Suppl 1): 152–153
  119. Sibbald WJ, Doig GS, Morisaki H (1995) Role of RBC transfusion therapy in sepsis. In: Sibbald WJ, Vincent J-L (eds) *Clinical trials for the treatment of sepsis*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 191–206
  121. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH (1993) Impaired  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 21: 31–39
  122. 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 Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 122: 130–138
  123. Singer M (1998) Cardiac output in 1998: *Heart* 79: 425–428
  125. Smail N, Declère AD, Duranteau J, Vigue, Samii K (1996) Left ventricular function after severe trauma. *Intensive Care Med* 22: 439–442
  126. Spapa H, Zhang H, Demanet C et al. (1998) Does N-acetyl-L-cysteine influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 113: 1616–1624
  127. Spiering W, Es PN van, Leeuw PW de (1998) Comparison of impedance cardiography and dye dilution method for measuring cardiac output. *Heart* 79: 437–441
  128. Thijs LG (1995) Fluid therapy in septic shock. In: Sibbald WJ, Vincent J-L (eds) *Clinical trials for the treatment of sepsis*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 167–190 (Update in intensive care and emergency medicine 19)
  129. Thomas VL, Nielsen MS (1991) Administration of angiotensin II in refractory septic shock: *Crit Care Med* 19: 1084–1086
  130. Thompson BT, Cockroll BA (1994) Renal-dose dopamine: a Siren song? *Lancet* 344: 7–8
  132. Traber DL, Meyer J, Traber LD (1993) Cardiac function during hypovolemia. In: Schlag G, Redl H (eds) *Pathophysiology of shock, sepsis, and organ failure*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 194–199
  134. Van der Meer NJM, de Vries PMJM (1996) The reliability and applicability of impedance cardiography in the ICU. *Intensivmedizin* 33: 495–500
  135. Van Deuren M, Frieling JTM, Ven-Jongekrijg J van der, et al. (1998) Plasma patterns of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) and TNF soluble receptors during acute meningococcal infections and the effect of plasma exchange. *Clin Infect Dis* 26: 918–923
  136. Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E (1992) Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest* 101: 810–815
  141. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trttlock EP (1998) Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 113: 576–583
  143. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J et al. (1998) Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 279: 217–221
  145. Werdan K, Boekstegers P, Müller U, Pfeifer A, Pilz G, Reithmann C, Hallström S, Koidl B, Schuster HP, Schlag G (1991) Akute septische Kardiomyopathie: Bestandteil des Multiorganversagens in der Sepsis? *Med Klin* 86: 526–534

147. Winchell RJ, Hoyt DB (1996) Spectral analysis of heart rate variability in the ICU. *J Surg Res* 63: 11–16
148. Zell R, Geck P, Werdan K, Boekstegers P (1997) TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$  inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: Evidence for primary impairment of mitochondrial function. *Mol Cell Biochem* 177: 61–67
149. Zeni F, Pain P, Vindimian M, Gay J-P, Gery P, Bertrand M et al. (1996) Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 24: 207–214
150. Zwissler B, Briegel J (1998) Right ventricular catheter. *Curr Opin Crit Care* 4: 177–183
- ♥ **Wichtige Übersichtsarbeit/wichtiges Editorial/wichtiger Kommentar**
- ♦ **Interessante Originalarbeit**
- ♣ **»Meilenstein«-Studie**
- ♣ Alia I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, Frutos F (1999) A Randomized and Controlled Trial of the Effect of Treatment Aimed at Maximizing Oxygen Delivery in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Chest* 115:453–461
- Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA (2000) Negative Fluid Balance Predicts Survival in Patients With Septic Shock – A Retrospective Pilot Study. *Chest* 117:1749–1754
- Ammann P, Fehr T, Minder EI, et al (2001) Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27:965–969
- ♣♣♣ Annane, D., V. Sébille, Charpentier C, P.E. Bollaert, B. Francois, J.M. Korach, G. Capellier, Y Cohen, E. Azoulay, G. Troche, J.M. Chaumet-Riffault, E. Bellissant: Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288(2002), 862–871
- ♥ Asfar P (2003) Terlipressin in chronic hyperdynamic endotoxic shock: is it safe? *Intensive Care Med* 29:154–155
- Australian and New Zealand Intensive Care society (ANZICS) Clinical Trials Group (2000) Low dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 356:2139–2143
- Avontuur JAM, Boomsma F, van den Meiracker AH, de Jong FH, Bruining HA (1999) Endothelin-1 and Blood Pressure After Inhibition of Nitric Oxide Synthesis in Human Septic Shock. *Circulation* 99:271–275
- Bailey WB, Chaitman BR (2003) Electrocardiographic changes in intracranial hemorrhage mimicking myocardial infarction. *N Engl J Med* 349:561; correspondence 349 (2003) 1874–1875
- Bakker J, Grover R, McLuckie A, et al, on behalf of the Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group (2004) Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patient with severe sepsis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144–002). *Crit Care Med* 32:1–12
- Bartel T (2004) Echokardiographie bei Intensivpatienten. *Intensiv-News*, Teil 1: 8/3,11–14; Teil 2: 8/4–5:8–12
- Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, Lawless S (1996) Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *Chest* 109:1302–1312
- Bellomo R, Di Giantomaso D (2001) Noradrenaline and the kidney: friends of foes? *Critical Care* 6:294–298
- Bellomo R, Uchino S (2003) Cardiovascular monitoring tools: use and misuse. *Curr Opin Crit Care* 9:225–229
- Bender JS, Smith-Meek M, Jones CE (1997) Routine Pulmonary Artery Catheterization Does Not Reduce Morbidity and Mortality of Elective Vascular Surgery – Results of a Prospective, Randomized Trial. *Ann Surg* 226:229–237
- Bensard DD, Banerjee A, McIntyre RC, Berens RL, Harken AH (1994) Endotoxin Disrupts  $\beta$ -Adrenergic Signal Transduction in the Heart. *Arch Surg* 129:198–203
- Benzing A, Mols G, Beyer U, Geiger K (1997) Large increase in cardiac output in a patient with ARDS and acute right heart failure during inhalation of nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:643–646
- Bernard GR, Sopko G, Cerra F, et al (2000) Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus Statement. *JAMA* 283:2568–2572
- Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marulo S (1998)  $\beta$ -adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med* 24:1315–1322
- Bersten AD, Hersch M, Cheung H, et al (1992) The effect of various sympathomimetics on the regional circulation in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 112:549–561
- Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K (1994a) Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 22:640–650
- Böhm M, Kirchmayr R, Gierschik P, Erdmann E (1995) Increase of Myocardial Inhibitory G-Proteins in Catecholamine Refractory Sepsis Shock or in Septic Multiorgan Failure. *Am J Med* 98:183–186
- Boldt J (2002) Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 6:52–59
- Boldt J (2003) Verursacht Hydroxethylstärke (HES) ein Nierenversagen? *Intensiv-News* 7:17–19
- Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Herold C, Dapper E, Hempelmann G (1992) Phosphodiesterase-inhibitors enoximone and piroximone in cardiac surgery: influence on platelet count and function. *Intensive Care Med* 18:449–454
- BollaertPE, Bauer P, Audibert G, et al (1990) Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant shock. *Chest* 98:949–953
- Boussuges A, Blanc P, Molenat F, Burnet H, Habib G, Sainty J-M (2002) Evaluation of left ventricular filling pressure by

- transthoracic Doppler echocardiography in the intensive care unit. *Crit Care Med* 30(2002)362–367
- Braun-Dullaes R, Dietrich S, Schoaff MJ, Sedding DG, Leithaeuser B, Walker G, Seay U, Matthias RF, Kummer W, Tillmanns H, Haberbosch W (2003) Protective effect of 3-deazoadenosine in a rat model of lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction. *Shock* 19:245–251
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–223
- Briassoulis G, Kalabalikis P, thanopoulos V, Hatzis T (2000) Non-Q wave acute myocardial infarction in acute meningococemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Emerg Care* 16:33–38
- Briassoulis G, Narlioglou M, Zavras N, Hatzis T (2001) Myocardial injury in meningococcus-induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med* 27:1073–1082
- ◆ Briegel J, Forst H, Haller M et al.: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 27 (1999) 723–732
- Brienza N (1998) Inhaled prostacyclin. From pulmonary hypertension to splanchnic hypoperfusion. *Intensive Care Med* 24:1228–1230
- Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P (1998) Monitoring the hepatosplanchnic region in the critically ill patient – Measurement techniques and clinical relevance. *Intensive Care Med* 24:542–556
- Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A (2003) Cytokines down-regulate  $\alpha_1$ -adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Crit Care Med* 31:566–571
- Buchman TG, Stein PK, Goldstein B (2002) Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr Opin Crit Care* 8:311–315
- Burchardi H, Briegel J, Eckart J, Hasenfuß G, Hermann HP, Holtz J, Meier-Hellmann A, Mölhoff T, Radermacher P, Roessler M, Spies C, Thiemermann C, Werdan K (2000) Expertenforum: Häodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 41: 560–631
- Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, et al (1961) The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 21:43–57
- Cain SM, Curtis SE (1991) Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with dexamethasone. *Crit Care Med* 19:1552–1560
- Caliezi C, Zeerleder S, Redondo M, Regli B, Rothen H-U, Zürcher-Zenkhusen R, Rieben R, Devay J, Hack DE, Lämmle B, Wuillemin WA (2002) C1-inhibitor in patients with severe sepsis and septic shock: Beneficial effect on renal dysfunction. *Crit Care Med* 30:1722–1728
- Carcillo JA, Task Force Members, Fields AI (2002) Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic shock. *Crit Care Med* 30:1–13
- Case Records of the Massachusetts General Hospital (2002) Case 28-2002. *New Engl J Med* 347:831–837
- Cassidy SC, McGovern JJ, Chan DP, Allen HD (1997) Effects of commonly used adrenergic agonists on left ventricular function and systemic vascular resistance in young piglets. *Am Heart J* 133:174–183
- Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, et al (2004) Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 32:660–665
- 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
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998) Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Brit Med J* 317:235–240 (Letters 277; Commentary 240; Offringa M: Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients – Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful. 223–224
- Cooper MS, Stewart PM (2003) Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 348:727–734
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2827–2835
- De Backer D (2001) Is there a place for prostacyclin in the treatment of septic shock? *Intensive Care Med* 27:1110–1112
- De Backer D (2003) Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 29:699–702
- De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubis M-J, Vincent J-L (2002) Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98–104
- De Keulenaer BL, Stephens DP (2003) Comment on “Terlipressin in chronic hyperdynamic endotoxic shock: is it safe?” *Intensive Care Med* 2:854
- Dellinger RP (2003) Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31:946–955
- Dellinger RP, Parrillo JE (2004) Mediator modulation therapy of severe sepsis and septic shock: Does it work? *Crit Care Med* 32:282–286
- Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al (1987) A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 15:134–137
- Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, et al (1989) Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 17:426–429
- Devlin J, Ellis AE, McPea J, Heaton N, Wendon JA, Williams R (1997) N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 25:236–242
- De Werra I, Jaccard C, Betz CS, Chioloro R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Bamgartner J-D, Glauser MP, Heumann D (1997) Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparison in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25:607–613
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie (R. Stras-

- ser, D. Andresen, G. Ertl, F. deHaan, C.W. Hamm, H. Mudra, A. Osterspey, K. Werdan, H.-J. Trappe, D. Behrenbeck), bearbeitet von C.W. Hamm (federführend), H.-R. Arntz, C. Bode, E. Giannitsis, H. Katus, B. Levenson, Th. Nordt, F.J. Neuman, U. Tebbe, R. Zahn (2004a) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z. Kardiologie* 93:72-90; Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung (Myokardinfarkt). *Z. Kardiologie* 93:324-341
- Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, Kline RA (1992) End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 127:817-821
- Dieterich H-J (2001) Kristalloide versus Kolloide – A never ending story? *Anaesthesist* 50:432-435
- Di Giandomasso D, May CN, Bellomo R (2002) Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Med* 28:1804-1809
- Donnino M, Nguyen B, Rivers E (2002) Hemodynamic comparison of early and late phase severe sepsis and septic shock. *Chest* 122:55
- Dubois M-J, Vincent J-L (2002) Use of albumin in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 8:299-301
- Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Anane S, Vincent J-L (2003) Effect of vasopressin on sublingual microcirculation in a patient with distributive shock. *Intensive Care Med* 29:1020-1023
- Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA, et al (1994) Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 22:1919-1925
- Eckardt K-U (2003) Das Ende der Blutkonserven? *Intensiv-News* 7:24-25
- Eichelbrönnner O, Reinelt H, Wiedeck H, Mezödy M, Roissant R, Georgieff M, Radermacher P (1996) Aerolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock – different effects on splanchnic oxygenation? *Intensive Care Med* 22:880-887
- 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
- Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70:29-31
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES (2000) The Sympathetic Nerve – An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacol Rev* 52:595-638
- Ellenby MS, McNames J, Lai S, McDonald BA, Krieger D, Scلابassi RJ, Goldstein B (2001) Uncoupling and recoupling of autonomic regulation of the heart beat in pediatric septic shock. *Shock* 16:274-277
- Emmenegger et al (2001) Hyperferritinemia as Indicator for Intravenous
- Immunoglobulin Treatment in Reactive Macrophage Activation Syndromes. *Am J Hematology* 68:4-10.
- Engelmann L (2000a) Das Open-Lung-Konzept. *Internist* 41: 985-994
- Engelmann L (2000b) Update-Thema: Akutes Lungenversagen – ARDS. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 25:87-96
- Ensinger E, Träger K (2002) Metabolic Effects of Adrenergic Drugs. In: Vincent J-L (ed) 2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 499-509
- Fernandes Jr CJ, Akamine N, De Marco FVCm de Souza JAM, Lagudis S, Knobel E (2001) Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Critical Care* 5:362-367
- Fishel RS, Are C, Barbul A (2003) Vessel injury and capillary leak. *Crit Care Med* 31(Suppl) S502-S511
- Flieger RRF, Werdan K (2004) PAK-Monitoring bei kritisch Kranken – eine Momentaufnahme 2003. *Intensiv-News*, 8/2:9-13
- Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell E-P, Lehtonen L, for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study (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, Cesano G, Vallero A, Maio M, Tetta C (2003) Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive Care Med* 29:703-708
- ♥ Forrest P (2001) Vasopressin and Shock. *Anaesth Intensive Care* 29:463-472
- 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*. Mosby, St. Louis MO, 2nd edition; pp 437-452
- Freestone PP, Williams PH, Haigh RD, Maggs AF, Neal CP, Lyte M (2002) Growth stimulation of intestinal commensal *Escherichia coli* by catecholamines: a possible contributory factor in trauma-induced sepsis. *Shock* 18:465-470
- Gach O, Lancellotti P, Pierard LA (2001) Acute ST-segment elevation in Neisseria meningitidis. *Acta Cardiol* 56:327-329
- Gellerich FN, Trumbeckaite S, Hertel K, Zierz S, Müller-Werdan U, Werdan K, Redl H, Schlag G (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
- Gerard C (2003) Complement C5a in the Sepsis Syndrome – Too Much of a Good Thing? *N Engl J Med* 348:167-169
- Ginz HF, Gottschall V, Schwarzkopf G, Walter K (1998) Exzessive Gewebespeicherung von Kolloiden im retikuloendothelialen System. *Anaesthesist* 47:330-334
- Giraud GD, MacCannell KL (1984) Decreased nutrient blood flow during dopamine – and epinephrine-induced intestinal vasodilatation. *J Pharmacol Exp Ther* 230:214-220
- Goddard CM, Allard MF, Hogg JC, Walley KR (1996) Myocardial morphometric changes related to decreased contractility after endotoxin. *Am J Physiol* 270:H1446-H1452
- Goedje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B et al (2002) Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour

- analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 30:52–58
- Goldstein B, McNames J, McDonald BA, Ellenby M, Lai S, Sun Z, Krieger D, Scلابassi RJ (2003) Physiologic data acquisition system and database for the study of disease dynamics in the intensive care unit. *Crit Care Med* 31:433–441
- Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung v, Buckley TA, Oh TE (2000) Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 28:607–614
- Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC et al (1984) Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg* 119:264–268
- Greim C-A, Brederlau J, Belke C, Roewer N (1998) Erste klinische Erfahrungen mit der transnasalen ösophagealen Echokardiographie. *Anaesthesist* 47:111–115
- Grocott-Mason RM, Shah AM (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care med* 24:28–295
- Groeneveld ABJ, Piepot HA, Sipkema P (2001) Regional Differences in Vascular Reactivity in Sepsis and Endotoxemia. In: Vincent J-L (ed) 2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 221–232
- Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma FJ, Messmer K, Nadeau RG (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. *Nature Medicine* 5:1209–1213
- Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Galesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Klein F, San Roman E, Dorfman B, Shottlender J, Gininger R (1992) Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 339:195–199
- Gutierrez G, Clark C, Brown SD, et al (1994) Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 150:324–329
- Hallström S, Koidl B, Müller U, Werdan K, Schlag G (1991) A cardiodepressant factor isolated from blood blocks Ca<sup>2+</sup> current in cardiomyocytes. *Am J Physiol* 260:H869–H876.
- Hallström S, Koidl B, Müller U, Werdan K, Schlag G (1993) Cardiodepressant factors. In: Schlag G, Redls H (eds) Pathophysiology of Shock, Sepsis and Organ Failure. Springer Verlag Heidelberg New York, 200–214.
- Han Y, Kobik L, Zhao Y-Y, Opel DJ, Liu W-D, Kelly RA, Smith TW (1997) Nitric oxide regulation of atrioventricular node excitability. *Can J Cardiol* 13:1191–1201
- Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, et al (1995) Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 23:1962–1970
- Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, et al (1991) Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Eng J Med* 324:1852–1856
- Heerman J, Roosens C, Poelaert J (2001) Determination of Afterload: A Challenge for Echocardiography? In: Vincent J-L (ed) 2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 203–218
- Heinroth KM, Kuhn C, Stache N, Witthaut R, Müller-Werdan U, Werdan K, Prondzinsky R (1999) Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nichtseptischem Multiorgan dysfunktionssyndrom. *Intensivmed* 36:436–445
- Heinz G (1999) Infection, sepsis and cardiac arrhythmias. *Wien Klin Wochenschr* 111:868–875
- Herbertson MJ, Werner HA, Studer W, Russell JA, Walley KR (1996) Decreased left ventricular contractility during porcine endotoxemia is not prevented by ibuprofen. *Crit Care Med* 24:815–819
- Herklotz A, Werdan K, Müller-Werdan U (2000) Entwicklung von Formeln zur Quantifizierung der septischen/SIRS-Kardiomyopathie und ihre Anwendung zur Untersuchung von Inzidenz, Krankheitsverlauf und prognostischer Bedeutung der Erkrankung. *Intensivmedizin u. Notfallmedizin* 37:FV19
- Hesselvik JF, Brodin B (1989) Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects of afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 17:179–180
- Hoffmann B, Welte T (2002) Der akute Myokardinfarkt – ein unterschätzter und oft unerkannter Mortalitätsfaktor bei septischen Patienten? *Intensivmed* 39:677–681
- Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D (1999) Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* 12: 174–180
- Horkheimer I, Schuster DP (2002) The Role of Platelet-Activating Factor in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Advances in Sepsis* 2:2–10
- Ince C (2002) The Microcirculation Unveiled. *Am J Resp Crit Care Med* 166:1–4
- Jakob SM, Takala J (2000) Splanchnic hemodynamics in critical illness. *Current Opinion in Critical Care* 6:123–129
- Jakob SM, Suistomaa M, Takala J (2001) Lactate, Lactate/Pyruvate Ratio, Low Tissue Perfusion and Outcome. In: Vincent J-L (ed) 2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 271–277
- Jakob SM, Tenhunen JJ, Heino A, Pradi R, Alhava E, Takala J (2002) Splanchnic vasoregulation during mesenteric ischemia and reperfusion in pigs. *Shock* 18:142–147
- Janssens U (2003a) Die septische Kreislaufkrankung. *Dtsch Med Wschr* 128:803–809
- Janssens U (2003b) Hämodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin: Alternativen zum Pulmonalarterienkatheter. *Intensiv-News* 7:12–16
- Janssens U, Hanrath P (1998) Pulmonalarterienkatheterisierung beim kritisch Kranken – noch gerechtfertigt? *Intensivmed* 35;Suppl 1:19–32
- Jepson S, Herlevsen P, Knudsen P, et al (1992) Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 20:354–369

- Kainuma M, Nakashima K, Sakuma I, et al (1992) Hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. *Anesthesiology* 76:379–386
- Kern H, Schröder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD (2001) Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Crit Care Med* 29:1519–1525
- Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Gelder G, Georgieff M, Radermacher P (2000) Effect of dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 161:555–559
- Kikura M, Lee MK, Safon RA, Bailey JM, Levy JH (1995) The effects of milrinone on platelets in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 81:44–48
- Klein Gunnewick JMT, van de Leur JJPM (2003) Elevated troponin T concentrations in critically ill patients. *Intensive Care Med* 29:2317–2322
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: A severity-of-disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829
- Knotzer H, Mayr A, Ulmer et al (2000) Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: A case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Med* 26:908–914
- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A (2002) Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion in Critical Care* 8:376–388
- Kuhn C, Müller-Werdan U, Schmitt DV, Lange H, Pilz G, Kreuzer E, Mohr FW, Zerkowski HR, Werdan K (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
- Kumar A, Haery C, Parrillo JE (2001a) Myocardial dysfunction in septic shock: part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:364–376
- Kumar A, Haery C, Parrillo JE (2001b) Myocardial dysfunction in septic shock: part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:485–511
- Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA (1997) Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation* 95:1122–1125
- Lebuffe G, Robin E, Vallet B (2001) Usefulness of Gastric Tonometry in Critically Ill Patients. In: Vincent J-L (ed) 2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 245–250
- Lehmann D, Radke J, Werdan K (2003) Beatmung beim Herzkranken. In: Werdan K, Trappe H-J, Zerkowski H-R (Hrsg) *Das Herz buch – Praktische Herz-Kreislauf-Medizin*. Urban & Fischer München Jena 2003, 309–326
- Leier CV (1988) Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 62:86E–93E
- Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, et al (1997b) Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 25:1649–1654
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay R, for the International Sepsis Definitions Conference (2003) 21 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–1256
- Lherm T, Troche G, Rossignol M, et al (1996) Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med* 22:213–219
- Li J, Bush A, Schulze-Neick I, Penny DJ, Redington AN, Shekerdeman LS (2003) Measured versus estimated oxygen consumption in ventilated patients with congenital heart disease: The validity of predictive equations. *Crit Care Med* 31:1235–1240
- Lichtwarck-Aschof M, Beale R, Pfeiffer UJ (1996) Central Venous Pressure, Pulmonary Artery Occlusion Pressure, Intrathoracic Blood Volume, and Right Ventricular End-diastolic Volume as Indicators of Cardiac Preload. *J Crit Care* 11:180–188
- 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
- Lund N, de Asla RJ, Cladis F, et al (1995) Dopexamine hydrochloride in septic shock: effects on oxygen delivery and oxygenation of gut, liver, and muscle. *J Trauma* 38:767–775
- Mackenzie IMJ (2001) Historical Note: the haemodynamics of human septic shock. *Anaesthesia* 56:130–144
- Magden S (1998) More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 24:651–653
- Mair P, Mair J, Koller J, et al (1995) Cardiac troponin T release in multiply injured patients. *Injury* 26:439–443
- Malcom DS, Zaloga GP, Holaday JW (1989) Calcium administration increases the mortality of endotoxic shock in rats. *Crit Care Med* 17:900–903
- Mansart A, Bollaert PE, Seguin C, Levy B, Longrois D, Mallié JP (2003) Hemodynamic effects of early versus late glucocorticosteroid administration in experimental septic shock. *Shock* 19:38–44
- Marik PE, Mohedin M (1994) The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 272:1354–1357
- Martin C, Eon B, Saux P, et al (1990) Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 18:282–285
- Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28:2758–2765
- Martins S, Soares RM, Branco L, Salomao S, Antune AM (2001) Non-invasive monitoring of pulmonary capillary wedge pressure in heart failure. *Eur J Heart Failure* 3:41–46
- Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al (1997) Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 111:180–187

- McLean AS (1998) Transoesophageal Echocardiography in the Intensive Care Unit. *Anaesth Intens Care* 26:22–25
- Meier-Hellmann A (2004) Therapie des Kreislaufversagens bei Sepsis. *Intensivmed* 41:583–591
- Meier-Hellman A, Burgard G (2004) Neue Therapieansätze bei der prähospitalen und hospitalen Schockbehandlung – Hyperton-ontotische Lösungen und Vasopressin. *Internist*, 45:305–314
- Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhardt K (1999) Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 27:2166–2177
- Melo J, Peters JI (1999) Low systemic vascular resistance: differential diagnosis and outcome. *Crit Care* 3:71–77
- Merkel M, Zwissler B (Leserantwort) (2001) Kombination von  $\beta$ -Blockern und  $\beta$ -Mimetika bei Herzinsuffizienz und Schock. *Anaesthesist* 50:617–619
- Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L (2002) Beta-Blocker Therapy Influences the Hemodynamic Response to Inotropic Agents in Patients With Heart Failure – A Randomized Comparison of Dobutamine and Enoximone Before and After Chronic Treatment With Metoprolol or Carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 40:1228–1258
- Moniotte S, Balligand J-L (2001) The  $\beta$ 3-Adrenoceptor and its Regulation in Cardiac Tissue. In: Vincent J-L (ed) 2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 177–188
- Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al (1993) Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 21:70–77
- Müller-Werdan U, Werdan K (1999) Septic Cardiomyopathy. *Curr Opin Crit Care* 5:415–420
- Müller M, Schmidt A (2004) 52-jährige Patientin mit rezidivierendem Schock unklarer Genese, Hämokonzentration und Hypalbuminämie (Systemisches Kapillarlecksyndrom mit monoklonaler Gammopathie). *Internist* 45: 587–591
- Müller-Höcker J, Haerty W (1993) Pathomorphological Aspects of the Heart in Septic Patients. In: Schlag G, Redls H (eds) Pathophysiology of Shock, Sepsis and Organ Failure. Springer-Verlag Heidelberg New York, 853–858
- Murray PT (2003) Use of Dopaminergic Agonists for Renal Protection in the ICU. In: Vincent J-L (ed) 2003 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 637–648
- Nasraway SA, Rackow EC, Astiz ME, Karras G, Weil MH (1989) Inotropic response to digoxin and dopamine in patients with severe sepsis, cardiac failure and systemic hypoperfusion. *Chest* 95:612–615
- Nelson LD (1997) The new pulmonary artery catheters: continuous venous oximetry, right ventricular ejection fraction, and continuous cardiac output. *New Horiz* 5:251–258
- Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, et al (1996) The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care* 154:1684–1688
- Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR (2000) The role of albumin in critical illness. *Brit J Anaesthes* 85:599–610
- Opal S, Laterre P-F, Abraham E et al. (2004) Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial. *Crit Care Med* 32:332–341
- O'Quin R, Marini JJ (1983) Pulmonary Artery Occlusion Pressure: Clinical Physiology, Measurement, and Interpretation. *Am Rev Respir Dis* 128:319–326
- Panacek E, Marshall JC, Albertson T et al. (2004) Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')<sub>2</sub> fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 32:2173–2182
- Pathan N, Sandford C, Harding SE, Levin M (2002) Characterization of a myocardial depressant factor in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 30:2191–2198
- Peake SL, Moran JL, Leppard PI (1996) N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 24:1302–1310
- Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P (1994) Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 28:34–39
- Picker O, Wietasch G, Scheeren TWL, Arndt JO (2001) Determination of total blood volume by indicator dilution: a comparison of mean transit time and mass conservation principle. *Intensive Care Med* 27:767–774
- Pilz G, Kääh S, Kreuzer E, Werdan K (1994b) Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. *Infection* 22:8–17
- Pinsky MR (2002) Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. *Current Opinion in Critical Care* 8:26–31
- Pinsky MR (2003a) Pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med* 29:19–22
- Pinsky MR (2003b) Rationale for cardiovascular monitoring. *Curr Opin Crit Care* 9:222–224
- Poortmans G, Schüpfer G, Roosens C, Poelaert J (2001) Transoesophageale Echokardiographie zur Evaluation der linksventrikulären Funktion. *Intensivmed* 38:99–110
- Prondzinsky R, Werdan K (2003) Kardiogener Schock bei akutem Myokardinfarkt. *Intensiv-News* 7:3–7
- Prondzinsky R, Stache N, Witthaut R, Winkler M, Fraunberger P, Wali AK, Seidel D, Werdan K (1997) Multiorganversagen (MOV) mit und ohne Sepsis – Inzidenz supra- und ventrikulärer Arrhythmien. *Wien Klin Wschr* 109:47(FV13)
- Rank N, Michel C, Härtel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies C (1998) N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients
- Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, et al (1997) Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 86:818–824

- Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P et al (2002) Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 28:392–398
- Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED (2002) A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 28:256–264 (Editorial: Connors AF (2002) Equipoise, power, and the pulmonary catheter. *Intensive Care Med* 28:225–226)
- Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al, for the French Pulmonary Artery Catheter Study Group (2003) Early Use of the Pulmonary Artery Catheter and Outcomes in Patients With Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 290:2713–2720. Editorial Comment 2732
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early-goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377. Editorial: Evans TW (2003) Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1417–1418; correspondence: *N Engl J Med* 346(2002)1025–1026–1377
- Rodriguez RM, Berumen KA (2000) Cardiac output measurement with an esophageal doppler in critically ill emergency department patients. *J Emerg Med* 18:159–164
- Ruttimann Y, Chiolero R, Jequier E, et al (1989) Effects of dopamine on total oxygen consumption and oxygen delivery in healthy men. *Am J Physiol* 257:E541–E546
- Sair M, Etherington PJ, Curzen NP, Winlove CP, Evans TW (1996) Tissue oxygenation and perfusion in endotoxemia. *Am J Physiol* 271:H1620–H1625
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A (1999) Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25:843–846.
- Sakka SG, Meier-Hellmann A (2001) Indocyanine Green for the Assessment of Liver Function in Critically Ill Patients. In: Vincent J-L (ed) 2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 611–618
- Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M, for the Canadian Critical Care Clinical Trials Group (2003) A Randomized, Controlled Trial of the Use of Pulmonary-Artery Catheters in High-Risk Surgical Patients. *N Engl J Med* 348:5–14 (Editorial: Parsons PE: Progress in Research on Pulmonary-Artery Catheters. 66–68)
- Scharte M, Nofer J-R, Van Aken H, Waurick R, Meyer J, Bone H-G (2003) Nicotinamide increases systemic vascular resistance in ovine endotoxemia. *Intensive Care Med* 29:989–994
- Schilling T, Strang CM, Wilhelm L, Möritz K-U, Siegmund W, Gründling M, Hachenberg T (2001) Endocrine effects of dopexamine vs. dopamine in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 27:1908–1915
- Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR (1991) Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O<sub>2</sub> delivery. *J Appl Physiol* 70:169–178
- Schmidt H, Müller-Werdan U (2003) Warum sollte der Intensivmediziner der autonomen Dysfunktion seiner Patienten Beachtung schenken? *Intensiv- und Notfallbehandlung* 28:137–146
- Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U (2001) Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 7:314–322
- Schmidt H, Secchi A, Wellmann R, et al (1996) Dopexamine maintains intestinal villus blood flow during endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 24:1233–1237
- Schortgen F, Lacherade J-C, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L (2001) Effect of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 357:911–916
- Seely AJE, Christou NV (2000) Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 28:2193–2200
- Seige M, Werdan K, Prondzinsky R (2001) Beatmung bei Herzkranken. *Intensivmed* 38:299–313
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW (2003) Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 31:670–675
- ♦ Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2003) Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31:1752–1758
- Shepherd JN, Brecker SJ, Evans TW (1994) Bedside assessment of myocardial performance in the critically ill. *Intensive Care Med* 20:513–521
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1991) Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: dobutamine and dopamine effects. *Crit Care Med* 19:672–688
- Silva E, De Backer D, Creteur J, Vincent J (1998) Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. *Crit Care Med* 26:1749–1758
- Silverman HJ, Tuma P (1992) Gastric tonometry in patients with sepsis. Effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusion *Chest* 102:184–188
- Smithies M, Yee TH, Jackson L, et al (1994) Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dopexamine. *Crit Care Med* 22:789–795
- Solomon SB, Banks SM, Gerstenberger E, Csako G, Bacher JD, Thomas III ML, Costello R, Eichacker PQ, Danner RL, Natanson C (2003) Sympathetic blockade in a canine model of gram-negative bacterial peritonitis. *Shock* 19:215–222
- Soman SS, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Yee J, McCullough PA (2002) The Independent Association of Renal Dysfunction and Arrhythmias in Critically Ill Patients. *Chest* 122:669–677
- Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, Schaffartzik W (1994) Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 22:1738–1746
- Spies C, Haude V, Fitzner R, Schröder K, Overbeck M, Runkel N, Schaffartzik W (1998) Serum Cardiac Troponin T as a Prognostic Marker in Early Sepsis. *Chest* 113:1055–1063

- Squara P, Fourquet E, Jacquet L, Broccard A, Uhlig T, Rhodes A, Bakker J, Perret C (2003) A computer program for interpreting pulmonary artery catheterization data: results of the European HEMODYN Resident Study. *Intensive Care Med* 29:735–741
- Stange K, Damaschke H-J, Berwing K (2001) Sekundär immunologisch bedingte Myokarditis, Perikarditis und Pleuritis exsudativa infolge einer Meningokokken-Meningitis. *Z Kardiol* 90:197–202
- Staubach K-H, Schröder, Stüber F, Gehrke K, Traumann E, Zabel (1998) Effects of
- Pentoxifylline in Severe Sepsis – Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Surg* 133: 94–100
- Staudinger T, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Burgmann H, Wagner A, Weiss K, Zimmerl M, Stoiser B, Fras M (1998) Diagnostic Validity of Pulmonary Artery Catheterization for Residents at an Intensive Care Unit. *J Trauma:Injury, Infection and Critical Care* 44:902–906
- Stehr A, Ploner F, Tugtekin I, Matejovic M, Theisen M, Zülke C, Georgieff M, Radermacher P, Jauch K-W (2003) Effect of combining nicotinamide as a PARS-inhibitor with selective iNOS blockade during porcine endotoxemia. *Intensive Care Med* 29:995–1002
- Stephan H, Sonntag H, Henning H, et al (1990) Cardiovascular and renal haemodynamic effects of dopexamine: comparison with dopamine. *Br. J Anaesth* 65:380-387
- Sun Q, Rogiers P, Pauwels D, Vincent J-L (2002) Comparison of continuous thermodilution and bolus cardiac output measurements in septic shock. *Intensive Care Med* 28: 1415–1422
- Swann DG (2000) The utility of pulmonary artery catheterization (Editorial). *Brit J Anaesth* 85:501–503
- Tabutt S (2001) Heart failure in pediatric septic shock: Utilizing inotropic support. *crit Care Med* 29/10 (Suppl):S231–S236
- Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:639–660
- Temmesfeld Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, et al (1998) Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: Partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1586–1592
- The SAFE Study Investigators (2004) A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 350:2247–2254. Siehe auch dazu: Editorial: Cook D (2004) Is Albumin Safe? *350;2294–2296*. Leserbriefe: Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. 351;1905–1908
- Tibby SM, Murdoch IA (2002) Measurement of cardiac output and tissue perfusion. *Current Opinion in Pediatrics* 14:303–309
- Tighe D, Moss R, Heywood G, et al (1995) Goal-directed therapy with dopexamine, dobutamine, and volume expansion: effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med* 23:1997–2007
- Tobias JD (2002) Arginine Vasopressin for Refractory Distributive Shock in Two Adolescents. *J Intensive Care Med* 17:48–52
- Tracey KJ (2002) The inflammatory reflex. *Nature* 420:853–859
- Tsuneyoshi I, Kanmura Y, Yoshimura N (1996) Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients. *Crit Care Med* 24:1083–1086
- Uusaro A, Ruokonen E, Takala J (1995a) Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Res* 30:106–112
- Uusaro A, Ruokonen E, Takala J (1995b): Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 74:149–154
- ♥ Vallet B (1998) Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 24:3–11
- Vallet B, Tavernier B, Lund N (2000) Assessment of tissue oxygenation in the critically-ill. *Eur J Anaesthesiol* 17:221–229
- Van de Louw A, Cracco C, Cerf C, Harf A, Duvaldestin P, Lemaire F, Bochar L (2001) Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 27:1606–1613
- Van den Berghe G, de Zegher F (1996) Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 24:1580–1590
- Varriale P, Ramaprasad S (1995) Septic Cardiomyopathy as a Cause of Long QT Syndrome. *J Electrocardiography* 28: 327–329
- Venkatesh B, Morgan TJ (2001) Monitoring Tissue Gas Tensions in Critical Illness. In: Vincent J-L (ed) 2001 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 251–265
- Vincent J-L (1998) Cardiovascular alterations in septic shock. *J Antimicrobial Chemotherapy* 41(Suppl A)9–15
- Vincent J-L (Statement of the International Sepsis Forum) (2001) Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 27:580–592
- Vincent J-L, Van der Linden P, Domb M, et al (1987) Dopamine compared with dobutamine in experimental septic shock: relevance to fluid administration. *Anesth Analg* 66:565–571
- Voga G, Krivec B (2000) Echocardiography in the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care* 6:207–213
- Von Spiegel T, Hering R (1999) Cardiopulmonales Monitoring: Stellenwert der Lungenwasserbestimmung. *J Anästhesie* 1. Quartal:146–148
- Von Spiegel T, Wietasch G, Bursch J, et al (1996) HZV-Bestimmung mittels transpulmonaer Thermodilution. Eine Alternative zum Pulmonalkatheter? *Anästhesist* 45:1045–1050
- Walley K, McDonald TE, Wang Y, Dai S, Russell JA (2003) Albumin resuscitation increases cardiomyocyte contractility and decreases nitric oxide synthase II expression in rat endotoxemia. *Crit Care Med* 31:187–194
- Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W (1996) Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153:991–996

- Watson D, Grover R, Anzueto A, et al, on behalf of the Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group (2004) Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 32;13-20
- Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, Stuttmann R, Speichermann N, Verner L, Werdan K (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
- Wilkes MM, Navickis RJ (2001) Patient survival after human albumin administration. *Ann Intern Med* 135:149-164
- Woo P, Carpenter MA, Trunkey D (1979) Ionized calcium: the effect of septic shock in the human. *J Surg Res* 26:605–610
- Wu AHB (2001) Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 27:99–961
- Young JD (2001) Right heart catheterization in intensive care. *Brit J Anaesth* 86:327–329
- Zaloga GP, Sager A, Black KW, Prielipp R (1992) Low dose calcium administration increases mortality during septic peritonitis in rats. *Circ Shock* 37:226-229
- Zhou M, Ba ZF, Chaudry IH, Wang P (2002) Adrenomedullin binding protein-1 modulates vascular responsiveness to adrenomedullin in late sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R553–R560
- Zink W, Graf BM (2001) Der Pulmonalarterienkatheter. *Anaesthesist* 50:623–645
- Zwissler B, Kemming G, Habler O, Kleen M, Merkel M, Haller M, Briegel J, Welte M, Peter K (1996) Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1671–1677