

Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen

Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI – Teil V*

Septischer Schock

Definition

Der septische Schock [1] ist eine Sepsis-induzierte Verteilungsstörung des zirkulierenden Blutvolumens im Sinne des distributiven Schocks. Er entsteht infolge einer Invasion pathogener Mikroorganismen oder deren toxischer Produkte und geht trotz adäquater Volumensubstitution mit einem SAP < 90 mm Hg oder einem Blutdruckabfall > 40 mm Hg vom Ausgangswert sowie den klinischen Zeichen einer eingeschränkten Organfunktion einher. Ein septischer Schock liegt auch bei den Patienten vor, die infolge einer Therapie mit inotropen oder vasoaktiven Substanzen nicht hypoton sind, aber Zeichen der Hypoperfusion aufweisen.

Führende klinische Symptome und Befunde

Eine Vielzahl infektiöser (Erreger) und nicht-infektiöser Noxen (z. B. Trauma) kann zu einer Entzündungsreaktion des Gesamtorganismus führen, die insbesondere in der Frühphase als typisches klinisches Syndrom erkennbar ist und nach internationaler Übereinkunft als „SIRS“ (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) bezeichnet wird. Die systemische inflammatorische Reaktion ist durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden vier Kriterien charakterisiert [7, 42]:

- Temperatur > 38,0 °C oder < 36,0 °C,
- HR > 90/min,
- Tachypnoe (Atemfrequenz > 20/min) oder Hypokapnie (paCO₂ < 32 mm Hg),
- Leukozyten > 12.000/μl oder < 4.000/μl oder > 10 % unreife Formen.

* Rechte vorbehalten.

Weitere, an der Erarbeitung der Empfehlungen beteiligte Mitglieder der IAG Schock: Bauer M, Jena; Gänsslen A, Hannover; Gärtner R, München; Höflich C, Berlin; Köppen JA, Hamburg; Raum MR, Köln; Schareck W, Rostock; Wiersbitzky M, Greifswald; Unterberg A, Heidelberg; Yekebaş E, Hamburg.

Die Arbeitsgruppe wurde gefördert durch die Firmen B. Braun Melsungen AG, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Medtronic Deutschland GmbH und Porsche AG.

H.A. Adams (Federführender Autor), Hannover; G. Baumann, Berlin; I. Cascorbi, Greifswald; C. Ebner, Düsseldorf; M. Emmel, Köln; S. Geiger, Riesa; U. Janssens, Eschweiler; U. Klima, Hannover; H.J. Klippe, Großhansdorf; W.T. Knoefel, Düsseldorf; G. Marx, Jena; U. Müller-Werdan, Halle/Saale; H.C.Pape, Hannover; J. Piek, Rostock; H. Prange, Göttingen; D. Roesner, Dresden; B. Roth, Köln; T. Schürholz, Jena; T. Standl, Solingen; W. Teske, Bochum; P.M. Vogt, Hannover; G.S. Werner, Jena; J. Windolf, Hamburg; R. Zander, Mainz; H.R. Zerkowski, Basel (Schweiz) und die IAG Schock.

Zur Verbesserung der Trennschärfe muss die klinische Gesamtkonstellation (z. B. Ursache, Dauer, Komorbidität) beachtet werden. Unauffällige Infektionsparameter (Körpertemperatur, Leukozytenzahl, negative Blutkultur) schließen eine Sepsis nicht aus.

Besteht neben dieser Konstellation eine nachgewiesene Infektion oder liegt ein entsprechender Verdacht vor, wird die Diagnose „Sepsis“ gestellt. Eine „schwere Sepsis“ liegt vor, wenn Zeichen der Hypoperfusion mit Einschränkung von Organfunktionen hinzutreten. Ist die zugrundeliegende Verteilungsstörung des Kreislaufs so schwer, dass trotz forcierter Volumensubstitution (unter erweitertem hämodynamischem Monitoring) keine Stabilisierung des arteriellen Drucks erreicht wird, sind die Kriterien des „septischen Schocks“ erfüllt.

Sepsis und ihre Folgen sind ein *kontinuierlicher Prozess*, in dem Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock ineinander übergehende klinische Stadien mit zunehmender Letalität darstellen [67].

Als *allgemeine Befunde* weisen die Patienten Störungen der Vigilanz, Fieber (selten Hypothermie) und Schüttelfrost auf. Die Haut ist heiß und gerötet, seltener kühl und blass.

Die *Kreislaufreaktionen* sind durch Tachykardie und initiale Blutdruckschwankungen gekennzeichnet. Im Verlauf fallen die SVR und der arterielle Druck ab. Die für andere Schockformen typische Zentralisation tritt erst im Stadium der Dekompensation auf. Zu diesen Befunden treten die Zeichen der Herzinsuffizienz - im Sinne der septischen Kardiomyopathie - und Myokardischämie in unterschiedlichem Ausmaß hinzu.

Neben der im Vordergrund stehenden Kreislaufinsuffizienz kann die Funktion weiterer Organsysteme gestört sein, was als *Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS)* bezeichnet wird [nach 42]:

- Septische Enzephalopathie mit Verwirrtheits-Syndrom und/oder progredienter Abnahme der Vigilanz bis zum Koma,
- Störung des pulmonalen Gasaustauschs mit Dyspnoe und arterieller Hypoxie (paO₂ < 60 mm Hg unter Atmung von Raumluft oder paO₂/FiO₂ < 300 mm Hg unter Sauerstoff-Zufuhr),
- Oligurie (Urinausscheidung < 0,5 ml/kg KG für 2 h trotz adäquater Volumensubstitution) und/oder ein Anstieg des Serum-Kreatinins über das Zweifache des Normalwerts,
- Ileus,
- Störung der Leberfunktion mit Anstieg des Bilirubins auf > 70 mmol/l,

- Koagulopathie mit INR > 1,5 (etwa entsprechend einem Quick-Wert < 50 %) oder aPTT > 60 s,
- relative oder absolute Thrombozytopenie (Thrombozytenabfall > 30 % in 24 h oder Thrombozytenzahl < 100.000/ μ l).

Eine Organdysfunktion kann nur als solche gewertet werden, wenn sie nicht durch andere Ursachen (z. B. Blutung, Medikamentenwirkung) erklärbar ist. Die mangelhafte Oxygenierung einzelner Organe führt insgesamt zu metabolischer Azidose und Laktat-Anstieg.

Pathogenese

Der septische Schock kann durch eine Infektion mit gramnegativen Bakterien (z. B. Enterobacteriaceae, Nonfermenter, Meningokokken) und grampositiven Bakterien (z. B. Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken) bzw. deren Bestandteile und Toxine (Endo-/Exotoxine) ausgelöst werden. Auch Infektionen mit Anaerobiern, Pilzen, Viren oder Parasiten können die Ursache sein.

Pathophysiologie

Im Verlauf der Sepsis führt die Stimulation von Immunsystem und Endokrinium zur Aktivierung und Freisetzung zahlreicher humoraler und zellulärer Mediatoren. Die beteiligten Systeme und Prozesse können sowohl kaskadenartig verlaufen als auch netzartig verknüpft sein. Die initial häufig überschießende Immunantwort kann im Verlauf in eine Immunparalyse übergehen.

Bei schwerer Sepsis beeinträchtigt die mit der Entzündungsantwort einhergehende Dysregulation die Vasoregulation und Endothelfunktion mit konsekutiver Distributionsstörung in der Makro- und Mikrozirkulation. Trotz des - zumindest initial - regelmäßig erhöhten Sauerstoff-Angebots kommt es infolge verminderter Utilisation mit reduziertem Sauerstoff-Verbrauch zur Hypoxie einzelner Organe oder Organbezirke. Im Bereich der Mikrozirkulation treten rheologische Störungen sowie eine gesteigerte transkapilläre Flüssigkeitssequestration mit interstitiellem Ödem und Abnahme des intravasalen Volumens auf. Trotz Volumensubstitution und meist deutlich gesteigertem HZV kann damit der durch Vasodilatation, Maldistribution und gestörte Sauerstoff-Utilisation beeinträchtigte Zellstoffwechsel nicht gesichert werden. Weitere Faktoren wie eine verminderte myokardiale Kontraktilität und eine beeinträchtigte hypoxische pulmonale Vasokonstriktion aggravieren die Hypoxie. Organminderperfusion, Zellhypoxie und intrazelluläre Energieverarmung sind die gemeinsame pathogenetische Endstrecke der Organdysfunktion und damit die Hauptfaktoren für die Entwicklung des Multiorganversagens.

Diagnostik

Allgemeines

Ein besonderes diagnostisches Problem der Sepsis ist das Fehlen eindeutiger laborchemischer und klinischer Parameter.

Diese diagnostische Unschärfe erschwert die frühzeitige Diagnose und damit den schnellen Einsatz spezifischer therapeutischer und supportiver Maßnahmen. Der Zeitfaktor ist jedoch eine wesentliche Determinante der Entstehung des septischen Schocks und der damit verbundenen Letalität [43].

Die Behandlung von Patienten mit septischem Schock erfolgt obligat auf einer Intensivstation mit entsprechender Ausstattung zur non-invasiven und invasiven Diagnostik und Überwachung.

Basisdiagnostik

Anamnese und allgemeine klinische Diagnostik

Zur unverzichtbaren Anamnese und körperlichen Untersuchung zählen:

- Erhebung der *Vorgeschichte* (Erkrankungen, Operationen und Interventionen) und der *jetzigen Anamnese* (Art, Beginn und Dauer der Symptome, aktuelle Medikation),
- Beurteilung von *AZ* und *Bewusstsein* (septische Enzephalopathie) sowie Prüfung auf Meningismus,
- Beurteilung klinischer Zeichen der *Hypoperfusion* mit Bewertung von Hautperfusion und -kolorit (warm bis heiß und gut perfundiert bzw. kühl bis kalt-schweißig, blass oder zyanotisch und ggf. marmoriert),
- palpatorische Abschätzung von *Pulsqualität und Herzrhythmus*,
- vollständige körperliche *Inspektion* und ggf. Palpation auf Sepsisherde einschließlich Inspektion der Mundhöhle (Eiterstraße bei Sinusitis, ggf. Klopfschmerz über den Nebenhöhlen) und Operationsnarben,
- Auskultation und Perkussion der *Lunge* (Krepitation, Rasselgeräusche),
- Auskultation des *Herzens*,
- Palpation und Auskultation des *Abdomens* (Resistenzen, Darmgeräusche).

Apparative Diagnostik

Neben der initialen nicht-invasiven, möglichst oszillometrischen Blutdruckmessung sind folgende allgemeine apparative Untersuchungen bzw. Maßnahmen erforderlich:

- Kontinuierliche *EKG-Ableitung* zur Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus.
- Bestimmung der psaO_2 mittels *Pulsoxymetrie* zur Abschätzung des arteriellen Sauerstoff-Angebots an die Gewebe. Weiter wird durch Erfassung der Pulskurve die mechanische Herzaktion ausgezählt, und das periphere Plethysmogramm kann zur qualitativen Bewertung von MAP und Volumenstatus dienen.
- Anlage eines *großlumigen ZVK* zur optimalen Volumen-

zufuhr, Messung des CVP und Vornahme einer zentralvenösen BGA.

- *Invasive arterielle Druckmessung* zur Erfassung des Blutdrucks von Schlag zu Schlag und repetitiven Vornahme einer arteriellen BGA. Atmungsabhängige Schwankungen der Druckkurve weisen auf einen Volumenmangel hin.
- *Rö-Übersichtsaufnahme der Thoraxorgane* (a.-p.) insbesondere zur Beurteilung der Lunge (pneumonische Verschattungen, Atelektasen, Pleuraergüsse, Lungenödem), der Herzgröße und -form sowie des übrigen Mediastinums.
- Anlage eines *Blasenverweilkatheters* zur exakten Bestimmung der stündlichen Urinproduktion (kritischer unterer Grenzwert 0,5 ml/kg KG).
- Bestimmung der *Körperkerntemperatur* zum Ausschluss oder Nachweis einer Hypo- oder Hyperthermie. Bei Patienten mit septischen Schock und erhöhtem ICP ist zu beachten, dass Fieber durch erhöhten Metabolismus das zerebrale Blutvolumen und damit letztlich den ICP steigert.

Allgemeine Laborparameter

Grundsätzlich werden folgende allgemeine Laborparameter bestimmt:

- Hb,
- Differentialblutbild,
- Na, K, Ca und Mg,
- Kreatinin und Harnstoff,
- ALT (GPT), AST (GOT), γ -GT und Serum-Cholinesterase
- Albumin bzw. Gesamteiweiß,
- Lipase,
- PTT, Prothombin-Zeit als INR oder Quick-Wert, Fibrinogen, D-Dimere und Thrombozyten-Zahl.

Erweiterte Diagnostik

Blutgasanalysen

Zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustauschs und des Säure-Basen-Haushalts sind in definierten Abständen wiederholte *arterielle BGA* erforderlich.

Eine Azidose vermindert die Ansprechbarkeit der Adrenozeptoren auf endogene und exogene Katecholamine, führt zur arteriellen Vasodilatation mit Abnahme der SVR und wirkt gleichzeitig negativ-inotrop [13, 55].

Im protrahierten septischen Schock ermöglicht die Bestimmung der $s\bar{V}O_2$ - punktuell mittels pulmonalarteriell entnommener BGA oder fiberoptisch-semikontinuierlich - die orientierende Bewertung der Sauerstoff-Utilisation in der Endstrombahn und die Beurteilung des Therapieerfolgs. Der Normalwert von 70 - 75 % wird bei hyperdynamen septischen Patienten infolge Shuntbildung oft überschritten; trotzdem kann eine Gewebeshypoxie vorliegen. Ein Abfall der $s\bar{V}O_2$ unter 65 % belegt ein kritisch vermindertes Sauerstoff-Angebot.

Die Messung der zentralvenösen sO_2 ist - trotz fehlender Durchmischung des Blutes der oberen und unteren Hohlvene - ein wertvolles Ersatzverfahren. So konnte gezeigt werden, dass die semikontinuierliche Bestimmung dieses Parameters mit den entsprechenden Konsequenzen (u. a. zentralvenöse $sO_2 \geq 70\%$) signifikant zur Verminderung der Letalität septischer Patienten beiträgt [70].

Laktat-Konzentration

Die Bestimmung der *Laktat-Konzentration im Plasma* dient dem Nachweis einer prolongierten schweren Gewebeshypoxie, die durch inadäquate Perfusion, schwere Hypoxämie, erhöhten Sauerstoff-Verbrauch oder eine Kombination dieser Faktoren hervorgerufen wird [39]. Nicht hypoxiebedingte Erhöhungen der Laktat-Konzentration (z. B. bei Lebererkrankungen oder Einnahme von Metformin) sind auszuschließen.

Bildgebende Verfahren

Bei allen diagnostischen Fragen, die nicht durch eine Rö-Übersichtsaufnahme der Thoraxorgane oder sonographisch zu klären sind, ist die *CT-Untersuchung* Methode der Wahl. Bei Verdacht auf Endokarditis oder sonstige kardiale Begleiterkrankungen ist eine ggf. wiederholte *Echokardiographie* erforderlich, um den Zustand der Herzklappen (Vegetationen), Hinweise auf subvalvuläre oder intramyokardiale Abszesse sowie die linksventrikuläre Funktion zu erfassen. Darüber hinaus kann eine semiquantitative Bewertung des Volumenstatus erfolgen.

Biochemische und sonstige Sepsisparameter

Bestimmte Parameter der inflammatorischen Antwort können eine frühe Diagnose der Sepsis erleichtern, wobei eine abschließende Wertung ihrer diagnostischen Bedeutung derzeit nicht möglich ist.

- Von wenigen Ausnahmen abgesehen ist die Konzentration von *Procalcitonin* bei einer Infektion mit generalisierter Aktivierung des inflammatorischen Systems erhöht. Die Induktionslatenz nach bakteriellem Stimulus beträgt etwa 2 h, die HWZ etwa 24 h. Die Bestimmung von Procalcitonin - zusätzlich zu den üblichen klinischen und laborchemischen Parametern - erhöht die Spezifität der Sepsisdiagnose [29]. Darüber hinaus korreliert die Konzentration im Verlauf mit dem Erfolg therapeutischer Interventionen zur Herdsanierung.
- Das *CRP* weist nur eine geringe Spezifität für eine schwere Sepsis oder den septischen Schock auf und korreliert nicht mit dem Schweregrad des septischen Schocks. Darüber hinaus ist ein Anstieg des CRP erst mit einer Latenz von etwa 24 h zu erwarten.
- *Leukozyten* weisen eine relativ große Sensitivität auf, die Spezifität ist dagegen ausgesprochen gering.
- Proinflammatorische Zytokine wie *TNF- α* , *IL-1* oder *IL-6* zeichnen sich durch große Sensitivität und rasche Induktion aus. Ihre geringe HWZ, eingeschränkte Biostabilität und große Variabilität begrenzen ihren Wert auf

wissenschaftliche Fragestellungen und erlauben derzeit keine Verwendung in der klinischen Routine.

Infektionsdiagnostik

Eine mikrobiologische Untersuchung und Überwachung zur Identifizierung von Infektionsquelle und Erregern sowie deren Resistenztestung ist unverzichtbar.

Art und Umfang der Untersuchungen sind individuell unter Beachtung der klinischen Symptomatik sowie des Immunstatus des Patienten (z. B. Vorerkrankungen, immunsuppressive Therapie) zu bestimmen und orientieren sich an den vermuteten Infektionen und Erregern. Zum obligatorischen Untersuchungsmaterial zählen:

- Abstriche und Punktate,
- infektverdächtiges Fremdmaterial, z. B. Katheterspitzen,
- aerobe und anaerobe Blutkulturen,
- Tracheal- und Bronchialsekret,
- Urin.

Bei Verdacht auf Meningitis oder Enzephalitis ist eine Liquordiagnostik und bei Diarrhoe eine Stuhluntersuchung indiziert. Weiter sind sekundäre nosokomiale Infektionsquellen (wie Cholezystitis und Sinusitis) zu berücksichtigen. Da die mikrobiologische Diagnostik entscheidend von der Qualität des Untersuchungsmaterial abhängt, ist auf adäquate Gewinnung und Sicherung zu achten [66].

HZV-Bestimmung und assoziierte Messwerte

Klinische Zeichen wie Blutdruck, Urinproduktion, Halsvenenfüllung, Hautperfusion und Hautturgor erlauben keine zuverlässige Einschätzung der Hämodynamik.

Zur Diagnostik und Therapie von Patienten im septischen Schock ist die Kenntnis des HZV zwingend erforderlich [68]. Das HZV wird neben der HR wesentlich durch Vorlast, Nachlast und Inotropie bestimmt. Nach dem Frank-Starling-Prinzip ist die Inotropie von der enddiastolischen Muskelfaserlänge abhängig; diese wiederum ist proportional dem enddiastolischen Volumen, das damit als Vorlast eine wichtige Determinante des HZV ist.

Zur Bestimmung des HZV stehen die manuelle oder semikontinuierlich-automatische *Thermodilution* mittels PAK sowie die *arterielle Pulskonturanalyse* mittels PiCCO-System zur Verfügung [78], die im septischen Schock ebenfalls ausreichend validiert ist [73]. Gemeinsamer Vorteil der arteriellen Pulskonturanalyse und der semikontinuierlich-automatischen Thermodilution mittels PAK ist die kontinuierliche Überwachung des HZV mit unmittelbarer Bewertung von therapeutischen Maßnahmen [65], etwa bei einer Änderung der Katecholamin-Zufuhr. Der PAK mit semikontinuierlich-automatischer HZV-Bestimmung ermöglicht darüber hinaus die semikontinuierliche Überwachung der $s\bar{v}O_2$ sowie die Messung der PVR, während das PiCCO-System eine Abschätzung des EVLW und damit u. a. einen Rückschluss auf die Kapillarpermeabilität erlaubt [74].

Wie bei allen Schockformen setzt die adäquate Steuerung

der Volumentherapie die Kenntnis der kardialen Vorlast voraus. Beim Einsatz des PAK wird dazu der PAOP benutzt; entsprechende Parameter des PiCCO-Systems sind das mit transpulmonaler Thermodilution bestimmte GEDV und das ITBV. Das ITBV ist den kardialen Füllungsdrücken wegen einer veränderten myokardialen Compliance und den intrathorakalen Druckänderungen unter Überdruckbeatmung zur Abschätzung der Vorlast u. a. bei septischen Patienten überlegen [9, 71]. Ebenso kann die mittels Pulskonturanalyse bestimmte SVV als Maß der vaskulären Füllung - und kontinuierlichem dynamischen Parameter der kardialen Vorlast - den kardialen Füllungsdrücken überlegen sein [51].

Regionale Perfusion

Die Messung der *intestinalen CO_2 -Produktion* mittels kontinuierlicher intramukosaler pCO_2 -Messung soll zur Beurteilung der regionalen Perfusion des Magen-Darm-Trakts dienen [27]. Der Zusammenhang zwischen intramukosaler pCO_2 -Messung und gastrointestinaler Gewebepfusion ist klinisch jedoch nicht gesichert [12], so dass die Methode derzeit nicht empfohlen werden kann.

Der Farbstoff Indocyanin wird ausschließlich hepatisch eliminiert. Die *Indocyaningrün (ICG)-Clearance* ist daher ein geeigneter Parameter zur Bewertung der Leberfunktion und -durchblutung und hat darüber hinaus prognostische Bedeutung [34, 72].

Therapie

Allgemeines

Die Therapie der Sepsis wird in unterteilt in die kausale Therapie, die intensivmedizinisch-supportive Therapie und adjuvante therapeutische Ansätze.

Grundpfeiler der kausalen Sepsistherapie sind die chirurgische Herdsanierung sowie die gezielte antimikrobielle Therapie, wobei in der Initialphase meist nur eine kalkulierte antimikrobielle Therapie möglich ist.

Neben dem Verlauf der Grunderkrankung wird die Prognose des septischen Schocks wesentlich von seiner Dauer, dem Beginn einer effizienten Therapie sowie der intensivmedizinischen Qualifikation der Behandelnden beeinflusst [38, 43, 69]. Die nachstehenden Ausführungen konzentrieren sich auf intensivmedizinisch-supportive Aspekte, die trotz ihres reaktiv-symptomatischen Ansatzes im Zentrum der Therapie des septischen Schocks stehen [15].

Kreislauftherapie

Zielsetzung und Grundlagen

Primäres Ziel der Kreislauftherapie des septischen Schocks ist die Wiederherstellung der Gewebepfusion und -oxygenierung, um die Organfunktionen zu stabilisieren und einem Organversagen entgegenzuwirken. Die Wiederherstellung einer ausreichenden Gewebepfusion hängt nicht von einem definierten arteriellen Druck ab und muss durch weitere diagnostische Kriterien wie die $s\bar{v}O_2$ oder die Laktatkonzentration im Plasma belegt werden.

Durch frühzeitigen und forcierten Volumenersatz ist zunächst ein ausreichendes zirkulierendes Blutvolumen herzustellen, um einen suffizienten venösen Rückstrom zum Herzen mit adäquatem HZV zu ermöglichen. Vasokonstriktische und positiv-inotrope Substanzen werden erst dann eingesetzt, wenn trotz optimierter Vorlast ein unzureichender MAP (unterer Grenzwert etwa 65 mm Hg) persistiert [81], wobei die klinische Gesamtsituation (Vorerkrankungen usw.) zu beachten ist.

Die Empfehlungen zur Anwendung von Katecholaminen basieren hauptsächlich auf tierexperimentellen Daten sowie Studien an nicht-septischen Patienten, während klinische Untersuchungen bei septischen Patienten die Ausnahme bilden.

Volumenersatz

Patienten im septischen Schock sind durch absoluten Flüssigkeitsverlust infolge erhöhter Gefäßpermeabilität und relativen Flüssigkeitsverlust infolge peripherer Vasodilatation und Volumenverschiebung in den dritten Raum (z. B. Ileus) gekennzeichnet. Insgesamt resultiert daraus ein ausgeprägter intravasaler Volumenmangel, der in der Akutphase einen Volumenersatz von mehreren Litern erfordern kann. Die Unterschätzung des Volumenbedarfs ist wahrscheinlich der häufigste Fehler in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock und hat unmittelbaren Einfluss auf die Prognose [70]. Die Volumenzufuhr soll so lange erfolgen, wie sich das HZV damit steigern lässt; dazu können Volumina von 10 - 20 l/24 h erforderlich sein.

Die Art des Volumenersatzes ist umstritten [50]. Die allgemein überlegene Volumenwirksamkeit kolloidaler Lösungen kann bei Patienten im septischen Schock infolge des Kapillarlecks mit Nachteilen verbunden sein, weil in das Interstitium übergetretene Makromoleküle dort Flüssigkeit binden und das interstitielle Ödem verstärken können. Diese Gefahr besteht bei kristalloiden Lösungen nicht; allerdings ist hier a priori von einer gleichmäßigen Verteilung auf Intravasalraum und Interstitium auszugehen, wenn auch ohne zusätzlichen onkotischen Effekt im Interstitium. In drei Metaanalysen zum Einfluss kristalloider und kolloidaler Lösungen auf die Letalität kritisch kranker Patienten war kein klarer Unterschied nachweisbar [5, 11, 75], während eine Metaanalyse [85] einen geringen Vorteil kristalloider Lösungen erbrachte.

Für den Volumenersatz beim septischen Schock mit Kapillarleck wird der Einsatz von VEL empfohlen. Bei vital bedrohlicher Hypotonie ist initial auch die rasche Zufuhr von kolloidalen Volumenersatzmitteln [14] wie GEL oder HES oder von hyperosmolar bzw. hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen indiziert.

GEL kann gegenüber HES in dieser Situation wegen der besseren Eliminierbarkeit des Moleküls sowie der geringeren Nieren- und Gerinnungseffekte vorteilhaft sein [22, 77]. Ansonsten kommen nach dem Abklingen der inflammatorischen Reaktion und des Kapillarlecks kolloidale Volumenersatzmittel wie 10 % HES 200/0,5 (hyperonkotisch) oder 6 %

HES 130/0,4 (weitgehend isoonkotisch) zum Einsatz, um die Elimination des interstitiellen Ödems zu beschleunigen.

Die Zufuhr von Humanalbumin (HA) hat keinen Einfluss auf die Kapillarpermeabilität [45] und ist vor allem aus Kostengründen zum Volumenersatz nicht indiziert. Ob HA die Letalität von Intensivpatienten erhöht, ist umstritten [2, 88].

Blutkomponenten

Ein optimaler Hb-Wert bei Patienten im septischen Schock ist nicht bekannt und insbesondere vom Alter und den Vorerkrankungen sowie der aktuellen klinischen Situation abhängig, wobei bestmögliche Normovolämie durch Zufuhr kristalloider bzw. kolloidaler Lösungen vorausgesetzt wird. Bei alten Patienten ist eine geringere Anämietoleranz des Myokards und des ZNS anzunehmen; analog zu wertende Erkrankungen aller Altersstufen sind stenosierende Prozesse der koronaren und zerebralen Gefäße und eine COPD. Bei der Beurteilung der klinischen Situation sind okkulte bzw. unversorgte Blutungsquellen sowie erwartbare Blutverluste durch operative Maßnahmen usw. zu beachten.

In Anlehnung an weitgehend akzeptierte internationale Vorgaben [80] soll bei Patienten mit schwerer Sepsis eine Hb-Konzentration von 7 - 8 g/dl nicht unterschritten werden. Bei Patienten im septischen Schock wird ein unterer Grenzwert von 9 - 10 g/dl empfohlen, dies insbesondere bei einer $s\bar{v}O_2 < 70\%$ und manifester Laktazidose.

Vasopressorische und positiv-inotrope Therapie

Noradrenalin

Persistiert trotz adäquater Volumentherapie ein MAP < 65 mm Hg, wird zunächst Noradrenalin als Vasopressor eingesetzt.

Initial werden 0,1 - 0,2 µg/kg KG/min verabreicht, die unter invasiver Kreislaufüberwachung angepasst werden. Die Substanz hat vorwiegend α -adrenerge Effekte und verbessert durch Sicherung eines ausreichenden Perfusionsdrucks die Diurese und Kreatinin-Clearance [16, 17, 30, 49].

Dobutamin

Persistiert der Schock trotz adäquater Volumen- und Vasopressorengabe, wird der zusätzliche Einsatz positiv-inotroper Substanzen erforderlich. Dabei ist Dobutamin das Katecholamin der ersten Wahl zur Verbesserung der kardialen Pumpfunktion.

Dobutamin ist ein weitgehend selektiver β_1 -Adrenozeptor-Agonist, der in höherer Dosis ab etwa 7,5 µg/kg KG/min auch α_1 - und β_2 -Adrenozeptoren stimuliert. Bei Dosen von 2,5 - 15 µg/kg KG/min steigt vor allem die myokardiale Kontraktilität, während HR und SVR weitgehend unbeeinflusst bleiben. Folge ist eine Zunahme des HZV, der Koronarperfusion sowie des hepatischen und intestinalen Blutflusses [26, 32, 41] und der glomerulären Filtrationsrate [20]. Dosen über 15 µg/kg KG/min sind wegen relevanter Zunahme von myokardialem Sauerstoff-Verbrauch, HR und SVR obsolet. Bei unzureichendem Volumenstatus kann Dobutamin eine Hypotonie und Tachykardie auslösen.

Adrenalin

Adrenalin ist als Ultima ratio bei anderweitig nicht zu steigernder Inotropie indiziert.

Die Substanz erregt dosisabhängig β_1 -, β_2 - und α -Adrenozeptoren. In niedriger Dosis von 0,03 - 0,1 $\mu\text{g/kg KG/min}$ mit vorwiegender β -Stimulation steigen die kardiale Kontraktilität und das HZV. Mittlere Dosen von 0,1 - 0,2 $\mu\text{g/kg KG/min}$ stimulieren sowohl α - als auch β -Adrenozeptoren und erhöhen damit gleichzeitig Nachlast und Kontraktilität. Bei Dosen über 0,2 $\mu\text{g/kg KG/min}$ dominiert die α -vermittelte Vasokonstriktion. Die zurückhaltende Bewertung von Adrenalin [57, 80] im septischen Schock ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass die Substanz in dieser Situation die Splanchnikusperfusion vermindern kann [40, 59].

Dopamin

Die Gabe von niedrig dosiertem Dopamin zur „Nierenprotektion“ ist nicht indiziert [57, 80].

Der Einsatz von Dopamin als Vasopressor vermindert im Vergleich mit Noradrenalin oder Dobutamin die Perfusion der intestinalen Mukosa [24, 46, 61]. Darüber hinaus induziert Dopamin bei septischen Patienten einen stärkeren HR-Anstieg, höhere kardiale Füllungsdrücke und einen größeren intrapulmonalen Shunt [28]. Wegen dieser insgesamt ungünstigen Effekte tritt der Einsatz von Dopamin zunehmend in den Hintergrund.

Dopexamin

Dopexamin kann im septischen Schock über die Stimulation von β_2 -Adrenozeptoren den Blutfluss im Splanchnikusgebiet erhöhen [10, 79]. Die Ergebnisse der wenigen Untersuchungen bei septischen Patienten [54, 58] sind jedoch widersprüchlich, so dass die Substanz derzeit nicht empfohlen wird.

Phosphodiesterase-Hemmer

PDE-III-Hemmer sind bei geringer Kontraktilität und hoher Nachlast sowie reduzierter Ansprechbarkeit auf Dobutamin zu erwägen.

Die PDE-III-Hemmer Amrinon und Milrinon wirken positiv-inotrop und vasodilatierend („Inodilator“). Sie haben eine lange HWZ (Amrinon > 15 h, Milrinon > 2 h) und sind damit relativ schlecht steuerbar. In einer klinischen Studie konnte bei Patienten im septischen Schock eine Verbesserung der Splanchnikus-Perfusion durch Enoximon im Vergleich zu Dobutamin gezeigt werden [33].

Methylenblau

In der hyperdynamen Phase des septischen Schocks mit noradrenalinrefraktärer Verminderung der SVR und erhöhtem oder zumindest normalem CI ist der probatorische Einsatz von Methylenblau gerechtfertigt.

Methylenblau [18, 21, 35, 76] reduziert - neben anderen Effekten - die Wirkung von NO über eine Blockade der endothelialen NO-Synthase [35, 53]. Unter der Voraussetzung eines erhöhten oder zumindest normalen CI steigert

die Substanz die SVR und den MAP bei gleichzeitiger Einsparung von Vasopressoren [21].

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Dosierung liegen derzeit nicht vor. In Abstimmung mit dem Autor [21] wird eine initiale Kurzinfusion mit 1 mg/kg KG vorgeschlagen, an die sich die kontinuierliche Zufuhr von zunächst 0,25 mg/kg KG/h anschließt. Falls erforderlich, wird die Zufuhr in Schritten von 0,25 mg/kg KG/h bis auf 1 mg/kg KG/h gesteigert. Bei Erfolglosigkeit (keine Noradrenalin-Einsparung, kein Anstieg von MAP oder SVR) wird die Zufuhr nach 4 - 6 h beendet; anderenfalls für 12 - 24 h fortgesetzt.

Bolusinjektionen von 3 mg/kg KG können zu einer deletären Erhöhung der PVR führen [18]; weitere gravierende Nebenwirkungen der Substanz sind bislang nicht bekannt [35].

Arginin-Vasopressin

Arginin-Vasopressin (AVP) ist die ultima ratio zur Erhöhung der SVR, wenn der Einsatz von Noradrenalin und Methylenblau erfolglos geblieben ist.

AVP hat eine HWZ von 10 - 15 min und steigert V_1 -Rezeptor-vermittelt die Vasokonstriktion [19]. Positive Erfahrungen liegen sowohl bei Patienten im septischen Schock [62, 64] als auch bei kardiochirurgischen Patienten mit Postkardiotomie-Syndrom vor [60]. Andererseits zeigten tierexperimentelle [84] und klinische Daten [36] gravierende negative Effekte auf die Mikrozirkulation vor allem des Magen-Darm-Trakts, so dass der Einsatz nur beim Versagen sonstiger Vasopressiva, möglichst kurzfristig und nur in Ergänzung zu Noradrenalin erfolgen soll. Die Zufuhr [nach 19] erfolgt z. B. mit einer Basisinfusion von 2 - 4 IE/h (0,025 - 0,05 IE/kg KG/h); zusätzlich wird Noradrenalin bis zum Erreichen eines suffizienten MAP appliziert. Nach hämodynamischer Stabilisierung wird die AVP-Dosis in kleinen Schritten (etwa 0,5 IE/h) reduziert.

Beatmung

Patienten im septischen Schock sollen frühzeitig - auch bei noch nicht manifester respiratorischer Insuffizienz - intubiert und kontrolliert beatmet werden.

Im septischen Schock wird ein bedeutender Anteil des Sauerstoff-Verbrauchs für die Atemarbeit benötigt; Analgosedierung und kontrollierte Beatmung vermindern diesen Bedarf bis zu 25 %.

Ernährung

Bei allen Patienten im septischen Schock ist der frühzeitige Aufbau der enteralen Ernährung - möglichst noch in den ersten 12 h - oder zumindest eine Benetzung des Magen-Darm-Trakts mit Flüssigkeit (Tee) anzustreben.

Im Vergleich zur parenteralen Ernährung soll durch die Erhaltung der Darmtätigkeit die Barrierefunktion der Mukosa geschützt und die Translokierung von Bakterien bzw. deren Toxinen verhindert werden, was zur Verminderung der Letalität beiträgt [47]. Ggf. ist der enterale Kostenaufbau durch Prokinetika zu unterstützen. Falls die enterale

Kalorienzufuhr nur eingeschränkt oder gar nicht erfolgen kann, muss die teilweise oder vollständige parenterale Ernährung erfolgen. Insbesondere bei parenteral ernährten Patienten ist eine medikamentöse Ulkusprophylaxe erforderlich [80], die z. B. mit Ranitidin oder Omeprazol erfolgen kann.

Bei enteraler wie parenteraler Ernährung ist strikte Normoglykämie anzustreben.

Die Aufrechterhaltung der Normoglykämie durch intensivierte Insulin-Therapie mit dem Ziel einer Glukose-Konzentration von 80 - 110 mg/dl (4,4 - 6,1 mmol/l) vermindert die Morbidität und Mortalität von Intensivpatienten insbesondere bei septischem Fokus und längerer Behandlung [82, 83]. Der Nutzen „immunmodulierender Nährlösungen“ mit Arginin, Glutamin oder Fischöl ist nicht gesichert.

Thromboseprophylaxe

Septische Patienten weisen ein hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen auf. Daher wird bei Patienten ohne entsprechende Kontraindikationen eine Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem unfractionierten oder fraktionierten Heparin empfohlen [80].

Adjuvante Therapie

Allgemeines

Die adjuvanten Therapien zielen auf die Wiederherstellung der Homöostase im Bereich der neuroendokrinen Immunmodulation, des Gerinnungs- und Komplementsystems, der Endothelfunktion sowie auf die Neutralisierung von Toxinen und Mediatoren. Da deren außerordentlich komplexes Wechselspiel derzeit nur unvollkommen verstanden wird, tragen die entsprechenden Therapieansätze noch überwiegend experimentellen Charakter.

Glukokortikoide

Bei Patienten im septischen Schock wird die tägliche Zufuhr von 200 - 300 mg Hydrokortison empfohlen [57].

Damit soll einer Erschöpfung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse entgegengewirkt und gleichzeitig ein supportiver Effekt auf die Katecholamin-Wirkung genutzt werden. Auf diese Weise kann im septischen Schock der Blutdruck stabilisiert, die Dauer einer Vasopressoren-Therapie verkürzt [6] und die Letalität gesenkt werden [3]. Die Gabe hochdosierter Glukokortikoide bei Sepsis erhöht dagegen die Langzeit-Letalität [8, 81].

Aktiviertes Protein C (APC)

Der Einsatz von APC ist bei Patienten mit früh einsetzender, vital bedrohlicher Sepsis oder septischem Schock und einem APACHE-II-Score ≥ 25 (Tab. 1) unter Berücksichtigung der unten genannten Kriterien indiziert.

Protein C, das Proenzym einer Serin-Protease, ist in seiner aktivierten Form (APC) ein wichtiger Inhibitor der plasmatischen Gerinnung. APC reduziert die Thrombin-Bildung und fördert die Fibrinolyse, was mit einer erhöhten

Blutungsneigung einhergeht. Darüber hinaus werden antiinflammatorische Effekte postuliert. Bislang konnte in einer multizentrischen Studie [4] an 1.690 Patienten gezeigt werden, dass rekombinantes humanes APC (Drotregocin alfa, aktiviert) bei Patienten mit schwerer Sepsis die allgemeine Letalität in einem gemischten Patientengut vermindert. Der Effekt war bei einem Alter über 50 Jahren, einem APACHE-II-Score ≥ 25 und septischem Schock mit Mehrorganversagen besonders ausgeprägt [14].

Die Zulassung ist in den USA auf Patienten mit schwerer Sepsis, akuter Organdysfunktion und hohem Letalitätsrisiko begrenzt, in Deutschland auf erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis mit multiplem Organversagen zusätzlich zur Standardtherapie [44, 52]. Aus medizinischen (Blutungsrisiko) und ökonomischen (hohe Behandlungskosten) Gründen muss die Entscheidung zum Einsatz von Drotregocin alfa, aktiviert, im Einzelfall erfolgen [14, 86].

Zu den Voraussetzungen zählen die gesicherte Infektion oder der hochgradige Verdacht auf eine Infektion (mit chirurgischer Herdsanierung) sowie das Vorliegen von drei SIRS-Kriterien und von zwei oder mehr Sepsis-induzierten Organversagen. Diese Voraussetzungen dürfen nicht länger als 24 h vorliegen, und die Therapie muss innerhalb der folgenden 24 begonnen werden (gesamtes Zeitfenster 48 h nach Krankheitsbeginn). Ferner muss in Anbetracht der Gesamtumstände eine Maximaltherapie indiziert sein.

Wichtige Kontraindikationen sind aktive innere Blutungen (einschließlich des ZNS), der Einsatz sonstiger gerinnungsaktiver Medikamente (höherdosiertes Heparin und Thrombozyten-Aggregationshemmer), schwere chronische Lebererkrankungen, eine Thrombozytenzahl $< 30.000/\mu\text{l}$, Patienten mit allgemein erhöhtem Blutungsrisiko (z. B. Operation vor < 12 h oder gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen) sowie Schwangerschaft.

TNF- α -Antikörper

TNF- α nimmt eine zentrale Position in der Pathogenese der Sepsis ein, so dass eine Hemmung der Substanzeffekte pathophysiologisch sinnvoll erscheint. Die Hemmung von TNF- α mittels verschiedener Antikörper konnte in mehreren Studien die Letalität der Sepsis nicht vermindern, während eine Metaanalyse von neun Studien - ebenso wie neuere klinischen Untersuchungen mit dem rekombinanten TNF- α -Antikörper Afelimomab [23, 63] - eine Reduktion der Letalität ergab [48]. Insgesamt ist die Datenlage jedoch unzureichend, so dass eine entsprechende Therapie derzeit nicht empfohlen werden kann.

Antithrombin-III

In einer großangelegten multizentrischen Studie mit 2.300 Patienten konnte durch die Therapie mit AT III die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis im Vergleich zu Placebo nicht signifikant gesenkt werden; lediglich eine vorab nicht definierte Subgruppe ohne niedrig dosiertes Heparin wies

Tabelle 1: Schema zur Erfassung des APACHE-II-Scores (nach (37)).

Physiologic variable	high				normal	low			
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Temperature [°C]	<input type="checkbox"/> > 40.9	<input type="checkbox"/> 39.0 - 40.9		<input type="checkbox"/> 38.5 - 38.9	<input type="checkbox"/> 36.0 - 38.4	<input type="checkbox"/> 34.0 - 35.9	<input type="checkbox"/> 32.0 - 33.9	<input type="checkbox"/> 30.0 - 31.9	<input type="checkbox"/> < 30.0
MAP [mm Hg]	<input type="checkbox"/> > 159	<input type="checkbox"/> 130 - 159	<input type="checkbox"/> 110 - 129		<input type="checkbox"/> 70 - 109		<input type="checkbox"/> 50 - 69		<input type="checkbox"/> < 50
HR [1/min]	<input type="checkbox"/> > 179	<input type="checkbox"/> 140 - 179	<input type="checkbox"/> 110 - 139		<input type="checkbox"/> 70 - 109		<input type="checkbox"/> 55 - 69	<input type="checkbox"/> 40 - 54	<input type="checkbox"/> < 40
Respir. rate (vent./non-vent.) [1/min]	<input type="checkbox"/> > 49	<input type="checkbox"/> 35 - 49		<input type="checkbox"/> 25 - 34	<input type="checkbox"/> 12 - 24	<input type="checkbox"/> 10 - 11	<input type="checkbox"/> 6 - 9		<input type="checkbox"/> < 6
Oxygenation see a) or b)									
a) $\text{FiO}_2 \geq 50\%$ → AaDO ₂ [mm Hg]	<input type="checkbox"/> > 66.5	<input type="checkbox"/> 46.6 - 66.5	<input type="checkbox"/> 26.6 - 46.5	<input type="checkbox"/> 	<input type="checkbox"/> < 26.6				
b) $\text{FiO}_2 < 50\%$ → paO ₂ [mm Hg]					<input type="checkbox"/> > 70	<input type="checkbox"/> 61 - 70		<input type="checkbox"/> 55 - 60	<input type="checkbox"/> < 55
Arterial pH	<input type="checkbox"/> > 7.60	<input type="checkbox"/> 7.60 - 7.69		<input type="checkbox"/> 7.50 - 7.59	<input type="checkbox"/> 7.33 - 7.49		<input type="checkbox"/> 7.25 - 7.32	<input type="checkbox"/> 7.15 - 7.24	<input type="checkbox"/> < 7.15
Serum sodium [mmol/l]	<input type="checkbox"/> > 179	<input type="checkbox"/> 160 - 179	<input type="checkbox"/> 155 - 159	<input type="checkbox"/> 150 - 154	<input type="checkbox"/> 130 - 149		<input type="checkbox"/> 120 - 129	<input type="checkbox"/> 111 - 119	<input type="checkbox"/> < 111
Serum potassium [mmol/l]	<input type="checkbox"/> > 6.9	<input type="checkbox"/> 6.0 - 6.9		<input type="checkbox"/> 5.5 - 5.9	<input type="checkbox"/> 3.5 - 5.4	<input type="checkbox"/> 3.0 - 3.4	<input type="checkbox"/> 2.5 - 2.9		<input type="checkbox"/> < 2.5
Serum creatinine* [μmol/l] [mg/100 ml]	<input type="checkbox"/> > 308 > 3.4	<input type="checkbox"/> 177 - 308 2.0 - 3.4	<input type="checkbox"/> 133 - 176 1.5 - 1.9		<input type="checkbox"/> 53 - 132 0.6 - 1.4		<input type="checkbox"/> < 53 < 0.6		
Haematocrit [%]	<input type="checkbox"/> > 59.9		<input type="checkbox"/> 50.0 - 59.9	<input type="checkbox"/> 46.0 - 49.9	<input type="checkbox"/> 30.0 - 45.9		<input type="checkbox"/> 20.0 - 29.9		<input type="checkbox"/> < 20.0
White blood cells [10 ⁹ /μl]	<input type="checkbox"/> > 39.9		<input type="checkbox"/> 20.0 - 29.9	<input type="checkbox"/> 15.0 - 19.9	<input type="checkbox"/> 3.0 - 14.9		<input type="checkbox"/> 1.0 - 2.9		<input type="checkbox"/> < 1.0
Venous HCO ₃ . [mmol/l] - if no arterial sample	<input type="checkbox"/> > 51.9	<input type="checkbox"/> 41.0 - 51.9		<input type="checkbox"/> 32.0 - 40.9	<input type="checkbox"/> 22.0 - 31.9		<input type="checkbox"/> 18.0 - 21.9	<input type="checkbox"/> 15.0 - 17.9	<input type="checkbox"/> < 15.0

* If patient is in acute renal failure, the score for creatinine is doubled

Chronic health points - factor for each point is 5 in non-operative or emergency post-op. patients, and 2 in elective post-op. patients

Very severe cardiovascular disease (NYHA 4)	
Severe respiratory disease (permanent SOB with light activity)	
Home ventilation	
Biopsy proved cirrhosis	
Portal hypertension	
Hepatic encephalopathy (grade 1 or above)	
Metastatic disease (not regional lymph node)	
AIDS	
Lymphoma	
Acute leucemia (AML, ALL or multiple myeloma)	
Chronic leucemia (CML or CLL)	
Steroid treatment (0.3 mg/kg BW of prednisolone or other steroid)	
Radiotherapy	
Chemotherapy	
Chronic renal replacement	
Congenital immunohumoral / cellular immune deficiency	

Age points	< 45 yrs = 0	
	45 - 54 = 2	
	55 - 64 = 3	
	65 - 74 = 5	
	> 75 yrs = 6	

Glasgow Coma Scale (GCS)

Eye	Spontaneously	<input type="checkbox"/>	4
	To command	<input type="checkbox"/>	3
	To pain	<input type="checkbox"/>	2
	None	<input type="checkbox"/>	1
Verbal	Orientated	<input type="checkbox"/>	5
	Confused	<input type="checkbox"/>	4
	Words	<input type="checkbox"/>	3
	Sounds	<input type="checkbox"/>	2
	None	<input type="checkbox"/>	1
Motor	Open eyes on command	<input type="checkbox"/>	6
	Localises pain	<input type="checkbox"/>	5
	Flexion to pain	<input type="checkbox"/>	4
	Abnormal Flexion	<input type="checkbox"/>	3
	Extension	<input type="checkbox"/>	2
	None	<input type="checkbox"/>	1

Total

Total physiologic variable points

Total chronic health points

Total GCS (GCS score minus 15)

Total age points

APACHE-II-score =

positive Effekte auf [87]. Die Zufuhr von AT III außerhalb der Therapie von Gerinnungsstörungen kann daher nicht empfohlen werden.

Weitere Ansätze

Neben den obengenannten Verfahren stehen weitere immunmodulatorische Ansätze in der klinischen Erprobung; z. B. der Einsatz von Immunglobulinen, Elastase-Inhibitor, N-Acetylcystein, Pentoxifyllin, Prostacyclin, Selenase oder rekombinantes humanes IL-10 sowie die Hämofiltration zur Elimination von Mediatoren der Sepsis und die selektive Darm-Dekontamination (SDD). Wegen der nicht ausreichenden Datenlage können diese Verfahren derzeit nicht als Standard zur Therapie des septischen Schocks empfohlen werden [14, 57].

Abdominelles Kompartmentsyndrom

Das abdominale Kompartmentsyndrom ist definiert als eine intraabdominelle Druckerhöhung > 15 mm Hg mit konsekutiv inadäquater Gewebepfusion [56]. Es tritt insbesondere aufgrund eines septischen intraabdominellen Geschehens auf und beeinträchtigt die Funktion der minderperfundierten Organe Niere, Leber und Darmmukosa. Darüber hinaus steigen die Beatmungsdrücke; der venöse Rückstrom und das HZV werden vermindert, und der ICP kann konsekutiv ansteigen. Da das Abdomen nicht gespannt erscheinen muss, ist die Diagnose schwierig und oft erst bei der Laparotomie zu verifizieren [25]. Eine Druckmessung in der Harnblase erlaubt die Abschätzung des intraabdominellen Drucks und soll bei allen Patienten mit septischem Schock abdominalen Genese und verschlossenen Bauchdecken erfolgen. Die Therapie besteht in der frühzeitigen Laparotomie mit Drucksenkung in der Abdominalhöhle [31].

Literatur

- Adams HA, Baumann G, Gänsslen A, Janssens U, Knoefel W, Koch T, Marx G, Müller-Werdan U, Pape HC, Prange H, Roesner D, Standl T, Teske W, Werner G, Zander R und die IAG Schock (2001) Die Definitionen der Schockformen. *Intensivmed* 38: 541-553
- Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G (2002) Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001208
- Anane D, Seville V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862-871
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ jr (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699-709
- Bisonni RS, Holtgrave DR, Lawler F, Marley DS (1991) Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *J Fam Pract* 32: 387-390
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26: 645-650
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-1655
- Bone RC, Fisher CJ jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA (1987) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317: 653-658
- Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G, Neidhardt A (2002) Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 28: 712-718
- Cain SM, Curtis SE (1991) Systemic and regional oxygen uptake and delivery and lactate flux in endotoxic dogs infused with doxamine. *Crit Care Med* 19: 1552-1560
- Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ (1999) Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 27: 200-210
- Creteur J, De Backer D, Vincent JL (1999) Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? *Crit Care Med* 27: 2480-2484
- Davies AO (1984) Rapid desensitization and uncoupling of human beta-adrenergic receptors in an in vitro model of lactic acidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 398-405
- Dellinger RP (2003) Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31: 946-955
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmermann JL, Vincent JL, Levy MM, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858-873
- Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F, Potel G, Touze MD, Hesselvik JF, Brodin B (1989) Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 17: 426-429
- Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD, Hesselvik JF, Brodin B (1987) A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 15: 134-137
- Donati A, Conti G, Loggi S, Münch C, Coltrinaro R, Pelaia P, Pietropaoli P, Preiser J-P (2002) Does methylene blue administration to septic shock patients affect vascular permeability and blood volume? *Crit Care Med* 30: 2271-2277
- Dünser M, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR (2002) Arginin-Vasopressin im vasodilatatorischen Schock. Ein neuer Therapieansatz? *Anaesthesist* 51: 650-659
- Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA (1994) Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 22: 1919-1925
- Evgenov OV, Bjertnaes LJ (2003) Administration of methylene blue in human septic shock: renaissance of an old drug? *Crit Care Med* 31: 1601-1602
- Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W (2002) The effect of combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: An in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis (ROTEG). *Anesth Analg* 94: 1280-1287
- Gallagher J, Fisher C, Sherman B, Munger M, Meyers B, Ellison T, Fischkoff S, Barchuk WT, Teoh L, Velagapudi R (2001) A multicenter, open-label, prospective, randomized, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF-alpha antibody afelimomab in patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med* 2: 1169-1178
- Giraud GD, MacCannell KL (1984) Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine-induced intestinal vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 230: 214-220
- Gracias VH, Braslow B, Johnson J, Pryor J, Gupta R, Reilly P, Schwab CW (2002) Abdominal compartment syndrome in the open abdomen. *Arch Surgery* 137: 1298-1300
- Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C (1994) Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 324-329
- Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Klein F, Roman ES, Dorfman B, Shottlander (1992) Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 339: 195-199
- Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL (1995) Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 23: 1962-1970
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-

- 6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 396-402
30. Hesselvik JF, Brodin B (1989) Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 17: 179-180
31. Hobson KG, Young KM, Ciraulo A, Palmieri TL, Greenhalgh DG (2002) Release of abdominal compartment syndrome improves survival in patients with burn injury. *J Trauma* 53: 1129-1134
32. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, Dhainaut JF (1999) Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1983-1986
33. 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
34. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S (2001) Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 29: 1159-1163
35. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjörnsson B, Nedashkovsky EV, Bjertnaes LJ (2001) Infusion of methylene blue in human septic shock: A pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 29: 1860-1867
36. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A (2003) High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31: 2646-265
37. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829
38. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115: 462-474
39. Kruse JA (1993) Lactic Acidosis. In: Carlson RW, Geheb MA (Eds) *Principles & practice of medical intensive care*. WB Saunders Company, Philadelphia: 1231-1244
40. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcen A (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
41. Levy B, Bollaert PE, Luchelli JP, Sadoune LO, Nace L, Larcen A (1997) Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 25: 1649-1654
42. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, for the International Sepsis Definitions Conference (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250-1256
43. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, Wenzel RP (1998) Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 26: 1020-1024
44. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C (2002) An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 347: 993-1000
45. Margaron MP, Soni NC (2002) Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 92: 2139-2145
46. 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
47. Marik PE, Zaloga GP (2001) Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 29: 2264-2270
48. Marshall JC (2000) Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: what have we learned? *Intensive Care Med* 26 Suppl 1: S75-83
49. Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F (1990) Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 18: 282-285
50. Marx G (2003) Fluid therapy in sepsis with capillary leakage. *Eur J Anaesthesiol* 20: 429-442
51. Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, Westone R, Leuwer M (2004) Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 21: 132-138
52. Max M (2003) Aktiviertes Protein C. Bei Sepsis obligat? *Anaesthesist* 52: [Suppl 1] S 32-S 39
53. Mayer B, Brunner F, Schmidt K (1993) Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochemical Pharmacology* 45: 367-374
54. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC (1995) Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 108: 1648-1654
55. McGillivray-Anderson KM, Faber JE (1990) Effect of acidosis on contraction of microvascular smooth muscle by alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. Implications for neural and metabolic regulation. *Circ Res* 66: 1643-1657
56. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Fields S, Caplin D, Stein D, Ritter G, Nathan I, Simms HH (2002) Predictive factors associated with the development of abdominal compartment syndrome in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 137: 133-136
57. Meier-Hellmann A (2003) Standards in der Diagnostik und Therapie der Sepsis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38: 107-133
58. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K (1999) Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 27: 2166-2171
59. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L (1997) Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 25: 399-404
60. Morales DL, Gregg D, Helman DN, Williams MR, Naka Y, Landry DW, Oz MC (2000) Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 69: 102-106
61. Nevieri R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F (1996) The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1684-1688
62. O'Brien A, Clapp L, Singer M (2002) Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359: 1209-1210
63. Panacek EA, Marshall J, Fischkoff S, Barchuk W, Teoh L (2000) Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: results of the MONARCS trial. *Chest* 118 (Suppl.): S88
64. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96: 576-582
65. Perel A, Berkenstedt H, Segal E (1999) Continuous arterial thermodilution cardiac output and derived variables. In: Vincent J (Ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin: 459-467
66. Peters G (2001) Mikrobiologisches Monitoring. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpher M (Hrsg) *Intensivmedizin*. Thieme, Stuttgart: 375-379
67. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273: 117-123
68. Reinhart K, Sakka SG, Meier-Hellmann A (2000) Haemodynamic management of a patient with septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 17: 6-17
69. Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Baharozian MC, Carlson RW (1988) Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. *JAMA* 260: 3446-3450
70. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-1377
71. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A (1999) Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 14: 78-83
72. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A (2002) Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 122: 1715-1720
73. Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K, Meier-Hellmann A (2000) Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14: 119-124
74. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhardt K, Meier-Hellmann A (2000) Assessment of cardiac preload and extra-vascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 26: 180-187
75. Schierhout G, Roberts I (1998) Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316: 961-964

76. Schneider F, Lutun Ph, Hasselmann M, Stoclet JC, Tempé JD (1992) Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. Preliminary observations. *Intensive Care Med* 18: 309-311
77. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. *Lancet* 357: 911-916
78. Spiegel T von, Wietasch G, Bursch J, Hoeft A (1996) Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization? *Anaesthesist* 45: 1045-1050
79. Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F (1998) Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1586-1592
80. The International Sepsis Forum (2001) Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27 Suppl 1: S1-134
81. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group (1987) Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 317: 659-665
82. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31: 359-366
83. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367
84. Varga C, Pavo I, Lamarque D, Szepes Z, Kiss J, Karacsony G, Laszlo FA, Laszlo F (1998) Endogenous vasopressin increases acute endotoxin shock-provoked gastrointestinal mucosal injury in the rat. *Eur J Pharmacol* 352: 257-261
85. Velanovich V (1989) Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 105: 65-71
86. Vincent LJ, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G (2002) Reducing mortality in sepsis: new directions. *Critical Care* 6 (Suppl 3): S1-S18
87. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286: 1869-1878
88. Wilkes MM, Navickis RJ (2001) Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 135: 149-164

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Hans-Anton Adams* (Federführender Autor)
Sprecher der IAG Schock der DIVI
Zentrum Anästhesiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D-30625 Hannover
Tel.: 0511 / 532-3495 / 3496
Fax: 0511 / 532-8033
E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de

Fortsetzung folgt.