

Rationaler Einsatz vasoaktiver Substanzen bei Sepsis* (CME 10/05)

Rational use of vasoactive drugs in sepsis

M. Westphal¹, H. Van Aken¹, Th. Möllhoff² und A. W. Sielenkämper¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

² Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Marienhospital, Aachen (Direktor: Prof. Dr. Th. Möllhoff)

Die Zertifizierung der Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei.

Zusammenfassung: Die Sepsis-assoziierte Organhypoperfusion und -malnutrition ist mit einer hohen Letalität von durchschnittlich 40-60% assoziiert. Neben der Eradikation des septischen Fokus und Unterbrechung der inflammatorischen Kaskade ist eine frühzeitige, an Zielparametern orientierte Kreislauftherapie notwendig, um eine adäquate Organperfusion wiederherzustellen. Gelingt es durch aggressive Flüssigkeitssubstitution nicht, die Hämodynamik zu stabilisieren, sollten vasoaktive Substanzen verabreicht werden, um irreversible Gewebeschädigungen zu vermeiden. Studien verdeutlichen, dass Noradrenalin ein sichereres Wirkprofil als Dopamin besitzt. Dobutamin ist das Inotropikum der Wahl, um ein niedriges Herzzeitvolumen (HZV) bzw. eine verminderte zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2 < 70\%$), die sich durch Volumengabe nicht suffizient steigern lassen, zu erhöhen. Ein Anheben des Sauerstoffangebots (DO_2) auf supraphysiologische Werte erscheint nicht sinnvoll. Bei persistierender arterieller Hypotension sowie vermindertem HZV und kompromittiertem DO_2 hat sich eine Kombinationstherapie von Noradrenalin und Dobutamin bewährt. Eine Hormon-Substitutionstherapie mit niedrig dosiertem Hydrokortison erhöht den arteriellen Blutdruck und vermag die Letalität bei septischen Patienten mit relativer Nebennierenrindensuffizienz zu senken. Da durch niedrig dosiertes Vasopressin ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) die Nierenfunktion in der Sepsis verbessert und Katecholaminapplikationen bei stabilisiertem Blutdruck drastisch reduziert werden können, erscheint eine Vasopressin-Hormonsubstitutionstherapie ebenfalls von therapeutischem Nutzen zu sein. Demgegenüber stehen jedoch potenzielle Gefahren, wie Verminderungen von HZV, DO_2 und mikrovaskulärem Blutfluss, mit anderen Worten Charakteristika, die den septischen Prozess möglicherweise perpetuieren könnten. Für eine sichere und erfolgreiche hämodyna-

mische Therapie ist es deshalb essentiell a) spezifische Therapieziele zu definieren, b) Zielvariablen durch subtile Titration zu erreichen und c) das Ergebnis dieses Vorgehens durch engmaschige Überwachung der globalen und regionalen Perfusion kritisch zu evaluieren.

Summary: Sepsis-induced organ hypoperfusion and -malnutrition is associated with a high mortality rate of approximately 40-60%. The fact that the incidence of sepsis is increasing annually highlights the medical and socio-economic need to establish effective treatment strategies. Besides eradication of the septic focus and interruption of the inflammatory cascade, early goal-directed hemodynamic therapy is needed to re-establish adequate cellular function. When aggressive volume replacement fails to stabilise hemodynamics, vasoactive drugs should be administered to prevent irreversible organ dysfunction. Studies reveal that infusion of norepinephrine is associated with a better benefit-risk-ratio in comparison with dopamine. Dobutamine is the inotropic drug of choice for increasing cardiac output and central venous oxygen saturation ($ScvO_2$), non-responsive to volume challenge. An increase in oxygen delivery (DO_2) to supraphysiological levels, however, is not recommended. In persistent arterial hypotension associated with low cardiac output and compromised DO_2 , a combination therapy with norepinephrine and dobutamine has proved useful. Low-dose hydrocortisone substitution increases systemic blood pressure and may improve survival in septic patients with relative adrenal insufficiency. Since low-dose vasopressin infusion ($0.01-0.04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) improves renal function and increases systemic blood pressure, while simultaneously greatly reducing the need for catecholamines, vasopressin

* Rechte vorbehalten.

receptor agonists also appear to be of therapeutic use in these patients. On the other hand, it must be taken into account that vasopressin infusion may be linked to potentially dangerous side effects, such as reduction in cardiac output, systemic DO_2 and microvascular blood flow, with other words, characteristics that may potentially perpetuate the septic cascade. To ensure safe and adequate hemodynamic therapy, it is therefore essential a) to define specific therapeutic goals, b) to titrate therapy to such endpoints, and

c) to critically guide and control therapeutic efficacy by appropriately monitoring both global and regional perfusion.

Schlüsselwörter: Sepsis – SIRS – Vasoaktive Pharmaka – Katecholamine – Vasopressin

Keywords: Sepsis - SIRS - Vasoactive Drugs - Catecholamines - Vasopressin.

Einleitung

Die Sepsis ist mit einer hohen Morbiditäts- und Letalitätsrate assoziiert. Auch heute noch stellt der septische Schock mit einer Letalität von 40-60% die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen dar [1-3]. In den USA wurde 1990 die Anzahl der an Sepsis Erkrankten auf 450.000 und die Zahl der sepsisbedingten Todesfälle auf 100.000 geschätzt. In einer aktuelleren US-amerikanischen Studie betrug die Letalität der schweren Sepsis 28,6%, was extrapoliert 215.000 nationale Todesfälle impliziert [4]. Die Tatsache, dass die Inzidenz der Sepsis jährlich zunimmt, unterstreicht die medizinische und sozio-ökonomische Bedeutung einer effektiven Therapie dieses Krankheitskomplexes. Von besonderer Bedeutung scheint in diesem Kontext ein frühzeitiges, an Zielparametern orientiertes Vorgehen zu sein [5]. In diesem Übersichtsartikel werden pathophysiologische Besonderheiten in der Sepsis aufgezeigt und Therapiestrategien mit vasoaktiven Substanzen diskutiert.

Definitionen

Die in der Vergangenheit nebeneinander und ohne klare Definition verwendeten Begriffe Sepsis, Septikämie und Bakteriämie wurden auf der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM Consensus Conference) im Jahre 1992 erstmalig klar definiert, wobei zudem der Begriff „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) eingeführt wurde. SIRS bezeichnet eine systemische Entzündungsantwort des Körpers, die sowohl in

Folge einer mikrobiellen Infektion als auch unabhängig von einer infektiösen Ursache, in der Regel durch Aktivierung endogener Mediatorerkaskaden entstehen kann. Klinische Kriterien des SIRS, von denen mindestens zwei zur Diagnosestellung zutreffen müssen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Als nichtinfektiöse Ursachen für ein SIRS kommen z.B. nekrotisierende Pankreatitiden, schwere Traumen oder ausgedehnte Verbrennungen in Betracht. Eine häufige Komplikation des SIRS ist die Entwicklung von Organdysfunktionen wie „Acute Lung Injury“ (ALI), Schock und Nierenversagen bis hin zum Multiorganversagen. Nach der Definition der Konsensuskonferenz bezeichnet der Begriff Sepsis ein infektiöses SIRS. Dabei können unterschiedliche Schweregrade in der Ausprägung des Krankheitsbildes vorliegen, die jedoch klinisch und pathophysiologisch meist kontinuierlich ineinander übergehen. Die schwere Sepsis ist definiert als Sepsis in Kombination mit Organdysfunktion, Hypoperfusionszeichen (Laktazidose, Oligurie, akute Veränderung der Bewusstseinslage) oder sepsisinduzierte Hypotension (systolischer Blutdruck von unter 90 mmHg oder ein Blutdruckabfall von mehr als 40 mmHg vom Ausgangswert unter Ausschluss anderer Ursachen). Der septische Schock ist durch eine volumenrefraktäre Hypotension und Zeichen der Organhypoperfusion charakterisiert. Patienten, die therapeutisch mit vasopressiven oder inotropen Substanzen behandelt wurden und infolge dessen keine Hypotension mehr aufweisen, werden dennoch dem Stadium des septischen Schocks zugeordnet, solange noch Zeichen der Organdysfunktion oder -hypoperfusion vorhanden sind. Der Begriff Bakteriämie bezeichnet das Vorhandensein lebensfähiger Bakterien im Blut; der Terminus Septikämie sollte nicht mehr verwendet werden [6].

Inzwischen wurde ein erweitertes System für die Definition der Sepsis („PIRO“) vorgeschlagen, das dem TNM-System für Tumorkrankungen ähnelt und eine genauere Bestimmung von Schweregrad, Risiken und Prognose erlauben soll. Eine Sepsis wird dabei auch charakterisiert anhand der Prädisposition (z.B. Vorerkrankungen, Chemotherapie), der Art der Infektion, der Immunantwort (= „Response“, z.B. SIRS, septischer Schock, Mediatoren) und dem Ausmaß der Organ-Dysfunktionen. Sinn dieser erweiterten Definition soll es sein, eine zielgerichtetere Therapie zu ermöglichen,

Tabelle 1: SIRS-Kriterien.

Parameter	Grenzwerte
Körperkerntemperatur	> 38°C oder < 36°C
Herzfrequenz	> 90·min ⁻¹
Tachypnoe	> 20 Atemzüge·min ⁻¹ oder PaCO ₂ < 32 mmHg
Leukozytenveränderungen	> 12.000 Zellen·mm ⁻³ , < 4000 Zellen·mm ⁻³ oder > 10% unreife Granulozyten

aber auch differenziertere Einschlusskriterien für klinische Studien zu gewinnen [7].

Pathophysiologie des Kreislaufversagens bei Sepsis

Der sich bereits früh manifestierende generalisierte Mikrozirkulationsschaden ist ein wichtiger Faktor in der Progression des Krankheitsgeschehens bei Sepsis, wobei die systemische Entzündungsreaktion und die Gerinnungsaktivierung das Entstehen von Schäden auf Mikrozirkulationsebene mit Reduktion der funktionellen Kapillardichte und inhomogener mikrovaskulärer Perfusion fördern. Die Arteriolen regulieren die Verteilung des Blutflusses und damit den Sauerstofftransport zu den Organen. Bei Sepsis ist die Reaktivität des Gefäßendothels gegenüber Katecholaminen vermindert und die Relaxationsfähigkeit gegenüber Vasodilatoren reduziert. Im Ergebnis führt die arteriöläre Dysfunktion zur unregulierten Gefäßdilatation, wodurch sich auch der Abfall des systemischen Widerstands bei Sepsis erklärt. Selbst bei aggressiver Volumentherapie und Normovolämie der Patienten kommt es häufig zu einer ausgeprägten arteriellen Hypotension, die durch eine generalisierte Dilatation arterieller und venöser Gefäße charakterisiert ist und mit einer inadäquaten Gewebeoxygenierung einhergeht [8]. Ursächlich liegt dieser Vasodilatation eine Zytokin-vermittelte (z.B. Interleukin (IL)-1 β , IL-6, Interferon- γ , Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α)) Aktivierung von Adenosin-3',5'-triphosphat (ATP)-gesteuerten Kaliumkanälen und der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) zugrunde [9, 10]. Das konsekutiv gebildete Stickstoffmonoxid (NO) führt via Aktivierung der Guanylatzyklase zur vermehrten zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-Produktion, das u.a. durch Aktivierung von Proteinkinasen eine Vasodilatation bewirkt [11]. Jedoch kommt es nicht in allen Organen gleichermaßen zur Vasodilatation. Vom Endothel produzierte Vasokonstriktoren wie Endothelin-1, Leukotriene und Thromboxan bewirken eine Gefäßkonstriktion, wie z.B. in mesenterialen, renalen und pulmonalen Gefäßbetten. Die Rolle des NO ist hier offensichtlich protektiv, d.h. hohe NO-Spiegel verhindern in diesen Organen wahrscheinlich eine unkontrollierte Vasokonstriktion mit Hypoperfusion und Ischämie [12].

Gemeinsam mit TNF- α , IL-1 β und dem „platelet activating factor“ (PAF) ist NO in die Pathogenese der Sepsis-assoziierten myokardialen Dysfunktion involviert [11, 13]. Diese Dysfunktion ist bei überlebenden Patienten durch eine Abnahme der kardialen Kontraktilität [14] sowie einen Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) und einer reversiblen, kompensatorischen Ventrikeldilatation mit erhöhtem enddiastolischem Volumen [15] gekennzeichnet. Die veränderte Druck-Volumen-Beziehung drückt sich in einer Rechtsverschiebung der Frank-Starling-Kurve aus. Bei nicht-überlebenden septischen Patienten hingegen wurde beobachtet, dass sich EF und enddiastolisches Volumen nicht signifikant von den Werten Gesunder unterscheiden.

Da durch das Ausbleiben der Ventrikeldilatation oftmals kein suffizientes Schlagvolumen (SV) aufrechterhalten wird, kann dies zum Kreislaufversagen und Tod des Patienten im hypodynamen Schock führen [16]. Die reversible Ventrikeldilatation scheint also ein wichtiger Mechanismus zur Kompensation der Sepsis-induzierten kardialen Depression zu sein [15, 16].

Hyper- und hypodynamie Zirkulation in der Sepsis

Aufgrund des venösen Blut-Pooling in der Peripherie und des Flüssigkeitsverlustes in das Interstitium („Kapillarleck“) besteht ein intravasaler Volumenmangel, in dessen Folge sich eine systemische Hypotension manifestiert. Da Herzfrequenz (HF) und HZV in der frühen Phase der Sepsis zu meist aufgrund einer Aktivierung von zentralen und kardialen Reflexmechanismen kompensatorisch gesteigert werden, wird dieser Kreislaufstatus als Hyperzirkulation oder als hyperdynamie Kreislaufsituation bezeichnet [17]. Durch Barorezeptoren vermittelt kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung des SV und zu einer Senkung der Nachlast. Ohne Volumentherapie sinkt die Vorlast, und das HZV fällt unterhalb des physiologischen Normalwerts. Mit einem adäquaten Flüssigkeitsersatz gelingt es häufig, die Makrozirkulation zu stabilisieren und eine hyperdynamie Zirkulation aufrechtzuerhalten [18]. Im Krankheitsverlauf ist jedoch häufig eine systolische Funktionsstörung zu beobachten [19, 20]. Da bei septischen Patienten aufgrund des hohen HZV und peripherer arterio-venöser Shunts das Blut mit hoher venöser Sauerstoffsättigung aus der Peripherie zurückkehrt, ist die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz erniedrigt. Neben den Perfusionsveränderungen auf mikrovaskulärer Ebene limitieren aber auch Veränderungen bei der Verteilung des Blutflusses zwischen und innerhalb der Organe sowie die septische Kardiomyopathie eine dem regional unterschiedlichen Bedarf angepasste konvektive Distribution des systemischen DO₂. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Erhöhung der Diffusionsdistanz, zum Beispiel durch ein ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) oder ein Lungenödem, aber auch peripher im Rahmen von Gewebedemen. Vermutlich entstehen so genannte „weak microcirculatory units“, die von der systemischen Sauerstoffversorgung quasi abgekoppelt sind und damit konventionellen Maßnahmen zur Verbesserung des systemischen DO₂ auch nicht mehr zugänglich sind [8]. Dementsprechend ist der Patient mit Sepsis und Mikrozirkulationsschaden durch ein ungenügendes mikroregionales DO₂ mit konsekutiv unzureichender Gewebeoxygenierung, selbst bei noch relativ hohem systemischem DO₂ bedroht [21, 22].

Die hypodynamie Zirkulation der Sepsis ist durch ein fallendes HZV und eine (initiale) kompensatorische Widerstandserhöhung der Kapazitätsgefäße definiert [23]. Typisch ist dabei eine ausgeprägte arterielle Hypotension, die sich refraktär gegenüber Volumensubstitution, positiv inotropen Substanzen und konventionellen Vasokonstriktoren verhält.

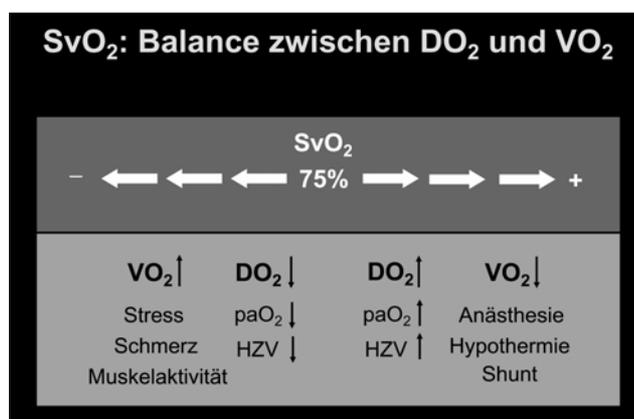


Abbildung 1 zeigt wichtige Einflussgrößen auf die gemischt-venöse Sättigung (SvO₂) und veranschaulicht die Interaktion von SvO₂, Sauerstoffangebot (DO₂) und Sauerstoffverbrauch (VO₂). paO₂ = Sauerstoffpartialdruck, HZV = Herzzeitvolumen.

Tabelle 2: Formeln zur Berechnung des kardiopulmonalen Status und des globalen Sauerstofftransports.

Variabel	Formel und Einheit
CI	HZV/Körperoberfläche (l·min ⁻¹ ·m ⁻²)
SVR	(MAP-CVP)·80 / CI (dyne·cm ⁻⁵ ·m ²)
PVRI	(MPAP-PAOP)·80 / CI (dyne·cm ⁻⁵ ·m ²)
LVSWI	0.0136·(MAP-PAOP)·SVI (g·m ⁻¹ ·m ²)
RVSWI	0.0136·(MPAP-CVP)·SVI (g·m ⁻¹ ·m ²)
DO _{2l}	0.136·arterieller.Hb·SaO ₂ +0.03·PaO ₂ ·CI (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)
VO _{2l}	(0.136·arterieller.Hb·(SaO ₂ -SvO ₂)+0.03·(paO ₂ -pvO ₂))·CI (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)
O ₂ -ER	VO _{2l} /DO _{2l} ·100 (%)

Abkürzungen: CI = Herzindex, SVRI = systemvaskulärer Widerstandsindex, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, CVP = zentraler Venendruck, PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex, SVI = Schlagarbeitsindex, HR = Herzfrequenz, LVSWI = linksventrikulärer Schlagarbeitsindex, PAOP = pulmonalarterieller Verschlussdruck, RVSWI = rechtsventrikulärer Schlagarbeitsindex, DO_{2l} = Sauerstoffangebotsindex, VO_{2l} = Sauerstoffverbrauchsindex, O₂-ER = Sauerstoffextraktionsrate.

Ebenso kommt es zu Funktionsstörungen des Myokards, woraus eine Abnahme von SV und/oder EF resultieren [18]. Zugleich ist diese Phase durch eine Verminderung des arteriellen DO₂ charakterisiert. Der Übergang in die hypodynamische Zirkulation ist nicht obligat und scheint u.a. von der Aggressivität der Volumentherapie abhängig zu sein [23, 24].

Monitoring der hämodynamischen Therapie

Die hämodynamische Therapie sollte auf der Intensivtherapiestation erfolgen und durch geeignete Diagnostik- und Monitoringverfahren der Hämodynamik (arterielle

Verweilkanüle, zentraler Venenkatheter, ggf. PiCCO- oder Pulmonalkatheter bzw. Echokardiographie) sowie der regionalen Perfusion (Pulsoxymetrie, Blutgasanalysen, ScvO₂, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂), Laktatbestimmungen, Urinausscheidung und Elektrokardiographie) geleitet werden. Neben der Überwachung der Organfunktionen ist die diagnostische Differenzierung zwischen hyperdynamem und hypodynamem Schock sowie das Feststellen eines fakultativ begleitenden pulmonalarteriellen Hypertonus von Bedeutung. Letzterer kann entweder durch Mediatoren (Endothelin-1 und/oder Thromboxan) oder durch eine Pumpstörung des linken Ventrikels bedingt sein. HZV-Bestimmungen und Widerstandsrechnung im großen Kreislauf können via PiCCO-Katheter oder alternativ bei selektierten Patienten auch mit dem invasiveren pulmonalarteriellen Katheter erfolgen. Letzterer bietet zusätzlich die Möglichkeiten zur Bestimmung der SvO₂ sowie der pulmonalen Hämodynamik. Da die SvO₂ das Spiegelbild der Sauerstoffextraktionsrate (O₂-ER) und die Balance zwischen DO₂ und Sauerstoffverbrauch (VO₂) repräsentiert, kann diese Variable zur Abschätzung der globalen Gewebeoxygenierung verwendet werden. Aufgrund zahlreicher Einflussgrößen auf die SvO₂ (Abb. 1) sollte die regionale Perfusion jedoch unbedingt im Zusammenhang mit laborchemischen und organspezifischen Analysen erfolgen. Dieses ist besonders wichtig, da ein fehlender Abfall der SvO₂ eine verschlechterte Gewebeoxygenierung nicht ausschließt, insbesondere nicht bei hyperdynamer Kreislaufsituation mit Maldistribution des Blutflusses. Da der Einsatz eines Pulmonalkatheters mit zahlreichen Risiken behaftet ist [25] und die SvO₂ gut mit der ScvO₂ korreliert ist, scheint zumindest in der frühen Phase der Sepsis die Messung der ScvO₂ zu genügen, um den Erfolg einer zielgerichteten Kreislauftherapie zu evaluieren [5]. In den Händen des Geübten ist auch die Bestimmung des HZV mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) eine Alternative, wobei jedoch für ein hämodynamisches Monitoring im engeren Sinne (bei ansonsten guter kardialer Funktion) dieses Verfahren alleine zumeist schon aufgrund des hohen Zeitaufwandes für jede einzelne Untersuchung ausscheidet. In Tabelle 2 sind die Formeln zur Berechnung des kardiopulmonalen Status und des globalen Sauerstofftransports aufgezeigt.

Klinische Ziele und Endpunkte

Der septische Schock ist hämodynamisch durch ein Versagen der Zirkulation mit konsekutiver Kompromittierung von Sauerstoffversorgung und Organnutrition charakterisiert, in dessen Folge es zu Zell- und Organschäden kommt. Ultimatives Ziel der hämodynamischen Therapie ist es deshalb, die Gewebedurchblutung wiederherzustellen und den zellulären Metabolismus zu normalisieren. Die Therapie des septischen Schocks ist insofern kompliziert, da eine Organhypoperfusion nicht nur durch einen Abfall des systemischen Blutdrucks bedingt ist, sondern ebenso durch systemische

Inflammation, erhöhte Kapillarpermeabilität, zelluläre/metabolische Störungen und Maldistributionen auf mikrovasculärer Ebene, wie z.B. das Eröffnen arterio-venöser Shunts [8]. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die Alterationen in der Makrohämodynamik per se nicht den Veränderungen in der Mikrozirkulation entsprechen [26]. Diese Maldistribution des Blutflusses kann folglich trotz normalem oder erhöhtem HZV zur inadäquaten Organdurchblutung und -nutrition führen. Auch wenn es nicht zu erwarten ist, dass eine derart komplexe Pathologie ausschließlich durch eine Verbesserung der Hämodynamik zu korrigieren ist, orientiert sich die organunterstützende Therapie in praxi hauptsächlich an Zielvariablen, die die globale und regionale Perfusion widerspiegeln. Während die oben genannten Formeln zur Quantifizierung von Variablen der systemischen Hämodynamik und des globalen Sauerstofftransports dienen, kann die Beurteilung der (mikro)regionalen Perfusion laborchemisch an Surrogatparametern (Laktat, SvO₂/ScvO₂, Bilirubin, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, Lipase, Amylase, Kreatinkinase, Troponin, Gerinnung) oder methodisch, z.B. mit Hilfe der gastralen Tonometrie, Mikrodialyse oder sublingualen Kapnometrie erfolgen, wobei die letztgenannten Verfahren für den klinischen Routine-Einsatz (noch) nicht etabliert sind. Da die Interpretation der aufgezeigten Variablen bzw. Methodiken durch Störgrößen und/oder pathophysiologische Veränderungen in der Sepsis erschwert ist, ist es nicht sinnvoll, Absolutwerte als Basis für das Therapiekonzept zu benutzen, sondern Veränderungen im Verlauf zu analysieren. In einer randomisierten klinischen Studie von *Rivers et al.* konnte gezeigt werden, dass durch eine frühzeitige, an Zielparametern orientierte Kreislauftherapie von septischen Patienten (innerhalb der ersten sechs Stunden nach Klinikaufnahme) das Outcome verbessert werden kann. Durch aggressive Volumensubstitution und Gabe von Dobutamin wurde eine ScvO₂ ≥ 70% angestrebt. Durch dieses zielgerichtete Vorgehen wurde die Krankenhaussterblichkeit im Vergleich zur Standardtherapiegruppe von 46,5% auf 30% reduziert [5].

Volumentherapie bei Sepsis

Wichtigster Bestandteil der Kreislauftherapie bei Patienten mit Sepsis ist die frühzeitige und aggressive Volumentherapie [5]. Intravaskuläre Flüssigkeitsdefizite können durch kristalloide oder kolloidale Lösungen und bei Indikation durch Blutprodukte ausgeglichen werden. Um eine adäquate Kreislauffunktion wiederherzustellen, können 6-10 Liter kristalloider Lösungen oder 2-4 Liter kolloidaler Flüssigkeiten innerhalb der ersten 24 Stunden erforderlich sein [5, 27]. Durch eine derart aggressive Intervention ist es oftmals möglich, nicht nur die myokardiale Performance und den Sauerstofftransport zu verbessern, sondern ebenso die anaerobe Stoffwechsellaage in eine aerobe zu konvertieren [28]. Da Flüssigkeitsüberladungen ebenfalls zu kardiopulmonalen Komplikationen führen können, wird eine intermittierende

Bolusgabe von 250-500 ml kristalloider oder kolloidaler Lösung (je nach Situation) mit kurzfristiger Evaluation der Therapieeffekte empfohlen. Wichtige klinische Endpunkte sind dabei Veränderungen von HF, HZV, MAP, ScvO₂ oder SvO₂, Laktat und Stundendiurese. Ziel dieses Procedere ist es, die kardialen Füllungsdrücke derart zu erhöhen, dass das HZV adäquat gesteigert wird. Dieses wird meistens bei einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAOP) zwischen 12-15 mmHg bzw. einem ZVD von 8-12 mmHg erzielt [29]. Bei beatmeten Patienten weist eine mit dem Atemzyklus assoziierte Undulation des arteriellen Blutdrucks („systolic pressure variation“) ebenfalls auf eine Hypovolämie hin. Auch wenn zur hämodynamischen Stabilisierung mittels kristalloider Lösungen zwei- bis viermal mehr Volumen als mit kolloidalen Infusionen benötigt wird, und das Erreichen des definierten therapeutischen Ziels länger dauern mag, sind beide Infusionslösungen möglicherweise als gleich effektiv zu bewerten [27, 29]. Die Frage, welche Infusionslösung mit dem niedrigsten Komplikationsrisiko einer pulmonalen oder systemischen Ödembildung assoziiert ist, gilt als ungeklärt. Obwohl bis dato kein optimaler Hämoglobin-Wert für Patienten im septischen Schock definiert ist, gelten arterielle Hb-Konzentrationen von 7-10 g/dl als Richtwert [29, 30].

Vasopressortherapie bei Sepsis

Lässt sich durch eine Flüssigkeitssubstitution keine hämodynamische Stabilisierung erreichen, so müssen vasoaktive Substanzen verabreicht werden, um die Organdurchblutung/-nutrition aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen. Die symptomatische Therapie des vasoplegischen septischen Schocks besteht in der Erhöhung des MAP mit Hilfe von Vasopressoren. Ziel ist es, einen MAP von mindestens 60 mmHg zu gewährleisten, ohne dabei das HZV und das daran gekoppelte DO₂ zu vermindern. Es gilt heute nicht mehr als erstrebenswert, die hyperdynamische Kreislaufsituation umzukehren, da durch eine HZV-Verminderung das DO₂ unterhalb kritischer Werte fallen kann, wodurch das Entstehen einer pathologischen Sauerstoffversorgung mit konsekutiver Gewebehypoxie („oxygen supply dependency“) begünstigt wird [31].

Dass eine Blutdrucksteigerung nicht per se eine Blutflussverbesserung impliziert, wird durch die physiologische Anwendung des Ohm'schen Gesetzes veranschaulicht:

$$\text{MAP} = ((\text{SVRI} * \text{CI}) / 80) + \text{CVP}$$

Da der systemische Widerstand der Quotient aus Druck und Fluss ist, kann der CI trotz MAP-Erhöhung vermindert sein [32]. Zur Optimierung von Blutdruck und HZV ist daher häufig die Kombination aus einem Vasopressor und einem Inodilatator indiziert [29, 30]. Genauso wichtig wie die „richtige“ Wahl der vasoaktiven Substanz ist die vorsichtige Titration, um unerwünschte Wirkungen der verwendeten Pharmaka rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls die Therapie zu modifizieren. Die Beurteilung des Therapie-

erfolgs sollte an definierten klinischen Endpunkten unter Berücksichtigung von Hämodynamik, Urinausscheidung, Hautdurchblutung, kognitiver Funktion, Metabolismus und SvO₂ bzw. ScvO₂ erfolgen. Um über die Indikationen für die Anwendung von vasoaktiven Substanzen entscheiden zu können, ist eine detaillierte Kenntnis der Rezeptorwirkungen der verwendeten Pharmaka im kardiovaskulären System Voraussetzung.

Adrenerge Substanzen

Adrenerg wirkende Pharmaka werden in Katecholamine oder direkt wirkende Sympathomimetika (= Adrenozeptoragonisten mit überwiegend postsynaptischem Angriffspunkt) und Nichtkatecholamine oder indirekt wirkende Sympathomimetika (präsynaptischer Angriffspunkt) eingeteilt. Letztere setzen aufgrund struktureller Ähnlichkeit Noradrenalin aus den Vesikeln noradrenerger Neurone frei. Adrenerge Substanzen lösen ihre Wirkungen über die Stimulierung von Adrenozeptoren aus, während die nichtadrenergen Substanzen ähnliche Effekte bewirken, jedoch den Rezeptor umgehen.

α-Rezeptoren

α₁-Rezeptoren befinden sich postsynaptisch und vermitteln primär die Kontraktion in den glatten Gefäßmuskelzellen der Arteriolen sowie von Haut, Uterus, Bronchiolen und Intestinaltrakt. Neuere Studien weisen auf die Existenz von α-Rezeptoren am Herzen hin. Sie steigern auf noch ungeklärte Weise die Kontraktilität des Herzens, ohne die Herzfrequenz dabei zu erhöhen.

α₂-Rezeptoren befinden sich vorwiegend präsynaptisch und halten über einen Feedbackmechanismus die Freisetzung des Noradrenalins in relativ engen Grenzen. Postsynaptische α₂-Rezeptoren sind an der glatten Gefäßmuskulatur lokalisiert, wo sie wie die α₁-Rezeptoren eine Vasokonstriktion verursachen. Weiterhin findet man sie an der Längsmuskulatur des Magen-Darm-Trakts (Erschlaffung), im Fettgewebe (Hemmung der Lipolyse), im Pankreas (Hemmung der Insulinfreisetzung), in Thrombozyten (Aggregationssteigerung), in Mastzellen (Steigerung der Degranulation) und in der Medulla oblongata (Sensibilisierung des Barorezeptorenreflexes). α₂-adrenerge Substanzen bewirken durch Eröffnung langsamer Ca²⁺-Kanäle den Einstrom von Ca²⁺ aus dem Extrazellulärraum in das Zytosol, was letztlich via Aktivierung der Myosinleichtkettenkinase zur Vasokonstriktion führt.

β-Rezeptoren

Für den β-Rezeptor fungiert zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) als intrazellulärer Mediator der Katecholamine. Durch die Bindung des Katecholamins mit dem β-Rezeptor wird die Adenylatcyclase (AC) aktiviert. Die AC katalysiert die Konversion von ATP zu cAMP, und cAMP überführt inaktive Proteinkinasen in aktive Kinasen,

die ihrerseits durch Phosphorylierung inaktive Enzyme in aktive Enzyme umwandeln (z.B. Phosphorylasen, Triglyzeridlipasen) et vice versa. cAMP wird schließlich durch Phosphodiesterasen zu inaktiven Metaboliten (Adenosinmonophosphat) hydrolysiert.

Die zelluläre Antwort der Phosphorylierung ist gewebespezifisch: Nach Stimulierung von β₁-Rezeptoren an der Herzmuskelzelle wird durch die Phosphorylierung von Kanalproteinen der Ca²⁺-Influx gesteigert. Die erhöhte zytosolische Ca²⁺-Konzentration ist die Ursache der positiv inotropen, chronotropen und dromotropen Wirkungen der β-Sympathomimetika. Der transmembranöse Ca²⁺-Flux spielt ferner eine wichtige Rolle in der Regulation der Gefäßkontraktilität. Hier führt jedoch die β-Rezeptorenstimulation und damit die Aktivierung der AC zu einer Vasorelaxation. Der Grund liegt in einer Aktivierung zellulärer Komponenten, die die Ca²⁺-Eliminierung aus dem Zytosol steigern. An der Niere führt die Stimulierung von β₁-Rezeptoren zu gesteigerter Freisetzung von Renin aus juxtaglomerulären Zellen. Die Aktivierung von β₂-Rezeptoren ist mit einer Erschlaffung der glatten Muskulatur von Gefäßen, Uterus, Bronchiolen, Magen-Darm- und Urogenitaltrakt assoziiert. Die Toleranzentwicklung nach chronischer Katecholamingabe wird durch Reduktion der α- und β₁-Adrenozeptoren verursacht. Ferner kommt es zu einer verminderten Rezeptordichte sowie einer potenziellen Konfigurationsänderung (Down-Regulation). Durch die Alterationen der β₁-Population wird die Wirkung der β₁-Agonisten, z.B. Dopamin und Dobutamin, sukzessive vermindert.

Dopaminrezeptoren

DA₁-Rezeptoren findet man postsynaptisch im glatten Gefäßmuskel. Sie vermitteln eine renale, koronare, zerebrale, hepatische und mesenteriale Vasodilatation. DA₂-Rezeptoren sind präsynaptisch lokalisiert und inhibieren die Noradrenalinfreisetzung. Stimulation der präsynaptischen DA-Rezeptoren führt zu einer Abnahme des Gefäßtonus und damit zu einer passiven Vasodilatation. Verschiedene DA-Rezeptor-Subtypen sind ebenfalls im Hypothalamus und in den Basalganglien vorhanden.

Zu den häufig eingesetzten Katecholaminen in der Sepsis zählen: Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Adrenalin und Dopexamin. Die relative Wirkstärke an den Rezeptoren wird in der nachstehenden Tabelle 3 wiedergegeben.

Noradrenalin

Da Noradrenalin eine höhere Affinität zu α- als zu β-Rezeptoren besitzt, stehen die Effekte der α-adrenergen Stimulation im Vordergrund. Noradrenalin hat eine Halbwertszeit (HWZ) von 3 Minuten und führt via α₁-Adrenozeptorstimulation zu einer Konstriktion der Arteriolen und damit zu einem deutlichen Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands. Der positiv chronotrope Effekt

Tabelle 3: Effekte der Katecholamine auf die verschiedenen Rezeptoren.

Katecholamin	α_1	α_2	β_1	β_2	DA ₁	DA ₂
Noradrenalin						
0,01-3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++++	+++	+	-	-
Dopamin						
0-3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	-	-	+	-	+++	+++
3-5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	+	+++	++	++++	++++
> 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	+	+++	+	++++	++++
Dobutamin						
2-20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	-	+++	+++	-	-
Adrenalin						
0,02-0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	+	+++	+++	-	-
0,05-0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	+++	++++	++++	-	-
> 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++++	++++	++++	-	-
Dopexamin						
0,5-1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	-	-	+	++++	+++	++

von Noradrenalin wird durch eine Reflexbradykardie (Stimulation der Barorezeptoren) abgeschwächt, so dass es nur zu einer geringfügigen Erhöhung der HF kommt. Während das HZV durch Noradrenalin um 10-20% und das SV um 10-15% erhöht werden, kommt es in klinisch üblichen Dosierungen zu keiner wesentlichen Veränderung der pulmonalen Hämodynamik. Da Noradrenalin in einer Dosierung von 0,01-3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ den arteriellen Blutdruck signifikant erhöht, ohne dabei den mikroregionalen Blutdruck signifikant zu drosseln, gilt es derzeit als Katecholamin der Wahl zur Behandlung des vasoplegischen, hyperdynamen septischen Schocks [29, 30, 33]. Der Einsatz von Noradrenalin ist gerechtfertigt, wenn andere Therapieverfahren, insbesondere repetitive Volumengaben, keinen ausreichenden Blutdruck sicherstellen. Noradrenalin wird titriert, um eine ausreichende Perfusion der vitalen Organe zu erreichen. Ein weiteres Anheben des Blutdrucks verursacht lediglich eine erhöhte Herzarbeit und eine Abnahme der Gewebepfusion (= Monitorkosmetik). Untersuchungen von *Martin et al.* zeigten, dass septische Patienten, die Noradrenalin zur Kreislauftherapie erhielten, eine geringere Krankenhaussterblichkeit hatten als diejenigen, die mit Dopamin oder Adrenalin behandelt wurden [34].

Die Kombination mit Dobutamin ist besonders bei Vorliegen einer Hypotension in Assoziation mit einem erniedrigten HZV sinnvoll, da Dobutamin das HZV erhöht und somit zu einer Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion führt [35, 36].

Dopamin

Die kardiovaskulären Wirkungen von Dopamin sind komplex, da dieses Katecholamin nicht nur α - und β -Rezeptoren, sondern auch DA-Rezeptoren stimuliert [37]. Dopamin ist die biochemische Vorstufe von Noradrenalin und bewirkt

zusätzlich eine Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen im Herzen. In der Peripherie wird dieser Effekt durch die Aktivierung präsynaptischer DA₂-Rezeptoren (Inhibition der Noradrenalinfreisetzung) aufgehoben. Dopamin wird innerhalb weniger Minuten metabolisiert und erhöht spezifisch den renalen, mesenterialen, koronaren und zerebralen Blutfluss durch Aktivierung postsynaptischer DA₁-Rezeptoren. Trotzdem muss aufgrund einer Umverteilung des nutritiven Blutflusses mit einer Verschlechterung der Oxygenierung der besonders hypoxiegefährdeten Mukosa des Darms gerechnet werden.

In niedriger Dosierung (0,5-3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) wird vor allem eine direkte renale Vasodilatation beobachtet. Hierbei scheint es grundsätzliche Unterschiede zwischen gesunden Probanden und schwer kranken Patienten zu geben. Obwohl Dopamin in experimentellen und klinischen Studien an gesunden Probanden in niedriger Dosierung den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtration verbesserte, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Dopamin einen renoprotektiven Effekt besitzt. In einer klinischen Untersuchung an 328 Patienten mit systemischer Inflammation und früher renaler Dysfunktion konnte gezeigt werden, dass eine niedrigdosierte Dopamininfusion von 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ zu keiner Verbesserung der qualitativen Nierenfunktion führt [38]. Die Ergebnisse einer recenten Metaanalyse, in der Daten von 854 Patienten berücksichtigt wurden, veranschaulichen, dass niedrig dosiertes Dopamin a) kein akutes Nierenversagen verhindert, b) kein akutes Nierenversagen therapiert und c) nicht die Notwendigkeit einer Dialyse beeinflusst [39].

Die hämodynamischen Effekte bei mittlerer Dosierung (bis zu 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) werden durch β_1 -Stimulation hervorgerufen und führen zu gesteigerter myokardialer Kontraktilität und Erhöhung des HZV. Ein Anstieg der HF über 10% weist

häufig auf eine Hypovolämie hin. In diesem Dosisbereich bewirkt Dopamin nur eine minimale, durch β_2 -Rezeptoren vermittelte Vasodilatation.

Dopamin führt in höherer Dosierung ($> 5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) zur α -Stimulation und damit zur peripheren Vasokonstriktion. Weiterhin kann Dopamin bei Patienten mit erhöhtem PAOP durch Erhöhung des venösen Rückflusses zu einem weiteren PAOP-Anstieg führen [40]. Neben Herzrhythmusstörungen und schwer wiegenden Tachykardien sind ebenso Dopamin-assoziierte Aggravationen des pulmonalen Rechts-Links-Shunts beschrieben worden [41]. Ferner kann es zur Schilddrüsendysfunktion (Low-T3-Syndrom) und zum Hyposomatotropismus mit potenziell deletären Outcome-Auswirkungen durch das Unterhalten des Wasting-Syndroms kritisch kranker Patienten kommen [42]. Aufgrund zahlreicher unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit sicherer Alternativen gilt Dopamin in der Therapie des Kreislaufversagens bei Sepsis als nahezu obsolet [37], da das Letalitätsrisiko durch dieses Katecholamin tendenziell erhöht wird [43].

Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin mit einer HWZ von 2,4 Minuten, das β_1 -, β_2 - und α_1 -adrenerge Rezeptoren stimuliert. Die größte Affinität übt Dobutamin allerdings an den myokardialen β_1 -Rezeptoren aus. Infusionen von Dobutamin über eine längere Zeit führen zur "Down-Regulation" β_1 -adrenerger Rezeptoren und zur Tachyphylaxie. Aufgrund der β -Stimulation kann Dobutamin Tachykardien und Arrhythmien verursachen. Dobutamin wird vorzugsweise bei Patienten mit herabgesetzter Linksherzfunktion, erniedrigtem HZV und erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken eingesetzt, bei denen keine Hypotonie bzw. Hypovolämie besteht, da der systemische Gefäßwiderstand unter Dobutamininfusion potenziell sinken kann. Dobutamin reduziert die Vor- und Nachlast effektiver als Dopamin. In einer klinischen Untersuchung von *Neviere et al.* konnte gezeigt werden, dass die Infusion von Dobutamin ($5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) nicht nur die gastrale Mukosaperfusion von septischen Patienten verbessert, sondern ebenso die lokoregionale Azidose mitigierte. In der mit Dopamin ($5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) behandelten Vergleichsgruppe wurde die regionale Perfusion gedrosselt und die Azidose nicht korrigiert [44]. Die Infusion von Dobutamin kann durch Steigerung des HZV ebenfalls die Diurese erhöhen [45, 46]. Bei Patienten mit vermindertem HZV und/oder verminderter SvO_2 und adäquatem systemischem Blutdruck nach aggressiver Flüssigkeitssubstitution gilt Dobutamin als Medikament der Wahl. Dobutamin kann effektiv mit Noradrenalin kombiniert werden, da es bei adäquatem Volumenstatus zu einer Erhöhung von HZV und DO_2 führt [29].

Adrenalin

Adrenalin ist der Prototyp der sympathomimetisch wirkenden Substanzen. Die kardiovaskulären Effekte beruhen auf einer dosisabhängigen, direkten Stimulation der α - und β -

Rezeptoren. Adrenalin erhöht die Leitungsgeschwindigkeit sowohl im AV-Knoten als auch in den Purkinje-Fasern und führt dadurch zur Verkürzung der Systole. Es beschleunigt weiterhin die Überleitung zwischen Sinusknoten und Vorhof und begünstigt die Reizbildung außerhalb des Sinusknotens (Ektopie). Wenn Adrenalin die Herzfrequenz innerhalb physiologischer Bereiche erhöht, verkürzt es die Systole mehr als die Diastole und führt so zu einem Anstieg der diastolischen Perfusion des Myokards. Obwohl Adrenalin den koronaren Blutfluss steigern kann, erhöht es den myokardialen Sauerstoffverbrauch, so dass es besonders beim kritisch kranken Patienten zu einem Missverhältnis zwischen DO_2 und VO_2 kommen kann. Adrenalin führt durch die Aktivierung von β_2 -Rezeptoren der Bronchialmuskulatur zur Bronchodilatation. Es verursacht selbst in einer niedrigen Dosierung von $0,03 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ eine renale Vasokonstriktion. Andererseits kann Adrenalin bei Patienten mit erniedrigtem HZV den renalen Blutfluss durch Steigerung des HZV anheben. Durch gesteigerte Glukoneogenese in der Leber und dosisabhängige Inhibition der Insulinfreisetzung erhöht Adrenalin via β_1 -Rezeptoren die Plasmaspiegel von Glukose, Laktat und freien Fettsäuren. Adrenalin führt bei septischen Patienten zwar zu einem signifikanten Anstieg des MAP, begünstigt jedoch auch das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen wie Tachykardie, Extrasystolie und Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet mit konsekutivem Laktatanstieg. Da Adrenalin ebenso den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht, sollte die Anwendung nur bei Therapierefraktarität gegenüber anderen Vasokonstriktoren erfolgen [47, 48]. Da sich die positive Inotropie von Adrenalin und Dobutamin auf zellulärer Ebene antagonisieren, sollten sie nicht miteinander kombiniert werden [49].

Dopexamin

Dopexamin ist das synthetische strukturelle Analogon von Dopamin mit β_2 -adrenerger und dopaminerg (DA₁ > DA₂) Aktivität. Es hat schwache β_1 - und keine α -adrenerge Aktivität. Dopexamin steigert das HZV, führt zu einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstands mit konsekutivem Anstieg des renalen und mesenterialen Blutflusses [50]. Bei Patienten mit erniedrigtem HZV und Stauungsherzversagen steigert Dopexamin in einer Dosis von $0,5$ - $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ das HZV und die HF und führt zu einem korrespondierenden Abfall des diastolischen Blutdrucks sowie des peripher-vaskulären Widerstands. Da die Tachyphylaxie von Katecholaminen vorwiegend durch eine abgeschwächte β_1 -Wirkung charakterisiert ist und Dopexamin vorwiegend β_2 -Rezeptoren stimuliert, besitzt Dopexamin theoretische Vorteile gegenüber Dopamin. Dopexamin wird heutzutage in der Therapie des Rechtsherzversagens und der pulmonalen Hypertonie eingesetzt. Dabei führt Dopexamin zu einer besseren Entlastung des rechten Ventrikels als intravenös infundiertes Prostazyklin [51]. Da Dopexamin als Monotherapie zu Hypotension und Tachykardie führt, wird es bei septischen Patienten in der Regel mit einem Vasokonstriktor

kombiniert. Die Hemmung der Hypophysenvorderlappenhormone, wie für Dopamin beschrieben, scheint für Dopexamin (aufgrund der geringeren DA_2 -Wirkung) nicht im gleichen Ausmaß zuzutreffen [52].

Non-adrenerge Substanzen

Vasopressin und Terlipressin

Aus zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen geht hervor, dass die progrediente Sepsis mit einem relativen Vasopressinmangel assoziiert ist und das kardiovaskuläre System hypersensibel gegenüber exogenem Arginin-Vasopressin (AVP) sowie dessen synthetischem Analogon Terlipressin (Triglycyl-Lysin-Vasopressin; TP) ist. AVP, auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bekannt, ist ein Nonapeptid, das als Prohormon in den magnozellulären Kerngebieten des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert wird. An Neurophysine als Trägerproteine gebunden, wird es über den Tractus hypothalamohypophysialis in den Hypophysenhinterlappen transportiert, wo es in Granula in den Axonendigungen gespeichert wird. Die Regulation der AVP-Freisetzung erfolgt Rezeptor-gebunden via osmotische und nicht-osmotische Stimuli, wie z.B. Erhöhung der Plasmaosmolalität, Hypovolämie und arterielle Hypotension (53). V_1 -Rezeptoren sind in glatten Gefäßmuskelzellen lokalisiert; ihre Stimulation bewirkt über ein G-Protein die Aktivierung der Phospholipase C. Diese spaltet Phosphatidylinosin-diphosphat (PIP_2) in Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat (IP_3). IP_3 setzt Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern frei, das über die Aktivierung der Myosinleichtenkettenkinase eine Vasokonstriktion bewirkt [53, 54]. V_2 -Rezeptoren befinden sich in den renalen Sammelrohren, wo sie über ein G-Protein die AC-Aktivität stimulieren und den intrazellulären cAMP-Gehalt steigern. Infolgedessen kommt es zur Aktivierung der Proteinkinase A und letztlich zum Einbau vorgefertigter Wasserkanäle (Aquaporin-2-Kanäle) in die luminale Sammelrohrmembran, wodurch V_2 -Rezeptoren eine dosisabhängige Wasserretention vermitteln [54]. Aufgrund der kurzen HWZ von 10 Minuten wird AVP in der Regel kontinuierlich infundiert.

TP kennzeichnet sich durch eine HWZ von ca. 6 Stunden und wird deshalb meistens intermittierend als Bolus (1 mg) appliziert [55], kann jedoch auch kontinuierlich ($15-30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) verabreicht werden [56]. Bei septischen Patienten steigert die exogene Zufuhr von AVP und TP zuverlässig den peripheren Widerstand und infolgedessen den arteriellen Blutdruck. Dies ist gerade dann von Bedeutung, wenn die Hypotension, wie es in der Sepsis häufig der Fall ist, mit einer verminderten Ansprechbarkeit der Gefäße gegenüber Katecholaminen einhergeht [57, 58]. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass AVP bei fehlender autonomer Insuffizienz möglicherweise HZV und DO_2 zu senken vermag [59]. Dadurch besteht die potenzielle Gefahr der Minderperfusion von Organsystemen, was gerade in der Sepsis, die per se mit einem erhöhten metabolischen Umsatz assoziiert ist

[60, 61], kritisch zu bewerten ist. Ferner konnte in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass hohe AVP-Dosen zwar den systemischen Blutdruck erhöhen, jedoch den mikrovaskulären Blutfluss kompromittieren [26]. Während es klare Hinweise dafür gibt, dass sich AVP nicht als Vasopressor für die hämodynamische Therapie über einen längeren Zeitraum (zum Beispiel als „Ersatz“ für Noradrenalin) eignet, könnte die niedrig dosierte AVP-Supplementierung im Rahmen einer Hormonersatztherapie ($0,01-0,04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$) von therapeutischem Nutzen sein. Tierexperimentell gibt es Anhaltspunkte dafür, dass eine AVP-assoziierte Reduktion des HZV und des mikrovaskulären Blutflusses möglicherweise durch Dopexamin [56] oder Dobutamin [62] verhindert werden kann. Da es jedoch keine klinische Studie gibt, die einen Überlebensvorteil durch Vasopressinanaloga gezeigt hat, sollte niedrig dosiertes Vasopressin nur dann verabreicht werden, wenn sich mit aggressiver Volumentherapie und konventionellen Vasopressoren kein ausreichender arterieller Druck erzielen lässt [30].

Kortikosteroide

Da es im Rahmen einer progredienten Sepsis häufig zur relativen Nebennierenrindeninsuffizienz kommt, erscheint es rational, Kortikosteroide zu verabreichen, um eine hormonale Homöostase zu reetablieren. Während die hochdosierte Gabe von Methylprednisolon von $4 \times$ täglich $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ mit keinem Überlebensvorteil im septischen Schock assoziiert ist, erscheint niedrig dosiertes Hydrokortison von therapeutischem Nutzen zu sein. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Hydrokortison ($200-300 \text{ mg}\cdot\text{Tag}^{-1}$) die Katecholamininfusion bei stabilisiertem Blutdruck reduziert werden kann [64-67]. In diesem Zusammenhang ist es jedoch wichtig, dass nicht jeder Patient im septischen Schock von Hydrokortison – im Sinne eines Überlebensvorteils – profitiert, sondern nur derjenige, der eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz (negativer ACTH-Test) hat [66]. Eine Hormonsubstitutionstherapie kann mit niedrig dosiertem Hydrokortison (z.B. $4-6 \times 50 \text{ mg}$ über 7 Tage) durchgeführt werden.

Phosphodiesterase-Hemmer

Der positiv-inotrope Effekte der Phosphodiesterase (PDE)-Inhibitoren resultiert aus der Hemmung der PDE-III an der Zellmembran, wodurch der Abbau von cAMP gehemmt wird und sich die cAMP-Plasmaspiegel konsekutiv erhöhen. Resultat ist eine positive Inotropie in Assoziation mit einer direkten venösen und arteriellen Vasodilatation (Inodilatation).

PDE-Hemmer können insbesondere bei Patienten mit β -Rezeptor-Downregulierung eingesetzt werden, da sie trotz einer Erhöhung der Myokardkontraktilität die myokardiale Wandspannung reduzieren und die Sauerstoffaufnahme erniedrigen. Neben einer Verminderung des PAOP und einer Steigerung des HZV verbessern PDE-Hemmer charakteristisch die diastolische Relaxation des Herzens und wirken somit positiv lusitrop. Da PDE-Inhibitoren den systemischen

Tabelle 4: Phosphodiesterase-Inhibitoren.

PDE-Hemmer	Bolusgabe	Kontinuierliche Infusion
Amrinon	0,75-1,5 mg·kg ⁻¹	5-10 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
Enoximon	0,25-0,5 mg·kg ⁻¹	2,5-10 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
Milrinon	25-50 µg·kg ⁻¹	0,375-0,75 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹

Blutdruck senken, sind sie bei Patienten mit Sepsis jedoch mit Vorsicht einzusetzen. Essentiell ist es, eine vorbestehende Hypovolämie mit aggressiver Volumengabe auszugleichen. Um einer Vasodilatation entgegenzuwirken, wird die Kombination mit einem Vasopressor, wie z.B. Noradrenalin, empfohlen. Unerwünschte Wirkungen der PDE-Hemmer sind Tachykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen sowie Thrombozytopenie [68, 69]. In Tabelle 4 sind klinisch verwendete PDE-Inhibitoren und ihre Standarddosierung aufgeführt.

Stickstoffmonoxid

Die Inhalation von NO ist heute einer der Grundpfeiler der Therapie des ausgeprägten Rechtsherzversagens und der pulmonalarteriellen Hypertonie. Inhaliertes NO (5-30 ppm) führt zu einer selektiven pulmonalen Vasodilatation, ohne dabei ausgeprägte systemvaskuläre Nebenwirkungen hervorzurufen. Die pulmonale Vasodilatation geschieht ohne Beeinträchtigung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion, so dass es weder zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Shunts noch zu einer Reduktion der arteriellen Oxygenierung kommt. Kritisch zu bewerten ist jedoch, dass NO innerhalb von Millisekunden an Hb bindet und somit in die systemische Zirkulation übertritt und fakultativ zur Bildung von gewebeschädigenden NO-Radikalen, Methämoglobinämie und/oder Hemmung der Thrombozytenaggregation führt [70]. Die NO-Inhalation sollte niemals abrupt beendet werden, da es ansonsten zu einer überschießenden pulmonalen Vasokonstriktion mit Hypoxämie und pulmonaler Hypertension kommen kann. Bei Patienten mit vorbestehender Linksherzinsuffizienz kann die Applikation von NO (bei Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion) zu einer linksventrikulären Dekompensation mit Lungenödem führen. Zu bedenken ist ebenfalls, dass NO negativ inotrop wirkt und somit eine eingeschränkte Pumpfunktion des linken Ventrikels aggravieren kann.

Prostaglandine

Neben NO ist Prostacyclin (PGI₂) der potenteste endogene Vasodilatator, dessen vasodilatierende Wirkung dosisabhängig ist und sowohl im arteriellen als auch venösen und kapillären Strombett zum Tragen kommt. Die simultane Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenaggregation bzw. der endothelialen Leukozytenadhäsion gelten als Hauptursachen für die Verbesserung des mikrovaskulären Blutflusses. Prostaglandine verursachen eine pulmonale Vasodilatation mit konsekutiver Senkung der pulmonalarte-

riellen Drücke und des pulmonalvaskulären Widerstands. Sie werden teilweise bei Rechtsherzversagen und pulmonaler Hypertension in Kombination mit linksatrial applizierter Noradrenalininfusion eingesetzt, um einem systemischen Blutdruckabfall entgegenzuwirken. Inhalativ werden PGI₂ (Flolan®; Iloprost®) und Prostaglandin E₁ (PGE₁; Minprog®) zur Therapie eines pulmonalen Hypertonus und zur Verringerung von Ventilations-/Perfusionsstörungen verabreicht. Durch die topische Applikation werden Nebenwirkungen, die bei systemischer Gabe auftreten können (ausgeprägte systemische Vasodilatation mit konsekutivem Blutdruckabfall), mitigiert [71-73].

Nitroglycerin

Die Wirkung von Nitroglycerin (NTG) beruht auf einer direkten Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur und einer Verbesserung des mikrovaskulären Blutflusses. Letzteres scheint insofern von Bedeutung zu sein, als dass NTG Sepsis-assoziierte Mikrozirkulationsschäden wahrscheinlich vermindert. Da Beeinträchtigungen des mikrovaskulären Blutflusses im Splanchnikusgebiet zu Schädigungen der Mukosabarriere mit konsekutiver bakterieller Translokation führen können, zielen neue Therapiekonzepte darauf ab, einen adäquaten Blutfluss in der Mikrozirkulation mittels aggressiver Volumentherapie und Vasopressoren wiederherzustellen und diesen mit NTG aufrechtzuerhalten („open the microcirculation and keep it open“) [74]. Aufgrund des venösen Poolings nehmen Ventrikelfüllung, Füllungsdruck, Ventrikelgröße und Wandspannung zusätzlich ab, wodurch myokardialer Sauerstoffbedarf und Perfusionsbedingungen für das subendokardiale Myokard verbessert werden. Durch die Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs soll NTG letztendlich das Verhältnis von DO₂ und VO₂ verbessern [75]. Allerdings ist eine gleichzeitige Änderung der Koronardurchblutung über eine Änderung des koronaren Perfusionsdruckes nicht auszuschließen.

In niedriger bis mittlerer klinischer Dosierung von 0,5-2 µg·kg⁻¹·min⁻¹ führt NTG nur zu einer geringfügigen Abnahme des peripheren und pulmonalen Gefäßwiderstands sowie des arteriellen Drucks und der systolischen Wandspannung. Potenzielle Nebenwirkungen von NTG sind in der Sepsis insbesondere eine Aggravation von Tachykardie und arterieller Hypotonie. Problematisch kann die Applikation von NTG ebenso bei Patienten mit eingeschränktem Gasaustausch sein, da es die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion hemmt und somit zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts (Q_s/Q_t) mit Verschlechterung der Oxygenierung und Erhöhung der alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz führt. Ferner ist zu berücksichtigen, dass eine kontinuierliche NTG-Infusion zu einer Tachyphylaxie führen kann [76].

Fazit für die Praxis

Für die effektive Kreislauftherapie eines Patienten mit Sepsis ist ein zielgerichtetes Vorgehen wichtig, dass sich an

Variablen der systemischen (MAP > 60 mmHg; Herzindex > 3 l·min⁻¹·m⁻²) und regionalen Perfusion (ScvO₂ ≥ 70%; Diurese > 0,5 ml·kg⁻¹·h⁻¹, Senkung akut erhöhter Laktatwerte, Wiederherstellung eines physiologischen pH-Werts) orientiert. Zur Aufrechterhaltung bzw. Reetablierung einer adäquaten Druck-Fluss-Beziehung ist eine frühzeitige, aggressive Volumensubstitution (40-60 ml·kg⁻¹) erforderlich. Ein Optimieren der kardialen Füllungsdrücke (PAOP = 12-15 mmHg, ZVD = 8-12 mmHg) führt in der Regel zu einer maximalen HZV-Steigerung. Um einen suffizienten arteriellen Blutdruck zu gewährleisten sind häufig Vasopressoren indiziert. Die Substanz der Wahl im hyperdynamischen septischen Schock ist Noradrenalin. Bei vermindertem HZV bzw. erniedrigter ScvO₂ – trotz adäquater Volumenzufuhr – ist die Gabe von Dobutamin (≤ 2-15 µg·kg⁻¹·min⁻¹), ggf. in Kombination mit Noradrenalin, indiziert; supraphysiologische DO₂-Werte sind jedoch nicht vorteilhaft. Während die Applikation von Hydrokortison (4-6 x 50 mg·d⁻¹ über 7 Tage) bei Patienten mit relativer Nebennierenrindensuffizienz sinnvoll ist, sollte niedrig dosiertes Vasopressin (0,01-0,04 U·min⁻¹) dem Katecholamin-refraktären septischen Schock vorbehalten bleiben. Ein Algorithmus zur hämodynamischen Therapie von Patienten mit Sepsis-bedingter arterieller Hypotension ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

men septischen Schock ist Noradrenalin. Bei vermindertem HZV bzw. erniedrigter ScvO₂ – trotz adäquater Volumenzufuhr – ist die Gabe von Dobutamin (≤ 2-15 µg·kg⁻¹·min⁻¹), ggf. in Kombination mit Noradrenalin, indiziert; supraphysiologische DO₂-Werte sind jedoch nicht vorteilhaft. Während die Applikation von Hydrokortison (4-6 x 50 mg·d⁻¹ über 7 Tage) bei Patienten mit relativer Nebennierenrindensuffizienz sinnvoll ist, sollte niedrig dosiertes Vasopressin (0,01-0,04 U·min⁻¹) dem Katecholamin-refraktären septischen Schock vorbehalten bleiben. Ein Algorithmus zur hämodynamischen Therapie von Patienten mit Sepsis-bedingter arterieller Hypotension ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

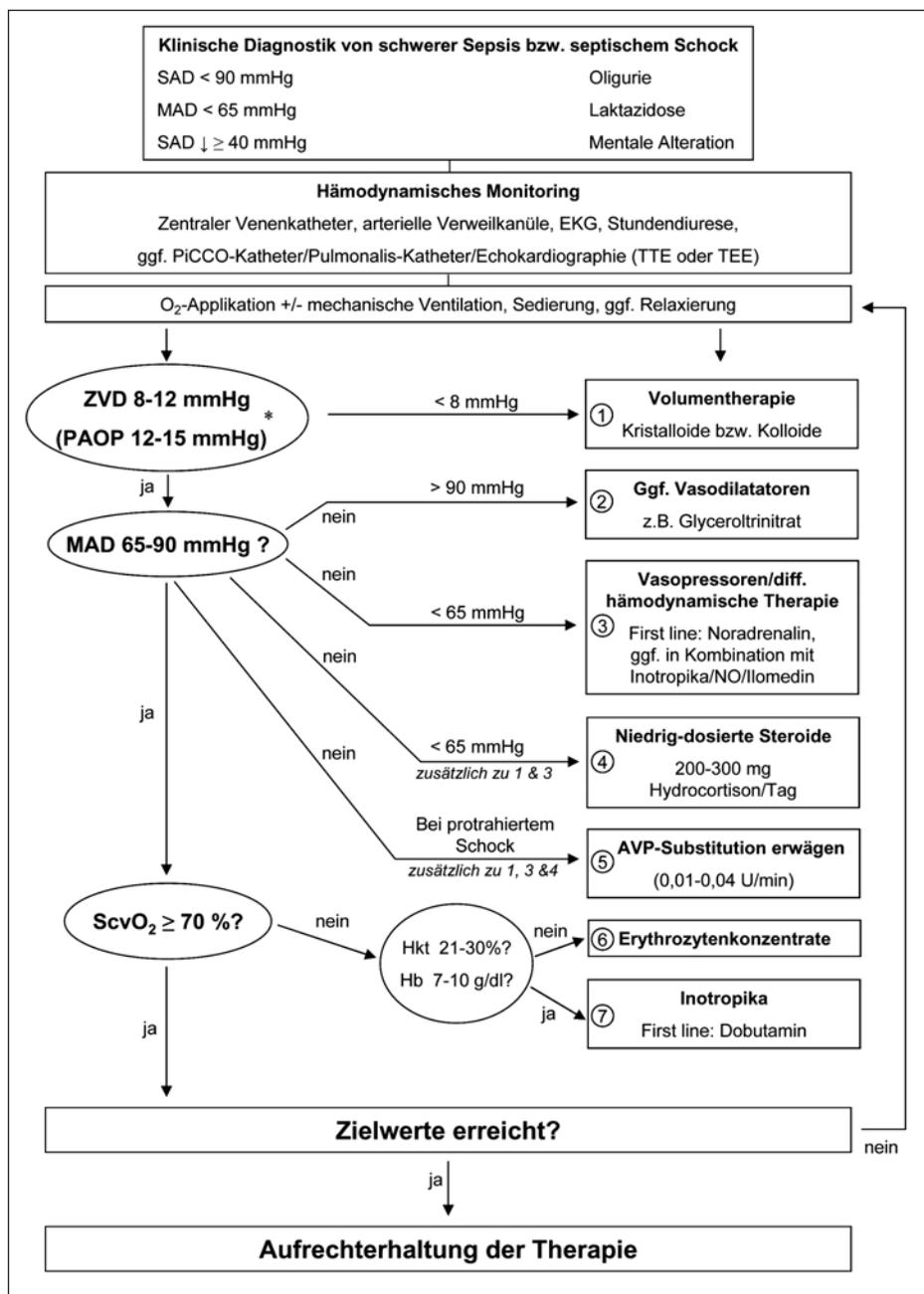


Abbildung 2: Algorithmus zur differenzierten hämodynamischen Therapie bei Patienten mit Sepsis-bedingter arterieller Hypotension.

SAD = systolischer arterieller Blutdruck, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, TTE = transthorakale Echokardiographie, TEE = transösophageale Echokardiographie, ZVD = zentraler Venendruck, PAOP = pulmonalarterieller Verschlussdruck („pulmonary artery occlusion pressure“), * = Referenzwerte für einen septischen Patienten mit Spontanatmung (bei Verwendung eines positiv endexpiratorischen Drucks (PEEP) erhöhen sich diese Werte entsprechend), ScvO₂ = zentralvenöse Sauerstoffsättigung („central venous oxygen saturation“), Hkt = Hämatokrit, Hb = Hämoglobinkonzentration, AVP = Arginin-Vasopressin.

Literatur

1. Astiz ME, Rackow EC: Septic shock. *Lancet* 351 (1998) 1501-1505
2. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP: Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 101 (1992) 1656-1662
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 273 (1995) 117-123
4. Angus DC, Linde-Zwirble Wt, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29 (2001) 1303-1310
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345 (2001) 1368-1377
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.: 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 (1992) 1644-1655
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al.: SCCM/ESICM/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31 (2003) 1250-1256
8. Ince C, Sinaasappel M: Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 27 (1999) 1369-1377
9. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'alejandro D, Oz M, Oliver JA: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95 (1997) 1122-1125
10. Taylor BS, Geller DA: Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock* 13 (2000) 413-424
11. Vincent JL: Cardiovascular alterations in septic shock. *J Antimicrob Chemother* 41 (1998) 9-15
12. Finney SJ, Evans TW: Pathophysiology of sepsis: the role of nitric oxide. In: Vincent JL, Carlet J, Opal SM (Hrsg). *The Sepsis Text*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers (2002) 211-230
13. Bone HG, Sielenkämper A, Booke M: Sauerstoffangebot in der Sepsis. *Der Anaesthesist* 48 (1999) 63-79
14. Ishiara S, Ward JA, Pruitt BA Jr, Javors MA, Cassidy RA, Mozingo DW: Biphasic changes in ventricular function during hyperdynamic endotoxemia. *Am J Physiol* 276 (1999) R1516-R1524
15. Parrillo JE, Parker MM: Septic Shock in Humans. *Ann Intern Med* 13 (1990) 227-242
16. Parker MM, Shelhamer JA, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al.: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Int Med* 100 (1984) 483-490
17. Westphal M, Daudel F, Bone HG, Van Aken H, Sander J, Stubbe H, Booke M: A new approach to an ovine model of hypodynamic endotoxaemia. *Eur J Anaesthesiol* 21 (2004) 625-631
18. Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328 (1993) 1471-1477
19. Grocott-Mason RM, Shah AM: Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24 (1998) 286-295
20. Paterson RL, Webster NR: Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *J R Coll Surg Edinb* 45 (2000) 178-182
21. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT: Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 63 (1987) 1487-1492
22. Sielenkämper AW, Yu P, Eichelbronner O, MacDonald T, Martin CM, Chin-Yee IH, Sibbald WJ: Diaspirin cross-linked Hb and norepinephrine prevent the sepsis-induced increase in critical O₂ delivery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279 (2000) H1922-H1930
23. Griminger F, Seeger W. In: Lasch HG, Lenz K, Seeger W (Hrsg). *Lehrbuch der Internistischen Intensivtherapie*. Schattauer, Stuttgart, 3. Aufl. (1997) 627-650
24. Asfar P, Pierrot M, Veal N, Moal F, Oberti F, Croquet V, et al.: Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31 (2003) 215-220
25. Connors AF, Speroff T, Dawson NY et al.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276 (1996) 889-897
26. Westphal M, Freise H, Kehrel B, Bone HG, Van Aken H, Sielenkämper AW: Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 32 (2004) 194-200
27. Rackow EC, Astiz ME, Weil MH: Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock: the relationship of oxygen consumption to oxygen delivery. *JAMA* 259 (1988) 1989-1993
28. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW: Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis* 131 (1985) 912-916
29. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al.: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32 (2004) 1928-1948
30. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32 (2004) 858-873
31. Vincent JL, De Backer D: Oxygen transport - the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med* 30 (2004) 1990-1996
32. Westphal M, Ertmer C, Van Aken H, Bone HG: Pressure or flow? *Anaesthesia and Intensive Care* 32 (2004) 437-438
33. Theilmeier G, Booke M: Norepinephrine in septic patients: friend or foe? *J Clin Anesth* 15 (2003) 154-158
34. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28 (2000) 2758-2765
35. Martin C, Viviani X, Arnaud S, Vialet R, Rougnon T: Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med* 27 (1999) 1708-1713
36. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, Geisser W, Wachter U, Wiedeck H, et al.: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 86 (1997) 818-824
37. Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 98 (2004) 461-468
38. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356 (2000) 2139-2143
39. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29 (2001) 1526-1531
40. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, Thijs LG: Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest* 95 (1989) 1282-1288
41. Jardin F, Eveleigh MC, Gurdjian F, Delille F, Margairaz A: Venous admixture in human septic shock: comparative effects of blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion on mismatching of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. *Circulation* 60 (1979) 155-159
42. Van den Berghe G, de Zegher F: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 24 (1996) 1580-1590
43. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Payen D, Carlet J, Gerlach H, et al.: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the sepsis occurrence in the acutely ill patients (SOAP) study. *Am J Resp Crit Care Med* 167 (2003) A551
44. Nevriere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F: The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154 (1996) 1684-1688
45. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA: Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 22 (1994) 1919-1925
46. Hachenberg T, Möllhoff T, Holst D, Hammel D, Brussel T: Cardiopulmonary effects of enoximone or dobutamine and nitroglycerin on mitral valve regurgitation and pulmonary venous hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11 (1997) 453-457
47. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, Camus C, Suprin E, Jouannic I, Thomas R: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 23 (1997) 664-670
48. Meier Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K: The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 23 (1997) 31-37
49. Levy MM: Pulmonary capillary pressure and tissue perfusion: clinical implications during resuscitation from shock. *New Horiz* 4 (1996) 504-518
50. Westphal M, Stubbe HD, Van Aken H, Daudel F, Schepers R, et al.: Dopexamine reverses the vasopressin-associated impairment in tissue oxygen supply but decreases systemic blood pressure in ovine endotoxemia. *Anesth Analg* 99 (2004) 878-885
51. Honkonen EL, Kaukinen L, Kaukinen S, Pehkonen EJ, Laippala P. Dopexamine unloads the impaired right ventricle better than iloprost, a prostacyclin analog, after coronary artery surgery. *J Cardiothorac*

- Vasc Anesth 12 (1998) 647-53
52. Schilling T, Grundling M, Strang CM, Moritz KU, Siegmund W, Hachenberg T: Effects of dopexamine, dobutamine or dopamine on prolactin and thyrotropin serum concentrations in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 30 (2004) 1127-1133
 53. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 120 (2001) 989-1002
 54. Birnbaumer M: Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 11 (2000) 406-410
 55. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359 (2002) 1209-1210
 56. Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, Bone HG: Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: Impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 29 (2003) 301-308
 57. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al.: The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: A retrospective analysis. *Anesth Analg* 93 (2001) 7-13
 58. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al.: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107 (2003) 2313-2319
 59. Laszlo FA, Laszlo F Jr, Wied DE: Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev* 43 (1991) 73-108
 60. Uehara M, Plank LD, Hill GL: Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: A basis for clinical care. *Crit Care Med* 27 (1999) 1295-1302
 61. Plank LD, Hill GL: Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 24 (2000) 630-638
 62. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E: The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg* 97 (2003) 1756-1763
 63. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26 (1998) 645-50
 64. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, 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
 65. Chawla K, Kupfer Y, Tessler S: Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 27 (1999) A33 (Abstract)
 66. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288 (2002) 862-871
 67. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al.: Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 167 (2003) 512-520
 68. Boldt J, Hammermann H, Hempelmann G: What is the place of the phosphodiesterase inhibitors? *Eur J Anaesthesiol Suppl* 8 (1993) 33-37
 69. Burchardi H, Briegel J, Eckart J, et al.: Hämodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 41 (2000) 560-631
 70. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM: Inhaled Nitric Oxide: Basic Biology and Clinical Applications. *Anesthesiology*. 91 (1999) 1090-1121
 71. Kelleher RM, Rose AA, Ordway L: Prostaglandins for the control of pulmonary hypertension in the postoperative cardiac surgery patient: nursing implications. *Crit Care Nurs Clin North Am* 3 (1991) 741-748
 72. Kerins DM, Murray R, FitzGerald GA: Prostacyclin and prostaglandin E1: molecular mechanisms and therapeutic utility. *Prog Hemost Thromb* 10 (1991) 307-337
 73. Kieler Jensen N, Houtz E, Ricksten SE: A comparison of prostacyclin and sodium nitroprusside for the treatment of heart failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9 (1995) 641-646
 74. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C: Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 8 (2004) 462-468
 75. Kal JE, Vergroesen I, van Wezel HB: The effect of nitroglycerin on pacing-induced changes in myocardial oxygen consumption and metabolic coronary vasodilation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 88 (1999) 271-278
 76. Möllhoff T, Rosiers P, Van Aken H: Urapidil, sodium nitroprusside and nitroglycerin. Effects on haemodynamics, venous admixture and arterial oxygenation after coronary artery bypass grafting. *Drugs* 40 (1990) 73-76.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Martin Westphal*
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
 und operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 D-48149 Münster
 Tel.: 0251-83-47255
 Fax: 0251-83-48667
 E-Mail: Martin.Westphal@gmx.net

Antworten CME 5/05 (Heft 5/2005)

Frage 1 :	b	Frage 3 :	e	Frage 5 :	c	Frage 7 :	b	Frage 9 :	a
Frage 2 :	d	Frage 4 :	c	Frage 6 :	a	Frage 8 :	b	Frage 10 :	e

Multiple-Choice-Fragen (CME 10/05)

- Zu den pathophysiologischen Veränderungen in der hyperdynamen Sepsis gehören:**
 - Eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstands
 - Eine Erniedrigung des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstands
 - Eine Erhöhung der Nachlast
 - Eine Erhöhung der linksventrikulären Schlagarbeit
 - Eine Reduktion des systemischen Blutflusses
 - Aussagen 1, 3 und 5 sind richtig
 - Aussagen 2 und 3 sind richtig
 - Aussagen 2, 3 und 4 sind richtig
 - Aussagen 2, 3 und 5 sind richtig
 - Alle Aussagen sind falsch
- Zu den pathophysiologischen Veränderungen in der hypodynamen Sepsis gehören:**
 - Ein erhöhtes Herzzeitvolumen
 - Eine ökonomisierte Herzarbeit
 - Ein verminderter pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand
 - Ein unbeeinträchtigter Sauerstofftransport
 - Ein initial erhöhter systemvaskulärer Gefäßwiderstand
- Die hämodynamische Unterstützung bei Patienten im septischen Schock sollte primär mit Volumen stattfinden, da eine progressive Tachyphylaxie gegenüber exogenen Katecholaminen häufig die Kreislauftherapie erschwert.**
 - Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch.
 - Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig.
 - Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch.
 - Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch.
 - Aussagen 1 und 2 sind falsch.
- Welches Katecholamin ist die vasoaktive Substanz der 1. Wahl bei erwachsenen Patienten im hyperdynamen-hypotensiven septischen Schock?**
 - Adrenalin
 - Noradrenalin
 - Dopamin
 - Dobutamin
 - Dopexamin
- Unter der renoprotektiven Dopamindosis versteht man die folgende Dosierung:**
 - $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
 - $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
 - $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
 - $7,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
 - Es gibt keine evidenzbasierte renoprotektive Dopamindosis
- Bei einem Patienten mit Vasoplegie und erniedrigtem Herzzeitvolumen trotz adäquater Volumentherapie könnte die folgende Kombinationstherapie sinnvoll sein:**
 - Adrenalin und Dobutamin
 - Noradrenalin und Dopexamin
 - Noradrenalin und Dobutamin
 - Dopexamin und Dobutamin
 - Dobutamin und niedrig dosiertes Vasopressin
 - Aussagen 1, 3 und 5 sind richtig
 - Aussagen 2 und 3 sind richtig
 - Aussagen 2, 3 und 4 sind richtig
 - Aussagen 2, 3 und 5 sind richtig
 - Alle Aussagen sind falsch
- Welche Variablen werden zur Berechnung des SVRI benötigt?**
 - Mittlerer arterieller Blutdruck, HZV
 - Mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD, HZV
 - Mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD, Herzindex
 - Systolischer Blutdruck, ZVD, Herzindex
 - Systolischer Blutdruck, ZVD, HZV
- Vasopressin kann die vasokonstriktorische Wirkung von Noradrenalin verstärken, da beide Substanzen zu einer Aktivierung von α_1 -Rezeptoren führen.**
 - Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch.
 - Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig.
 - Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch, Verknüpfung ist falsch.
 - Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig, Verknüpfung ist falsch.
 - Aussagen 1 und 2 sind falsch
- Welche Aussagen zu Vasopressin und Terlipressin treffen zu?**
 - Vasopressinanaloga können in vasoaktiven Dosen möglicherweise die mukosale Darmdurchblutung verschlechtern.
 - Zur Kreislauftherapie von Patienten mit Sepsis gelten AVP-Dosierungen zwischen $0,1$ und $0,4 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ als sicheres Therapiekonzept.
 - Der Vorteil von Vasopressinanaloga ist, dass sie das Herzzeitvolumen nicht beeinträchtigen.
 - Vasopressinanaloga können selbst im katecholaminrefraktären Schock zu einer suffizienten Blutdruck-erhöhung führen.
 - Bis dato ist es ungeklärt, ob Vasopressin und Terlipressin die Mortalität von Patienten mit Sepsis reduzieren können.
 - Aussagen 1, 3, 4 und 5 sind richtig
 - Aussagen 2 und 3 sind richtig
 - Aussagen 1, 4 und 5 sind richtig
 - Aussagen 2, 4 und 5 sind richtig
 - Alle Aussagen sind richtig
- Zur Evaluierung des Volumenstatus eines Patienten im Verlauf ist die folgende Variable am ungeeignetsten:**
 - Zentralvenöser Druck
 - Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
 - Mittlerer arterieller Blutdruck
 - Hämatokrit
 - Links atrialer Druck.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 10/05) (aus Heft 10/2005)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben)

Name: _____ PLZ, Ort _____

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Beitrag, wenn mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet wurden. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Punkte.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen: <http://cme.anaesthesisten.de>

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von den anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluss ist der **30.11.2005**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 393 81 95)** zurück.

Fragen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Antwortfeld	a									
	b									
	c									
	d									
	e									

MUSTER

DIOmed Verlags GmbH PvSt. DPAG 01/02	Obere Schmiedgasse 11 B 2330 012345	DE-90403 Nürnberg Entgelt bezahlt 000
--	---	---



Mitgliedsnummer

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg

Tel.: 0911/93 37 80, Fax: 0911/393 81 95,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de / <http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de / <http://www.bda.de>

Geschäftsführung

Dr. med. Alexander Schleppers
Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz
Sekretariat:
Monika Gugel 0911/933 78 11
Alexandra Hisom, M.A. 0911/933 78 12
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
E-Mail: bda@dgai-ev.de

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
Ass. iur. Evelyn Weis
Sekretariat:
Ingeborg Pschorn (L - Z) 0911/933 78 17
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K) 0911/933 78 27
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de

Mitgliederverwaltung / Buchhaltung

Kathrin Barbian / Karin Rauscher 0911/933 78 16
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 / 933 78 17 oder 27, Fax: 0911 / 393 81 95
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 / 58 04 41, Fax: 06196 / 58 04 42
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 / 401 85 33, Fax: 0241 / 401 85 34
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)