

# Sepsis und septischer Schock

## Kardiovaskuläres Versagen in der Sepsis

Uwe Janssens • Jürgen Graf



**Bei schwerer Sepsis und septischem Schock ist die frühe hämodynamische Verbesserung – neben der Fokuskontrolle – von herausragender Bedeutung für die Prognose des Patienten. Die Tatsache, dass das Herzzeitvolumen beim septischen Patienten oft normal oder sogar erhöht ist, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass oft bereits eine relevante Einschränkung der links- und rechtsventrikulären Pumpleistung vorliegt. Dieser Beitrag erläutert die Therapie der myokardialen Dysfunktion im Rahmen der Sepsis.**

**Relevanter Kostenfaktor** Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock spielen unter prognostischen wie sozioökonomischen Aspekten eine herausragende Rolle in der Betreuung kritisch kranker Patienten. Mit ca. 60 000 Todesfällen sind septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache – nach dem akuten Myokardinfarkt und Tumorleiden [1]. Dabei liegen die direkten anteiligen Kosten, die allein für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis anfallen, bei ca. 1,77 Milliarden Euro – was groben Schätzungen zu Folge etwa 30% des Gesamtbudgets der Intensivmedizin entspricht [1].

**Definition des Krankheitsbildes** Sepsis ist die systemische, inflammatorische Antwort auf eine Infektion. Schottmüller [2] formulierte schon 1914 eine bis zum heutigen Tage verbind-

liche Definition der Sepsis: „... eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektive oder objektive Krankheitsercheinungen ausgelöst werden.“ Die systemische Einschwemmung von Mikroben (Bakterien, Pilzen, Viren, Protozoen) oder von mikrobiellen Produkten (Endotoxine, Superantigene, ADP-ribosylierende Toxine wie das Pseudomonas-Exotoxin A und Porenbildner) führt zur Aktivierung vieler körpereigener Mediatorsysteme [3] – kann aber auch zu direkten Organschäden führen [4].

Bei einer Sepsis lösen fortlaufend eingeschwemmte Mikroben bzw. mikrobielle Produkte eine systemisch-inflammatorische Reaktion aus; zuweilen kommt es auch unmittelbar zu Organschädigungen.

**Letalität nach wie vor hoch** Trotz erheblicher Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis, trotz Verfeinerung diagnostischer und therapeutischer Verfahren: Die Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist unverändert hoch. Dabei spielen

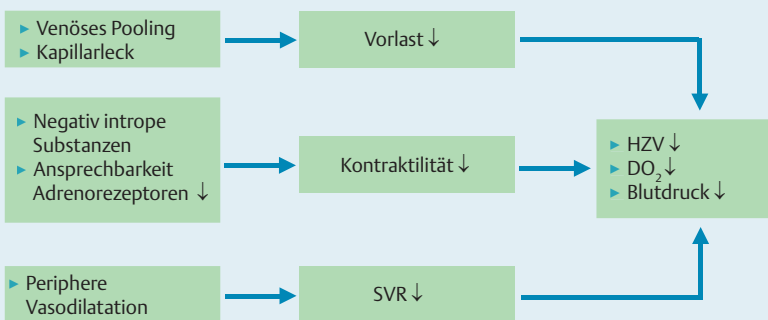
- ▶ ausgeprägte kardiozirkulatorische Störungen mit Vasodilatation und therapierefraktärer arterieller Hypotonie aber auch
- ▶ direkte Einschränkungen der myokardialen Pumpfunktion im Sinne der septischen Kardiomyopathie eine zentrale Rolle (◉ Abb. 1).

### Pathogenese der Sepsis

**Überschießende Immunreaktion** Im Verlauf der Sepsis führt die Stimulation von Immunsystem und Endokrinium zur Aktivierung und Freisetzung zahlreicher humoraler und zellulärer Mediatoren.

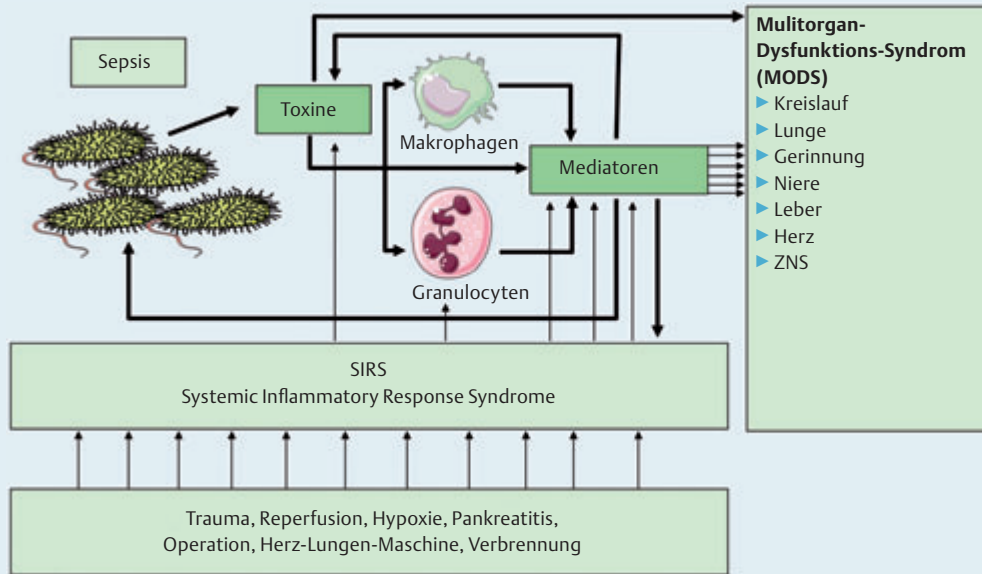
**Abb. 1** SVR = peripherer Gefäßwiderstand; HZV = Herzzeitvolumen;  $DO_2$  =  $O_2$ -Transport.

#### Abfall von HZV und Blutdruck beim septischen Schock



## Pathophysiologie bei schwerer Sepsis, septischem Schock und eskalierendem SIRS

Abb.: Müller-Weidau U, Buerke M, Christoph A et al. Septische Kardiomypathie. Intensivmed 2006;43:486–497



**Abb. 2** Bakterientoxine wie das Endotoxin gramnegativer Bakterien schädigen bei schwerer Sepsis und septischem Schock die Organe des Patienten direkt. Zusätzlich aktivieren sie Immunzellen (Granulozyten und Makrophagen) zur Freisetzung von Mediatoren. Diese Mediatoren sollen primär Bakterien zerstören und Toxine inaktivieren. Bei einer überschießenden Produktion können sie aufgrund ihrer Aggressivität allerdings auch die Organe des Patienten schädigen. Direkte und indirekte Toxin- und Mediatoreffekte führen letztlich zum Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom und zum Multiorganversagen unter Einbeziehung des Herzens.

- ▶ 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 [5].

Die Immunzellaktivierung ist evolutionsbiologisch ein protektiver Mechanismus

- ▶ zur Zerstörung der Bakterien und
- ▶ zur Inaktivierung der Bakterientoxine.

Bei überschießender Produktion von proinflammatorischen Substanzen schädigen diese allerdings auch die Organe des Patienten [4].

**Auch nichtinfektiöse Ursachen** Nicht nur Infektionen, sondern auch nichtinfektiöse Stimuli können die Abwehrmechanismen triggern und zu einem klinischen Erscheinungsbild führen, das sich von der bakteriellen Sepsis kaum oder gar nicht unterscheidet (▶ Abb. 2). Unabhängig davon, ob die Ursache infektiös oder nichtinfektiös ist, verläuft die Reaktion relativ uniform: Eine massive Freisetzung von Mediatoren, die – in einem komplexen Netzwerk – in redundanter und pleiotroper Weise interagieren und auf diese Weise

- ▶ zum mediatorinduzierten systemischen Inflammationsreaktions-Syndrom (SIRS) und
- ▶ zu einem Multiorgan-dysfunktions-Syndrom (MODS)

führen (▶ Abb. 2). Dabei kann das Herz jederzeit Zielorgan dieser Vorgänge werden [4].

Obwohl eigentlich ein protektiver Mechanismus, kann die übermäßige Immunzellaktivierung Organe schädigen. Auch nichtinfektiöse Ursachen können ein Krankheitsbild verursachen, das dem der Sepsis gleicht, und zu SIRS und MODS führen.

**Störung von Makro- und Mikrozirkulation** Bei schwerer Sepsis geht die Entzündungsantwort mit

- ▶ einer erheblichen vasomotorischen Dysregulation und
  - ▶ einer Störung der Endothelfunktion
- mit konsekutiver Distributionsstörung in der Makro- und Mikrozirkulation einher. Trotz des zumindest initial regelmäßig erhöhten  $O_2$ -Angebots kommt es infolge der verminderten  $O_2$ -Utilisation zur Hypoxie einzelner Organe.

Tab. 1 nach [10]

## Septischer Schock – ein Schmelztiegel verschiedener Schock-Ätiologien

**Hypovolämisch**

- ▶ Kapillarleck (absolute Hypovolämie)
- ▶ Venodilatation (relative Hypovolämie)

**Kardiogen**

- ▶ Abnahme der Kontraktilität

**Obstruktiv**

- ▶ Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstands

**Distributiv (Hypoperfusion trotz eines normalen/erhöhten Herzzeitvolumens)**

- ▶ Makrovaskulär
  - ▷ Blutfluss im Splanchnikusgebiet herabgesetzt

- ▶ Mikrovaskulär

- ▷ Shunts

**Zytotoxisch**

- ▶ Zelluläre  $O_2$ -Verwertungsstörung trotz adäquater  $O_2$ -Versorgung

## NO, NO-Synthase und Vasodilatation

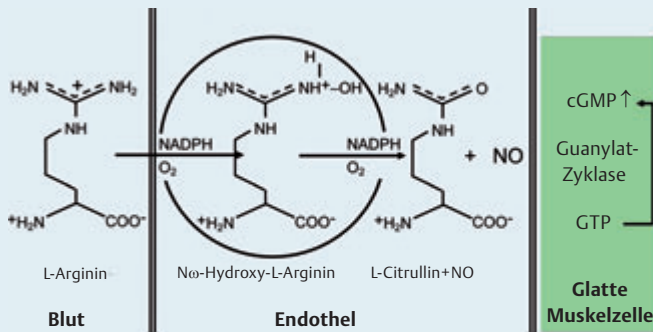


Abb.: Virenti U. (Hrsg.), 1996 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Berlin: Springer, 1996

**Abb. 3**

NO = Stickstoffmonoxid;  
GTP = Guanosintriphosphat;  
cGMP = Zyklisches Guanosinmonophosphat

**Abb. 4** Theoretische Druck-Volumen-Kurven bei Normalpersonen, überlebenden und verstorbenen Patienten mit Sepsis. Bei Patienten mit Sepsis ist die Kontraktilität vermindert (abgeflachte Steigung (Slope) der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung,  $E_{max}$ ). Bei überlebenden Patienten kommt es kompensatorisch bei abnehmender systolischer Kontraktilität zur enddiastolischen Dilatation der Ventrikel. Bei den verstorbenen Patienten fehlt dieser Kompensationsmechanismus. Die Ventrikelcompliance nimmt nicht zu, sodass das Schlagvolumen bei gleichzeitiger systolischer und diastolischer Dysfunktion abnimmt.

## Druck-Volumen-Kurven

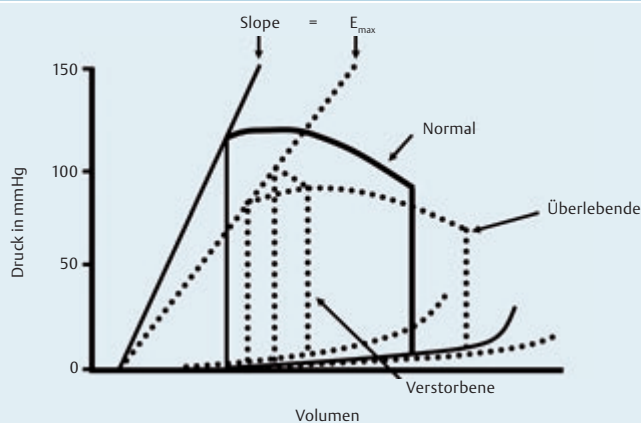


Abb.: Virenti U. (Hrsg.), 1997 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Berlin: Springer, 1997

## Hämodynamische Veränderungen beim septischen Schock

**Kardiovaskuläre Dysfunktion** Waissbren beschrieb 1951 erstmalig die kardiovaskuläre Dysfunktion im Rahmen der Sepsis [6]. Das charakteristische hämodynamische Profil septischer Patienten ist gekennzeichnet durch

- ▶ Tachykardie,
- ▶ erhöhten Herzzeitindex (CI) und
- ▶ erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand (SVR),

wie Wilson schon 1965 darstellte [7]. Die damals postulierte „frühe hyperdynamische Phase“ („Warm Shock“) und der Übergang in eine späte „hypodynamische Schockphase“ („Cold Shock“) ist sicher eine Simplifizierung der wesentlich komplexeren Vorgänge [8]. Unbehandelt kommt es bei der Sepsis

- ▶ in 70 bis 80% der Fälle zum Blutdruckabfall und
- ▶ bei fehlender Volumensubstitution auch zur Erniedrigung des HZV [9].

Das hämodynamische Profil des septischen Schocks wird durch viele pathophysiologische Veränderungen beeinflusst. Hier finden sich einzelne Komponenten des hypovolämischen, obstruktiven, kardiogenen, distributiven und zytotoxischen Schocks wieder (▶ Tab. 1) [10].

Tachykardie, ein erhöhter CI und ein erniedrigter peripherer Gefäßwiderstand sind typisch für die Sepsis. Unbehandelt fällt in 70–80% der Fälle der Blutdruck ab, bei fehlender Volumensubstitution sinkt das HZV.

**Vasodilatation** Für den abnehmenden Gefäßtonus wurden ursprünglich vasodilatierende Mediatoren wie Histamine, Kinine und Prostaglandine verantwortlich gemacht – sie werden bei der Sepsis in Gegenwart von Endotoxin und Zytokinen freigesetzt. Im Tierversuch induzieren beispielsweise

- ▶ Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und
- ▶ Interleukin-1 (IL-1)

eine stickstoffmonoxidassoziierte Vasodilatation. NO wird ubiquitär durch verschiedene Zelltypen gebildet und entfaltet auf vaskulärer und zellulärer Ebene sowohl nützliche wie auch schädliche Effekte [11].

**Bedeutung des Stickstoffs (NO)** Unter physiologischen Bedingungen wird NO aus L-Arginin (L-Arg) im Endothel durch die konstitutive NO-Synthase (cNOS) gebildet. NO diffundiert in die benachbarten glatten Muskelzellen und aktiviert die Guanylatcyclase. Zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) wird gebildet, welches durch Aktivierung einer cGMP-abhängigen Proteinkinase zur Relaxation der Gefäße führt (▶ Abb. 3).

Während einer Sepsis stimulieren verschiedene inflammatorische Mediatoren wie

- ▶ Interferon,
- ▶ TNF- $\alpha$ ,
- ▶ IL-1 oder
- ▶ plättchenaktivierender Faktor (PAF) und
- ▶ Endotoxin

die Bildung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) mit nachfolgender Freisetzung großer Mengen NO und einer konsekutiv ausgeprägten Vasodilatation. NO-Synthaseinhibitoren wie NG-Monomethyl-L-Arginine (L-NMMA) oder G-Arginin-Methylester (L-NAME) bewirken im Tierversuch einen Anstieg des Gefäßwiderstands und des arteriellen Drucks [11]. Ähnliche Effekte lassen sich auch mit L-Lysin und L-Thiocitrullin erzielen.

**Träge Adrenorezeptoren** Eine verminderte Ansprechbarkeit der Adrenorezeptoren auf endogene und exogene Katecholamine trägt zur Abnahme des peripheren Widerstandes im vasodilatatorischen Schock bei. Ursächlich sind wahrscheinlich

- ▶ eine „Down-Regulation“ der Adrenorezeptoren an den Zellmembranen glatter Muskelzellen sowie
- ▶ eine Unterbrechung der Signaltransduktion auf Postrezeptorebene [12].

NO und andere inflammatorische Mediatoren sowie eine zunehmende Azidose spielen dabei eine wesentliche Rolle [12].

## Myokardiale Dysfunktion

**Unzureichende Beachtung** Klinisch wird der sepsisbedingten Schädigung des Herzens oft keine allzu große Bedeutung beigemessen. Der Grund: Die kardiale Pumpleistung scheint im Vergleich zum gesunden Patienten oft nicht erniedrigt, sondern – in der „hyperdynamen Phase“ – teilweise sogar erhöht [4]. Erst Mitte der 80er Jahre konnten in Studien mit dem Pulmonalarterienkatheter und der Radionuklidventrikulographie klinisch relevante, sepsisassoziierte Veränderungen der Myokardfunktion nachgewiesen werden [13].

**Kardiale Beeinflussung durch die Sepsis** Mittlerweile liegt eine Fülle von Daten vor, die den Zusammenhang zwischen Sepsis und kardialer Dysfunktion belegen. Dabei ist sowohl der linke als auch der rechte Ventrikel betroffen [14].

- ▶ Überlebende Patienten mit septischem Schock hatten initial eine deutlich reduzierte Ejektionsfraktion von 32% trotz eines erhöhten HZV. Nach erfolgreicher Therapie der Sepsis normalisierte sich die Ejektionsfraktion in den folgenden 10 Tagen [15].
- ▶ Die diastolische Dysfunktion ist neben der Abnahme der systolischen Kontraktilität

ebenfalls von Bedeutung [16]. Bei überlebenden Patienten einer Sepsis fand sich bei reduzierter systolischer Kontraktilität ein erhöhtes enddiastolisches Volumen [17].

- ▶ Verstorbene Patienten hatten in dieser Studie eine erniedrigte linksventrikuläre Compliance [17]. Das enddiastolische Volumen war bei diesen Patienten als Folge der reduzierten systolischen Pumpfunktion erhöht (▶ Abb. 4), ohne dabei – wie bei den Überlebenden – die Abnahme der systolischen Pumpfunktion zu kompensieren.

**Beurteilung der Herzfunktion** Bei der Einschätzung der myokardialen Pumpfunktion eines septischen Patienten ist zu berücksichtigen, dass sich die Referenzwerte der Herzfunktionsparameter auf einen peripheren Gefäßwiderstand (SVR) von  $1100 \text{ dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5$  beziehen [9, 18].

- ▶ Entsprechende Parameter liegen für den niedrigen SVR im septischen Schock von unter  $400 \text{ dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5$  jedoch nicht vor.

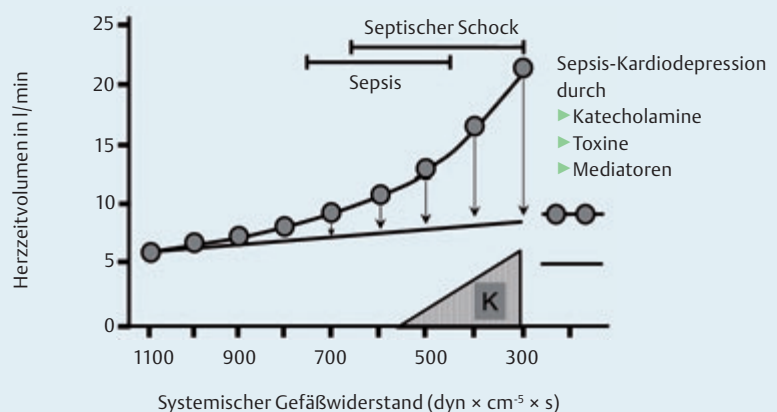
Aufgrund der inversen Beziehung zwischen Nachlast und Herzindex bzw. linksventrikulärem Schlagarbeitsindex sollten bei Sepsis für eine valide Beurteilung hämodynamischer oder echokardiographischer Messwerte die Referenzwerte in Abhängigkeit vom SVR zugrunde gelegt werden. Bei einem erniedrigten SVR von  $400 \text{ dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5$  wären in der Sepsis demzufolge

- ▶ Herzzeitvolumenindizes von  $6\text{--}9 \text{ l}/\text{min} \times \text{m}^2$  und
- ▶ Schlagvolumenindizes von  $70\text{--}100 \text{ ml}/\text{m}^2$

Ausdruck einer normalen oder nur leicht reduzierten Pumpfunktion – und charakteristisch für ein wenig geschädigtes Herz [19]. Eine solche Kompensation mit einem Anstieg des HZV auf das 2- bis 3fache der Norm wird im septischen Schock nur selten beobachtet (▶ Abb. 5).

**Abb. 5** Bei zunehmender Vasodilatation mit Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes wäre zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldrucks von  $90 \text{ mmHg}$  der errechnete Anstieg des Herzzeitvolumens (o-o) erforderlich, der von einem gesunden Herzen auch erbracht werden kann. Die realen, gemessenen Herzzeitvolumina liegen jedoch deutlich niedriger (–). Die Pumpfunktionsparameter des Herzens sind im Vergleich zu gesunden Probanden mit normalem systemischem Gefäßwiderstand meist nicht erniedrigt oder sogar leicht erhöht. Unter Berücksichtigung der inversen Korrelation mit dem systemischen Gefäßwiderstand ist die eingeschränkte Pumpleistung des Herzens bei vielen Patienten in der hyperdynamen Phase des septischen Schocks aber auch in der normotonen Phase der Sepsis rasch evident.

## Myokarddepression in der Sepsis



## Negative & positive NO-Wirkungen auf die Myokardfunktion in der Sepsis

### Myokarddepression

- ▶ Veränderungen der Proteinkinase-Aktivität und des L-Typ-Ca<sup>++</sup>-Kanals
- ▶ Desensibilisierung der Myofilamente gegenüber Kalzium
- ▶ Abnahme cAMP via Phosphodiesterase
- ▶ Direkte Hemmung der mitochondrialen Atmung und ATP Bildung im Myokard
- ▶ Direkter zellulärer Schaden nach Bindung an reaktive O<sub>2</sub>-Spezies und Bildung von Peroxynitrit
- ▶ Triggerung der Apoptose in Kardiomyozyten

### Kardioprotektion

- ▶ Zunahme der Myokardperfusion durch Vasodilatation
- ▶ Reduktion des ischämischen Reperfusionsschadens durch freie Radikalfänger
  - ▷ Inhibierung der Thrombozytenaggregation
  - ▷ Hemmung der Leukozytenadhäsion an Endothelzellen
  - ▷ Stabilisierung der Zellmembranen
- ▶ Antiarrhythmisches Potential von NO
- ▶ Makrophagenaktivierung

Tab. 2 nach [26]

Die in Relation zur Nachlastsenkung evidente Einschränkung der Herzfunktion ist das wesentliche Kennzeichen der akuten septischen Kardiomyopathie [4]. Die kardiale Dysfunktion kann innerhalb der ersten 24 Stunden eines septischen Schocks beobachtet werden und ist bei Überlebenden nach 7–10 Tagen vollständig reversibel.

**Herzfrequenzstarre** Typischerweise findet sich bei der septischen Kardiomyopathie eine ausgeprägte Einschränkung der bedarfsorientierten Herzfrequenzregulation. Diese Einschränkung kann als Reduktion der Herzfrequenzvariabilität („Herzfrequenzstarre“) gemessen werden [4, 20, 21]. Dabei korreliert das Ausmaß dieser autonomen Dysfunktion mit dem Schweregrad des MODS und mit der Prognose [22].

### Ursachen der myokardialen Dysfunktion

Die Ursachen der Kardiodepression bei Sepsis sind weiterhin nicht eindeutig geklärt.

- ▶ Die Theorie einer globalen Minderperfusion des Herzens mit nachfolgender Ischämie konnte im Tierversuch und im humanen Experiment widerlegt werden [23].
- ▶ Die Gegenwart einer Substanz mit kardiodepressiver Wirkung wird weiterhin diskutiert. Diese so genannte „Myocardial Depressant Substance“ (MDS) [14, 16] konnte bisher nicht eindeutig identifiziert werden [18].
- ▶ Früh nachweisbare Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 entfalten nachweislich eine kardiodepressive Wirkung [24].

Viele andere Mediatoren und Signalübertragungswege sind ebenfalls in die pathophysiologischen Abläufe involviert. Proinflammatorische Zytokine wirken nicht nur kardiodepressiv, sie

werden in der Sepsis auch im Herzen selbst gebildet und verstärken so Myokard-Depression und Herzschrägung [4,25].

Eine endgültige Erklärung zur Entstehung der Myokard-Depression im Rahmen der Sepsis existiert bislang nicht.

### Die negativ inotrope Mediatorokaskade

**Rolle des NO** Zirkulierendes Endotoxin gramnegativer Bakterien, TNF- $\alpha$  und IL-1 sowie andere Zytokine bewirken eine Expression von iNOS im Endothel, den glatten Muskelzellen, dem Endokard und von Makrophagen [19,26] mit Freisetzung großer Mengen NO. In der Herzmuskelzelle wird NO über cGMP-abhängige wie cGMP-unabhängige Mechanismen gebildet (◉ Abb. 6). In unterschiedlichen experimentellen Fragestellungen (isolierte Kardiomyozyten, Papillarmuskelpräparationen, ex vivo perfundierte Herzen) war NO mit einem Abfall der Kontraktilität vergesellschaftet [13].

**Auswirkungen von NO auf das Herz** Drei wesentliche Effekte von NO an der Herzmuskelzelle sind:

- ▶ Die Veränderung der cGMP-abhängigen Proteinkinase-Aktivität und des L-Typ-Kalzium-Kanals
- ▶ Die Desensibilisierung der Myofilamente gegenüber Kalzium
- ▶ Die Abnahme des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) über die Aktivierung der cGMP-abhängigen Phosphodiesterase

Unklar ist, ob die vermehrte NO-Produktion bei Sepsis einen ausschließlich negativen Einfluss hat (◉ Tab. 2). Experimentelle Studien lassen vermuten, dass NO auch nützliche und protektive Effekte entfaltet [26].

### Diagnostik der septischen Kardiomyopathie

**Grundsatz der Sorgfalt** Durch die zum Teil erhebliche Nachlastsenkung wird das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion echokardiographisch eher unterschätzt [27]. Daher muss

- ▶ die klinische und bettseitige apparative Diagnostik sorgfältig durchgeführt und
- ▶ das hämodynamische Profil zusammen mit der echokardiographisch erfassten Pumpfunktion dargestellt werden.

**Laborparameter** Bei bis zu 80% der Sepsispatienten finden sich Troponin-Erhöhungen bzw. CK-MB-Erhöhungen; sie sind mit einer

schlechten Prognose assoziiert [28, 29]. Verschiedene Studien zeigten eine Erhöhung natriuretischer Peptide als Hinweis auf die myokardiale Beteiligung bei der Sepsis [4]. Eine Erhöhung von BNP oder NT-proBNP ist invers mit der Prognose assoziiert [30–32].

**Relation von HZV zu SVR** Entscheidend in Diagnostik und Monitoring bleibt das Herzzeitvolumen bezogen auf den peripheren Gefäßwiderstand. Eine Alternative ist die Bestimmung des Cardiac Power Index (Cpi) als Produkt von mittlerem Blutdruck (MAP) und Herzfluss in Relation zum systemischen Gefäßwiderstand [33]:

$$Cpi = MAP \times HI \times 0,0022 \text{ (W/m}^2\text{)}$$

**Praxistipp:** Für den septischen Schock charakteristische Cpi-Werte sind 0,5–1,0 W/m<sup>2</sup> bei einem systemischen Gefäßwiderstand-Index (SVRI) von < 1500 dyn × s × cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>. Normalwerte liegen im Bereich Cpi 0,5–0,7 und SVRI von 1 000–2 500 dyn × s × cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup> [4, 33].

Mit welchem Verfahren das Herzzeitvolumen bestimmt wird (Pulmonalarterienkatheter, PiCCO-System o.ä.) bleibt dem behandelnden Arzt überlassen. Maßgeblich sind hier die persönliche Erfahrung in der Durchführung der jeweiligen Methode und in der Interpretation der Messergebnisse.

**Therapiemaßnahmen**

**O<sub>2</sub>-Versorgung und Fokussanierung** Die Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks erfordert zunächst die Implementierung aller allgemein gültigen Verfahren zur Behandlung schwerkranker Patienten wie Sicherstellung der Atmung, Schmerzbekämpfung und eine ausreichende Sedierung [34, 35]. Ziel der hämodynamischen Stabilisierung ist, ein adäquates zelluläres O<sub>2</sub>-Angebot unmittelbar nach Diagnosestellung zu erreichen. Dabei sollte sich der behandelnde Arzt an den aktuellen Leitlinien orientieren [1, 35]. Im Vordergrund steht – soweit als möglich – die Fokussanierung mit

- ▶ unmittelbarer,
- ▶ am Risikoprofil des Patienten ausgerichteter,
- ▶ intravenöser,
- ▶ hochdosierter antimikrobieller Therapie [1], die im weiteren Verlauf dem Antibiotogramm anzupassen ist.

**Volumensubstitution** Die frühzeitige Volumenzufuhr ist sicherlich die wichtigste Maßnahme, um über ein ausreichendes zirkulierendes Blutvolumen

- ▶ einen suffizienten venösen Rückstrom,
  - ▶ kardiale Vorlast und
  - ▶ ein adäquates HZV
- zu erzielen [36]. Dabei hat sich das Gesamtvolumen der infundierten Flüssigkeiten eng am klinischen Erfolg zu orientieren (Hautdurchblutung, Vigilanz, Urinausscheidung, mittlerer arterieller Blutdruck, HZV).

Angeichts der ausgeprägt interindividuellen Unterschiede in der zentralen Hämodynamik lassen sich keine allgemeingültigen Zielgrößen der kardialen Vorlast formulieren.

- ▶ Rivers et al. konnten zeigen, dass eine frühe, zielorientierte Therapie (Endpunkte: gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Sättigung, Laktatkonzentration und Basendefizit) mit Volumen, vasoaktiven Substanzen und Erythrozytenkonzentraten die Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock signifikant verbessert [37].
- ▶ Bei Patienten mit vermuteter Hypovolämie sollten 500–1000 ml Kristalloide oder 300–500 ml Kolloide über 30 min verabreicht werden. Eine Wiederholung der Volumengabe richtet sich nach Wirkung (Anstieg von Blutdruck und Diurese) und Toleranz (Hinweis auf intravasale Hypervolämie, Gasaustauschstörung) [35].

**Abb. 6** Mögliche Mechanismen von Stickstoffmonoxid in der Modulation der myokardialen Funktion – unter physiologischen Bedingungen und im septischen Schock. iNOS = induzierbare NO-Synthase; ROS = reaktive O<sub>2</sub>-Spezies; Ca<sup>++</sup> = Kalzium; GC = Guanylatcyclase; cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat; L-CA = L-Typ Kalzium Kanal; PDE = Phosphodiesterase; cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat, ONOO<sup>-</sup> = Peroxynitrit

**Vasoaktive und inotrope Substanzen**

In der Literatur finden sich nur wenige valide Daten zum differenzierten Einsatz von Katecholaminen bei schwerer Sepsis und septischem Schock. Insgesamt beruhen alle Empfehlungen

**NO und myokardiale Funktion: Mögliche Mechanismen**

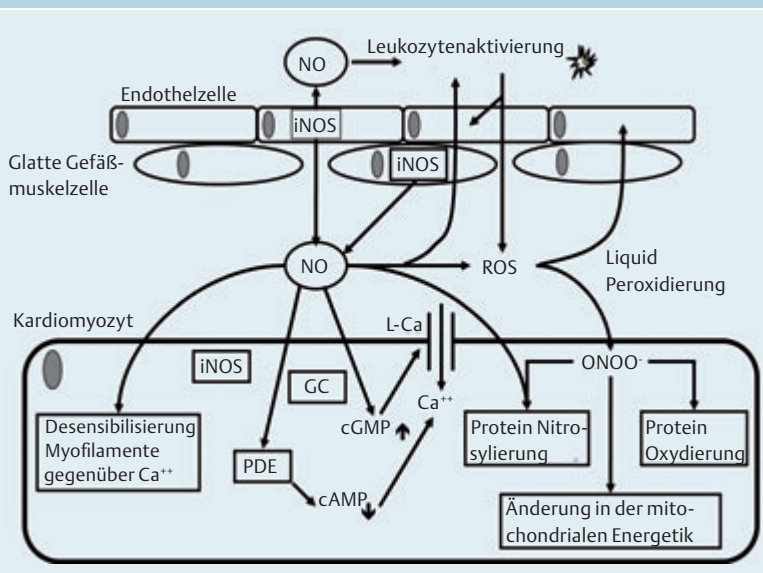


Abb.: Price S, Amini PB, Mitchell JA et al. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. Eur Heart J 1999;20:715–724

nur auf den Daten sehr kleiner, häufig nicht randomisierter Studien oder auf Expertenmeinung.

**Katecholamine** Lässt sich die Kreislaufsituation nicht durch Volumengabe stabilisieren (Ziel: arterieller Mitteldruck > 65 mmHg), ist der Einsatz vasokonstriktorisch wirkender Katecholamine indiziert.

- ▶ Noradrenalin ist hier zur Sicherstellung eines adäquaten Perfusionsdrucks das Katecholamin der Wahl [35].
- ▶ Auf Adrenalin sollte, wenn möglich, verzichtet werden.

Letztere Empfehlung der Leitlinien wird durch jüngste Daten infrage gestellt. In einer aktuellen Studie wird die 28-Tages-Sterblichkeit von Patienten mit septischem Schock verglichen, welche randomisiert entweder Adrenalin oder Noradrenalin plus Dobutamin erhielten. Ergebnis: Es fand sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen (Adrenalin 40%, Noradrenalin plus Dobutamin 34%,  $p=0,31$ ) [38].

- ▶ Der Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin (5 µg/kg/min) zur Nephroprotektion wird nicht empfohlen. Im Gegensatz zu allen anderen Empfehlungen beruht die Ablehnung von Dopamin „in Nierendosis“ auf adäquaten, randomisierten Studien und Meta-Analysen.
- ▶ Steht eine Einschränkung der Pumpfunktion im Vordergrund, ist primär Dobutamin einzusetzen [39, 40].
- ▶ Das Konzept eines supranormalen  $O_2$ -Transports durch Erhöhung des HZV mittels Katecholaminen (u.a. auch Dobutamin) hat sich jedoch als schädlich erwiesen [19, 39, 41].

**Einsatz von Vasopressin?** Vasopressin erhöht nachweislich den Blutdruck, wird aber auf Grund multipler Nebenwirkungen wie

- ▶ Myokardischämien,
  - ▶ Abfall des Herzzeitvolumens,
  - ▶ Herzstillstand und
  - ▶ ischämischen Hautläsionen
- bei Dosierungen > 0,04 U/Minute nicht empfohlen.

**VASST-Studie zu Vasopressin** In diesem Jahr wurden die Ergebnisse der „Vasopressin in Septic Shock Studie“ (VASST) vorgestellt (Russell J. Hemodynamic support of sepsis. Vasopressin versus norepinephrine for septic shock. Program and abstracts of the Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress; February 17-21, 2007; Orlando, Florida).

- ▶ Arginin-Vasopressin wurde mit Noradrenalin bei 779 Patienten im septischen Schock  $\geq 6$  Stunden mit mehr als einer Organdysfunktion verglichen.
- ▶ Das Überleben an Tag 28 war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (35,4% versus 39,3%,  $p=0,27$ ).
- ▶ Patienten mit einer Noradrenalin-Dosis < 15 µg/Minute bei Studieneinschluss hatten unter Arginin-Vasopressin an Tag 28 und Tag 90 allerdings eine signifikant niedrigere Sterblichkeit.

**Vorsicht bei Levosimendan** Der Kalziumsensitizer Levosimendan verfügt als sogenannter Inodilator neben positiv inotropen auch über vasodilatierende Eigenschaften. Bei entsprechender Patientenselektion und invasivem hämodynamischem Monitoring mit Sicherstellung einer ausreichenden Vorlast könnte diese Substanz gerade bei Patienten mit septischer Kardiomyopathie das Therapiespektrum erweitern.

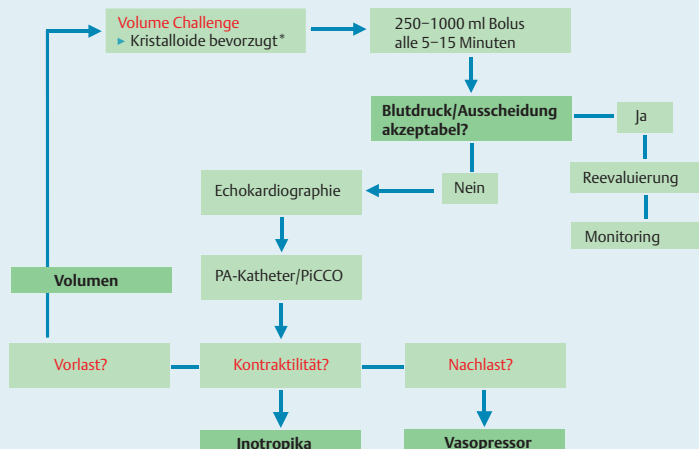
- ▶ In einer prospektiven randomisierten Studie führte Levosimendan – im Vergleich zu Dobutamin (5 µg/kg/min) – zur Abnahme des pulmonalarteriellen Okklusionsdrucks (PAOP) bei gleichzeitiger Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion [42].
- ▶ Diese Daten müssen sicherlich durch größere Studien abgesichert werden.
- ▶ Vorsicht ist in jedem Fall geboten, da es beim undifferenzierten Einsatz und aufgrund der vasodilatierenden Eigenschaften zu deutlichen Blutdruckabfällen kommen kann.

**Praxistipp** Nützlich ist in jedem Fall eine strukturierte, protokollierte Therapieführung (z. B. anhand von Algorithmen), um neben der frühen Identifikation der Patienten auch eine rasche und zielorientierte Therapie durchführen zu können (Abb. 7). Analog zum Herzinfarkt gilt auch hier: Zeit rettet Leben [43, 44].

**Abb. 7** Algorithmus für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Bei inadäquatem arteriellem Mitteldruck bzw. unzureichendem Herzzeitvolumen sollte zunächst mit der Volumengabe – bevorzugt sind nach gegenwärtigem Kenntnisstand kristalloide Lösungen – begonnen werden. Die engmaschige Evaluation der Zielp Parameter (Blutdruck, HZV, Ausscheidung, Säure-Basen-Haushalt, Oxygenierung) ist anzustreben. Bei unzureichendem therapeutischem Erfolg ist eine bettseitige echokardiographische Evaluation zur Beurteilung der myokardialen Kontraktilität unerlässlich. Entsprechend ist mit der Optimierung von Vor- und Nachlast weiter zu verfahren. Nach den Kriterien der evidence-based medicine gibt es keine hinreichenden Nachweise, dass ein erweitertes hämodynamisches Monitoring die Letalität der Patienten senkt. Dennoch kann in Einzelfällen die Kenntnis abgeleiteter hämodynamischer Parameter die zielgerichtete Therapie unterstützen.

Zur Sicherstellung eines adäquaten Perfusionsdrucks ist Noradrenalin das Katecholamin der Wahl. Ist primär die die Pumpfunktion eingeschränkt, sollte auf Dobutamin zurückgegriffen werden.

### Pragmatischer Algorithmus zur hämodynamischen Stabilisierung



**Fazit** Die kardiovaskuläre Dysfunktion nimmt eine zentrale Stellung in der Pathogenese und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks ein. Nur sofortige und zielgerichtete therapeutische Interventionen sind mit einem verbesserten Überleben der Patienten assoziiert. Es gibt gegenwärtig keine Alternative zur hämodynamischen Stabilisierung mittels Volumengabe und Katecholaminen. ◀

### Kernaussagen

- ▶ Im Rahmen von schwerer Sepsis und septischem Schock kommt es regelhaft zu schwerwiegenden kardiovaskulären Beeinträchtigungen.
- ▶ Pathophysiologisch nimmt NO – neben einer Reihe proinflammatorischer Zytokine – eine zentrale Stellung in diesem Prozess ein.
- ▶ Klinik, Makrohämodynamik, Surrogatparameter der Organdysfunktion und die Echokardiographie sind diagnostisch und therapeutisch wegweisend.
- ▶ Die frühe hämodynamische Stabilisierung ist – neben einer adäquaten und raschen antimikrobiellen Therapie – die prognostisch wichtigste Maßnahme bei der Therapie.
- ▶ Therapeutischer Standard ist gegenwärtig die zügige hämodynamische Verbesserung mittels Volumen (vorzugsweise kristalloide Lösungen) und Katecholaminen.
- ▶ Fraglich erscheint, ob die Kombination von Noradrenalin mit Dobutamin der alleinigen Gabe von Adrenalin überlegen ist.
- ▶ Für den Einsatz von Vasopressin gibt es gegenwärtig keine ausreichende Datengrundlage.
- ▶ Der Einsatz des Kalziumsensitizers Levosimendan erscheint attraktiv, ist aber bislang noch unzureichend für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht.

### Literaturverzeichnis

Das vollständige Literaturverzeichnis finden Sie unter [www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals) > ains: Sowohl in der „html-Version“ als auch unter „Ergänzendes Material“.

1. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone HG et al. Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinie der Deutschen Sepsisgesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI): Teil 1. *Intensivmed* 2006;43:369–384
2. Schottmüller H Wesen und Behandlung der Sepsis. *Inn Med* 1914;31:257–261
3. Walmrath D, Grimminger F, Seeger W Schwere Sepsis – Neue Therapieverfahren. *Internist* 2001;42:1619–1630
4. Müller-Werdan U, Buerke M, Christoph A et al. Septische Kardiomyopathie. *Intensivmed* 2006;43:486–497
5. Adams HA, Baumann G, Cascorbi I et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Teil 5: Septischer Schock. *Intensivmed* 2005;41:531–543
6. Waisbren BA (1951) Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the salmonella: a clinical and therapeutic study. *Arch Intern Med* 88:467–488

7. Wilson RF, Thal AP, Kindling PH et al. Hemodynamic measurement in septic shock. *Ann Surg* 1965;91:121–129
8. Schuster HP Abriß der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie. In Schuster HP. (Hrsg) *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Berlin: Springer; 1996
9. Janssens U Die septische Kreislaufkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:803–809
10. Dellinger RP Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946–955
11. Vincent JL, Zhang H, Szabo C et al. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1781–1785
12. Dünser M, Wenzel V, Mayr AJ et al. Arginin-Vasopressin im vasodilatatorischen Schock – Ein neuer Therapieansatz? *Anaesthesist* 2002;51:650–659
13. Price S, Anning PB, Mitchell JA et al. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1999;20:715–724
14. Parker MM Cardiovascular function in septic shock. In Vincent JL. (Hrsg) *1996 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer; 1996
15. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985;76:1539–1553
16. Walley KR Mechanisms of decreased cardiac function in sepsis. In Vincent JL. (Hrsg) *1997 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer; 1997
17. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C et al. Response of left ventricular function in survivors and non-survivors of septic shock. *J Crit Care* 1989;4:25
18. Janssens U, Graf J Kardiovaskuläres Management der Sepsis. *Intensivmedizin update* 2004;1:25–47
19. Müller-Werdan U Akute septische Kardiomyopathie. *Internist* 1998;39:467–478
20. Marshall JC Complexity, chaos, and incomprehensibility: parsing the biology of critical illness. *Crit Care Med* 2000;28:2646–2648
21. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 2005;33:1994–2002
22. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 2005;33:1994–2002
23. Kumar A, Krieger A, Symeonides S et al. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:485–511
24. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387–389
25. Müller-Werdan U, Engelmann H, Werdan K Cardiodepression by tumor necrosis factor-alpha. *Eur Cytokine Netw* 1998;9:689–691
26. Belcher E, Mitchell J, Evans T Myocardial dysfunction in sepsis: no role for NO? *Heart* 2002;87:507–509
27. McLean AS, Huang SJ Intensive Care echocardiography. In Vincent JL. (Hrsg) *2006 yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer; 2006.
28. Spies C, Haude V, Fitzner R et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055–1063
29. Wu AHB Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27:959–961
30. Brueckmann M, Huhle G, Lang S et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005;112:527–534
31. Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R et al. Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis* 2004;8:271–274



Prof. Dr. med. Uwe Janssens ist Chefarzt der Medizinischen Klinik im St.-Antonius-Hospital in Eschweiler und seit 2006 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN).  
E-Mail: [uwe.janssens@sah-eschweiler.de](mailto:uwe.janssens@sah-eschweiler.de)



PD Dr. med. Jürgen Graf ist Oberarzt der Intensivstation der Klinik für Herz- und herznahe Gefäßchirurgie, Philipps-Universität Marburg, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH. Er ist Sprecher der Sektion Qualitätsmanagement und Kostenevaluation der DGIIN.  
E-Mail: [jgraf@gmx.de](mailto:jgraf@gmx.de)

# CME-Fragen **Kardiovaskuläres Versagen in der Sepsis**

1

**Welche Aussage ist richtig?**

- A Die Sepsis ist in Deutschland eine eher seltene Todesursache.
- B Hämodynamische Beeinträchtigungen im Rahmen einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks sind häufig.
- C Selten sind Troponin oder CK-MB erhöht.
- D BNP hat keine prognostische Bedeutung.
- E Alle Aussagen treffen zu.

2

**Welche Aussage zu NO ist nicht richtig?**

- A Es ist ein starker Vasodilatator.
- B Eine Sensibilisierung der Myofilamente gegenüber Kalzium erfolgt durch NO.
- C NO wird ubiquitär durch verschiedene Zelltypen gebildet.
- D Tierexperimentell konnte NO erfolgreich blockiert werden.
- E NO besitzt nützliche sowie potentiell schädliche Eigenschaften.

3

**Die myokardiale Dysfunktion im Rahmen der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks**

- A wird durch eine spezifische Noxe hervorgerufen.
- B wird aufgrund der Nachlastsenkung initial oft unterschätzt.
- C ist irreversibel.
- D kann allein anhand des HZV diagnostiziert werden.
- E steht nicht im Zusammenhang mit einer Herzfrequenzstarre.

4

**Welche der folgenden Maßnahmen gehören im Allgemeinen zur hämodynamischen Stabilisierung oder zur Diagnostik bei schwerer Sepsis und septischem Schock?**

- 1 Genaue Beurteilung des klinischen Bildes
- 2 Katecholamintherapie
- 3 Invasive Blutdruckmessung
- 4 Echokardiographie
- 5 Volumentherapie

- A Alle Aussagen sind richtig.
- B Nur die Aussage 1 ist richtig.
- C Nur die Aussage 2 ist richtig.
- D Nur die Aussagen 1, 3 und 5 sind richtig.
- E Keine der Aussagen trifft zu.

5

**Das im Rahmen der Sepsis initial häufig normale oder erhöhte Herzzeitvolumen ist in der Regel Ausdruck**

- A einer normalen myokardialen Funktion.
- B einer ausgeglichenen Sauerstoffbilanz.
- C einer ausreichenden Katecholamintherapie.
- D des erniedrigten systemischen Widerstandes.
- E der guten Prognose für den Patienten.

6

**Hinsichtlich des Endpunktes Letalität der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist richtig:**

- A Adrenalin allein ist Noradrenalin und Dobutamin überlegen.
- B Noradrenalin in Kombination mit Dobutamin ist nicht schlechter als Adrenalin allein.
- C Dopamin ist für eine ausreichende Urinausscheidung („Nierendosis“) wesentlich.
- D Vasopressin senkt signifikant die Letalität.
- E Levosimendan gehört zur Standardtherapie bei septischer Kardiomyopathie.

7

**Welche Aussage trifft nicht zu? Die Störung der Mikrozirkulation bei der Sepsis**

- A tritt früh im Krankheitsverlauf auf.
- B ist durch die Fehlfunktion der vaskulären Autoregulation gekennzeichnet.
- C geht mit einem Verlust der Barrierefunktion des Endothels einher (capillary leak).
- D wird durch eine Vielzahl inflammatorischer Mediatoren verursacht.
- E ist therapeutisch einfach zu beherrschen.

8

**Die Vasodilatation im Rahmen der Sepsis beruht u. a. auf der Freisetzung von**

- 1 Prostaglandinen
- 2 NO
- 3 Histamin
- 4 Vasopressin

- A Alle Aussagen sind richtig.
- B Nur die Aussage 2 ist richtig.
- C Nur die Aussagen 1, 2 und 3 sind richtig.
- D Nur die Aussagen 2, 3 und 4 sind richtig.
- E Keine der Aussagen trifft zu.

9

**Die pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen einer schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks**

- A führen bevorzugt zur rechtsventrikulären Dysfunktion.
- B beeinträchtigen überwiegend die Funktion des linken Ventrikels.
- C äußern sich isoliert durch eine systolische Dysfunktion.
- D führen zu Myokarddepression und Herzschädigung.
- E gehen mit einem erniedrigten enddiastolischen Volumen einher.

10

**Welche der Aussagen ist falsch?**

- A Die frühe hämodynamische Stabilisierung stellt eine der wichtigsten Maßnahmen dar.
- B Die hämodynamische Verbesserung mittels Volumentherapie und Gabe von Katecholaminen stellt den therapeutischen Standard dar.
- C Ob die Kombination von Noradrenalin mit Dobutamin der alleinigen Gabe von Adrenalin überlegen ist, erscheint fraglich.
- D Für den Einsatz von Vasopressin gibt es gegenwärtig keine ausreichende Datengrundlage.
- E Der Einsatz von Levosimendan erscheint höchst attraktiv und sollte daher bei allen Patienten erfolgen.

Antwortbogen  S. 73