

6 Volumentherapie

Lukas Martin, Gernot Marx

6.1 Einleitung und allgemeine Vorbemerkungen

Die adäquate und zielgerichtete Volumentherapie stellt einen wichtigen Therapiepfeiler beim kritisch kranken Patienten dar. Dabei ist äußerst wichtig, dass die Volumentherapie unverzüglich initiiert wird, da nur durch Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des notwendigen Plasmavolumens eine adäquate Makro- und Mikrozirkulation und schließlich eine suffiziente Organperfusion sichergestellt werden kann. Es ist daher Aufgabe der behandelnden Professionen, neben der Feststellung eines Volumenmangels und der Steuerung einer Volumentherapie die Vor- und Nachteile der verschiedenen Plasmaersatzlösungen für den individuellen Patienten in der jeweiligen Krankheitsphase kritisch und evidenzbasiert abzuwägen.

Merke



Das wichtigste Ziel der Volumentherapie ist die Steigerung des Herzzeitvolumens und die Sicherstellung eines ausreichenden Sauerstoffangebots (DO_2) der Organe.

6.2 Diagnose des Volumenmangels

Zu Beginn einer Volumentherapie ist es von entscheidender Wichtigkeit, den Volumenbedarf eines Patienten richtig abzuschätzen. Ein standardisierter Algorithmus zur Volumentherapie des kritisch kranken Patienten ermöglicht in der Praxis ein standardisiertes Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf einen Volumenmangel. ► Abb. 6.1 illustriert ein Beispiel eines in der klinischen Routine anwendbaren Algorithmus zur Volumentherapie beim Intensivpatienten.

Die aktuelle S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ empfiehlt bei jedem Patienten mit einem Verdacht auf einen Volumenmangel zunächst die Klärung der Ursache für einen Volumenmangel (DD: Blutung, Dehydratation, Kapillarleck etc.). Hierfür muss neben der Anamnese eine strukturierte körperliche Untersuchung

erfolgen. Bei jedem Patienten mit unklarer hämodynamischer Instabilität (insbesondere wenn eine kardiale Ursache vermutet wird) sollte eine Echokardiografie durchgeführt werden. Statische Vorlastparameter (zentrale Venendruck [ZVD], Pulmonary Artery Occlusive Pressure [PAOP]) sollten zur Beurteilung des Volumenstatus eines Patienten nicht verwendet werden [250].

Ein einfach und bettseitig gut durchführbarer Test ist das *Passive Leg Raising* (PLR). In Kombination mit einem hämodynamischen Monitoring kann damit die Reaktion des Patienten auf eine Volumengabe abgeschätzt werden. Hierbei werden die Beine des Patienten passiv angehoben und dadurch aus einer Oberkörperhochlagerung eine Trendelenburglagerung induziert und anschließend der Anstieg des Schlagvolumens quantifiziert. Der Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD), des Herzzeitvolumens oder des Schlagvolumens (Schlagvolumenindex, SVI) nach Anheben der Beine (Autotransfusion) kann ein Hinweis für eine Reagibilität des Patienten auf einen Volumenbolus sein [251]. In einer derzeit rekrutierenden Studie wird die Volumenreagibilität als ein Anstieg von $> 10\%$ des MAD nach PLR definiert (GENIUS; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02715466). Neben ergänzenden Laborparametern wie Laktat, ScvO_2 , Hämatokrit oder Base Excess (BE) können weitere flussbasierte und/oder dynamische Parameter mittels folgender diagnostischer Maßnahmen herangezogen werden [250]:

- volumetrische Vorlastparameter: intrathorakales Blutvolumen (ITBV), global enddiastolisches Volumen (GEDV)
- dynamische Vorlastparameter: SVV (beatmungsinduzierte Variation des Schlagvolumens)
- transthorakale Echokardiografie (TTE)
- transösophageale Echokardiografie (TEE)
- Sonografie der V. cava inferior (IVC): Die atmungsabhängige Schwankung des IVC-Durchmessers um $> 12\%$ stellt einen Hinweis auf eine Volumenreagibilität dar.

6.3 Plasmaersatzlösungen

Nach erfolgreicher Einschätzung des Volumenstatus eines Patienten folgt dann die Wahl der richtigen Volumenersatzlösung. Die Auswahl der Plas-

maersatzlösung muss von der zugrunde liegenden Ursache des Volumenmangels abhängig gemacht werden. Die Anforderungen an einen idealen Volumenersatz sind:

- großer Volumeneffekt
- ausreichende intravasale Verweildauer
- vollständige renale Elimination ohne Speicherung im Gewebe
- verbesserte Gewebeoxygenierung
- kein Einfluss auf Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt, Nierenfunktion und Gerinnung
- keine allergische Reaktion und keine Gefahr einer Infektion
- niedrige Kosten

Diese umfangreichen Anforderungen lassen bereits vermuten, dass ein solch idealer Volumenersatz derzeit nicht verfügbar ist. ► Tab. 6.1 illustriert eine Übersicht der Zusammensetzung verschiedener Plasmaersatzlösungen, die nachfolgend näher erläutert werden.

6.3.1 Balancierte kristalloide Plasmaersatzlösungen und 0,9% NaCl

► **Balancierte Lösungen.** Die aktuelle S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ empfiehlt zur initialen Stabilisierung des Patienten als Plasmaersatz der ersten Wahl die Verwendung von *isotonischen, balancierten kristalloiden* Plasma-

ersatzlösungen [250]. Balancierte Lösungen enthalten weitgehend die physiologische Elektrolytzusammensetzung des Plasmas (Natrium: 140 ± 5 mmol/l, Kalium: $4,5 \pm 0,5$ mmol/l, Kalzium: $2,5 \pm 0,5$ mmol/l, Chlorid: 103 ± 3 mmol/l) [254].

Die Infusion größerer Mengen bikarbonatfreier Plasmaersatzlösungen kann zu einer Dilutionsazidose führen. Da aus galenischen Gründen jedoch kein Bikarbonat zugesetzt werden kann, enthielten früher viele Lösungen Laktat (aus 1 mol Laktat wird 1 mol H^+ aus H_2CO_3 entzogen und 1 mol HCO_3^- freigesetzt). Um die negativen Effekte einer *Laktatsubstitution* zu vermeiden, enthalten die heute verwendeten balancierten Infusionslösungen mittlerweile überwiegend *Azetat* (► Tab. 6.1). Zusammengefasst ist eine balancierte Lösung im Idealfall

- isotonisch (Verhältnis von Ionen und Kationen ist 1:1)
- isoonkotisch (plasmaähnliche Osmolarität)
- isotonisch (wird erreicht durch die physiologische Elektrolytzusammensetzung)
- isohydrisch (potenzieller BE von 0 ± 10 mmol/l)

► **Nicht balancierte Infusionslösung.** Wichtig ist, an dieser Stelle anzumerken, dass die als physiologische Kochsalzlösung bezeichnete *0,9%ige NaCl-Lösung* eine *nicht balancierte* Infusionslösung darstellt. Die Applikation von 0,9%iger NaCl-Lösung birgt die Gefahr, den Säure-Base-Haushalt nachhaltig zu stören. Vor allem der unphysiologisch hohe Chloridgehalt (154 statt 103 mmol/l) ist ein unabhängiges

Tab. 6.1 Zusammensetzung ausgewählter Volumenersatzlösungen.

Produkt	Na ⁺ (mmol)	K ⁺ (mmol)	Ca ²⁺ (mmol)	Mg ²⁺ (mmol)	Cl ⁻ (mmol)	Azetat (mmol)	Laktat (mmol)	Malat (mmol)	Osmolarität (mosmol)
Blut-plasma	135–145	3,5–4,5	2,1–2,6	0,7–1,2	98–112	–	–	–	280–295
0,9% NaCl	154	–	–	–	154	–	–	–	308
Ringer-Laktat	130,9	5,4	1,8	1	112	–	28,3	–	276
Sterofundin Iso BBraun	140	4,0	2,5	1,0	127	24	–	5	303
Gelafundin 4% BBraun	151	4	1	1	120	24	–	–	284
Jonosteril	137	4	1,65	1,25	110	37	–	–	291

Risiko für die Entwicklung einer *hyperchlorämischen Azidose*. Weitere Folgen eines unphysiologisch hohen Chloridgehalts sind eine renale Vasokonstriktion, ein verminderter renaler Blutfluss, eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate mit resultierender verminderter Diurese und Supprimierung des Renin-Aldosteron-Systems [254].

► **Vorteile und Risiken.** Sowohl die SMART-Studie (SMART: Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial) [254] als auch die SALT-ED-Studie (SALT-ED: Saline against Lactated Ringer's or Plasma-Lyte in the Emergency Department) [253] liefern gute Evidenz dafür, dass vor allem bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock die Verwendung *balancierter kristalloider* Plasmaersatzlösungen zu *signifikant weniger schweren renalen Komplikationen* im Vergleich zur Verwendung von 0,9% NaCl führt.

Beide Studien belegen, dass der Einsatz von 0,9% NaCl *signifikant häufiger zu schweren renalen Komplikationen* (Tod, Notwendigkeit der Nierenersatztherapie oder persistierende Nierendysfunktion) im Vergleich zum Einsatz von balancierten kristalloiden Infusionslösungen führt.

Merke



Isotonische, balancierte kristalloide Plasmaersatzlösungen sind die Lösungen der ersten Wahl bei Patienten im perioperativen Setting.

6.3.2 Kolloidale Plasmaersatzlösungen

► **Wirkung.** Kolloidale Plasmaersatzlösungen sind hochmolekulare Substanzen, deren etwaiger Vorteil im Vergleich zu balancierten kristalloiden Lösungen in einer *verbesserten Volumenexpansion* aufgrund der Retention im intravasalen Raum liegt. Die in Kolloiden enthaltenen großen Moleküle wie Stärke und Proteine können – im Gegensatz zu Kristalloiden – die (gesunde) Kapillarmembran nicht durchdringen, was ihre längere Verweildauer im Gefäßsystem erklärt.

► **Eigenschaften.** Klinisch werden *körpereigene* Kolloide (Humanalbumin, Plasmaproteinlösungen und gefrorenes Frischplasma) sowie *künstliche* Kolloide (Gelatine) eingesetzt. Gelatineprodukte wer-

den durch Hydrolyse aus Rinderkollagen hergestellt, Dextrane werden aus Saccharose durch Bakterien biosynthetisiert und Hydroxyethylstärke (HES) wird aus dem von Mais stammenden D-Glukose-Polymer Amylopektin synthetisiert.

Die individuellen Eigenschaften der halbsynthetischen Kolloide bestimmen jedoch nicht nur die Dauer der Volumenexpansion, sondern auch das Nebenwirkungsprofil (unter anderem akute Nierenschädigung, Anaphylaxie und Blutungen) [244]. Das Ruhen der Zulassung für den Einsatz von HES-Lösungen ist nach der Intervention durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA im Jahre 2013 für den Einsatz bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock im Mai 2018 erneuert worden.

► **Albumin.** Seit Jahren besteht eine kontroverse Diskussion um die Anwendung *natürlicher Kolloide* (Albumin) vor allem bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock. Albumin ist das Protein mit der höchsten Konzentration im Plasma und verantwortlich für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks. Mehrere Studien (unter anderem SAFE-Studie, ALBIOS-Studie) konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen im Hinblick auf die 28-Tage-Sterblichkeit zwischen Patienten, die mit Kristalloiden oder Kristalloiden und Albumin (4% SAFE-Studie, 20% ALBIOS-Studie) behandelt wurden [245], [247]. Die hohen Kosten und die begrenzten Ressourcen von humanem Albumin (Gewinnung aus menschlichem Plasma) führten zu der Entwicklung von halbsynthetischen Kolloiden.

► **Balancierte Lösungen vorziehen.** Analog der kristalloiden Lösungen sind auch bei kolloidalen Plasmaersatzlösungen balancierte Lösungen nicht balancierten Lösungen vorzuziehen. In diesem Zusammenhang untersuchte eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, duale Phase-III-Studie den Einfluss einer balancierten im Vergleich zu einer nicht balancierten Gelatine-/Elektrolytlösung auf die intraoperativen Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts. Die Applikation einer balancierten Gelatinelösung (Gelaspan 4%) in Kombination mit einer balancierten kristalloiden Plasmaersatzlösung (Sterofundin ISO) zeigte einen signifikant geringeren Einfluss auf die primären Endpunkte Base Excess (BE) und Serumchlorid im Vergleich zu einer nicht balancierten Gelatinelösung (Gelafundin 4%) in Kombination mit NaCl 0,9% [249].

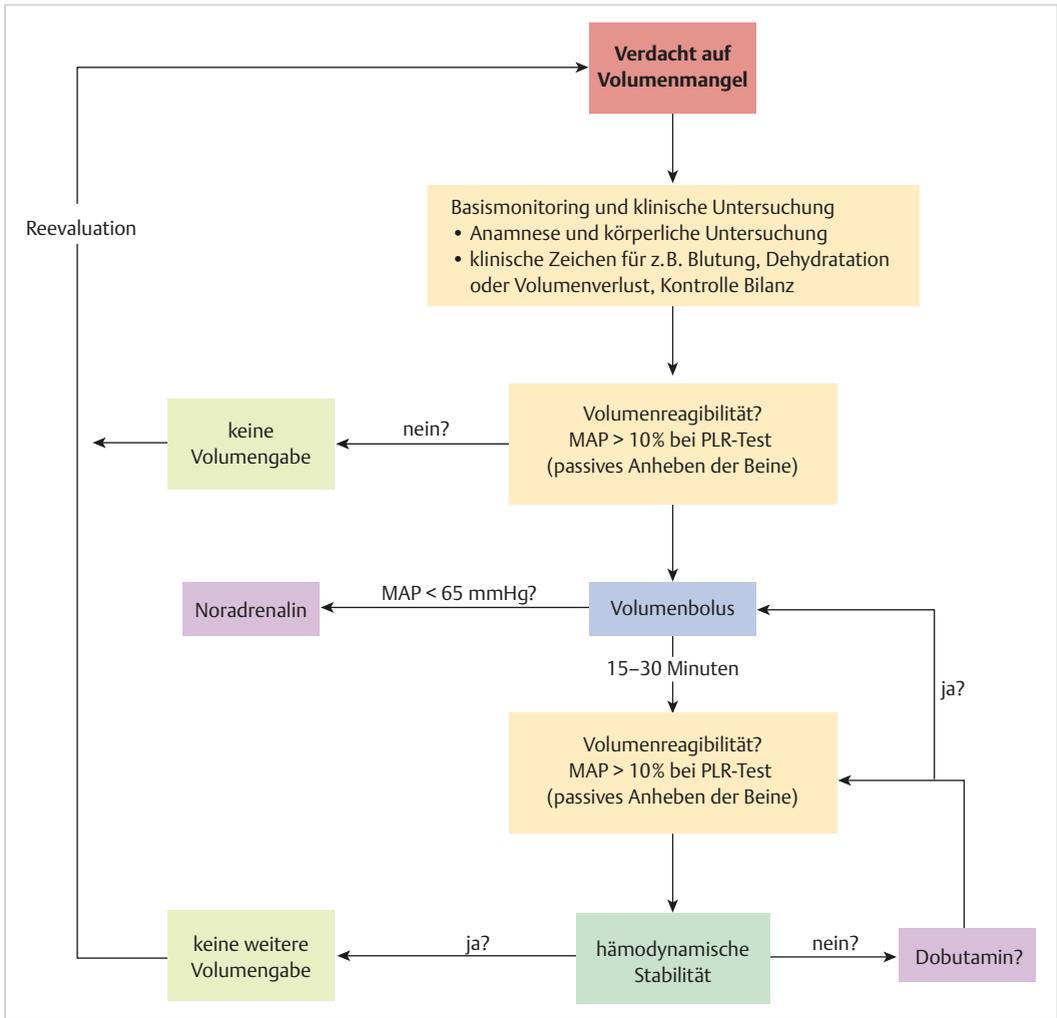


Abb. 6.1 Volumentherapie beim Intensivpatienten. Diagnostischer Algorithmus (MAP: mittlerer arterieller Druck, PLR: Passive Leg Raising).

Merke



Wenn nach Einschätzung des Arztes eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, können darüber hinaus Gelatine und Humanalbumin zum Einsatz kommen.

6.4 Steuerung der Volumentherapie

► **Grundsätze.** Die Steuerung der Volumentherapie, angepasst an die tatsächlichen Bedürfnisse des individuellen Patienten, ist eine Herausforderung in der Intensivmedizin. Stets muss die Frage nach der besten (und individuell anzupassenden) Dosis gestellt werden. Analog zu jeder anderen medikamentösen Therapie muss auch beim Volumenersatz (ein Medikament) eine medikamentöse Unter- und Überdosierung strengstens verhindert werden, um sowohl eine Hypo- als auch eine Hy-

pervolämie zu vermeiden. Gute Evidenz zur Steuerung der Volumentherapie liegt vor allem bei Patienten mit Sepsis vor.

► **Surviving-Sepsis-Campaign-Leitlinie.** Diese aktuelle Leitlinie empfiehlt, bei Patienten mit Hypotension und/oder einem Serumlaktatspiegel von ≥ 4 mmol/l einen initialen Flüssigkeitsbolus von 30 ml/kgKG über die ersten 3 Stunden zu applizieren [252]. Auch nach initialer Stabilisierung sind im weiteren Verlauf der Therapie des septischen Schocks Volumenboli wichtige therapeutische Maßnahmen im Rahmen des hämodynamischen Managements. Eine algorithmusbasierte regelmäßige klinische (Re-)Evaluation der Volumenreagibilität des Patienten ist hierbei sehr wichtig (► Abb. 6.1).

► **FENICE (fluid challenges in intensive care).** Diese Beobachtungsstudie untersuchte an 2 213 Patienten auf Intensivstationen weltweit Variablen, die zur Gabe eines Volumenbolus führten [246]. Auch wenn die Hypotonie eine der häufigsten Gründe für die Gabe eines Volumenbolus darstellte (1 211 Fälle; 59%, CI: 57–61%), wurde in 43% (CI: 41–45%) der Fälle keine hämodynamische Variable verwendet. Lediglich in 483 von 2 213 Fällen (22%, CI: 20–24%) wurden die empfohlenen, dynamischen und/oder flussbasierten Variablen genutzt. Die Studie belegt eine *hohe Variabilität* in der derzeitigen Praxis und Bewertung der Gabe von Volumenboli bei kritisch kranken Patienten. Die Vorhersage der Volumenreagibilität des Patienten wird nicht routinemäßig verwendet.

Merke



Zur (Re-)Evaluation des Volumenstatus sollten flussbasierte und/oder dynamische Parameter sowie der PLR-Test (passives Anheben der Beine) genutzt werden.

► **CLASSIC-Studie (restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management).** Die CLASSIC-Studie untersuchte die Auswirkungen einer restriktiven im Vergleich zu einer Standardvolumengabe zur Stabilisierung von Patienten mit septischem Schock ($n=151$) [248]. Patienten in der Gruppe mit restriktiver Volumengabe erhielten nur dann Volumenboli, wenn Anzeichen einer schweren Hypoperfusion auftraten

(Laktat ≥ 4 mmol/l, MAD < 50 mmHg trotz Noradrenalin, livide Verfärbungen oberhalb der Kniescheibe oder Oligurie).

Patienten in der Gruppe mit Standardvolumengabe erhielten Volumenboli, solange eine Verbesserung der Blutzirkulation festzustellen war. Patienten der Gruppe mit restriktiver Volumengabe wiesen häufiger eine Verschlechterung der akuten Nierenschädigung im Vergleich zur Gruppe mit Standardvolumengabe auf (OR: 0,46; CI: 0,23–0,92; $p=0,03$). Diese Daten weisen auf den *Nutzen einer protokoll-/algorithmusbasierten Volumengabe* auf der Intensivstation bei Patienten mit septischem Schock hin. Eine laufende große, multizentrische Studie untersucht derzeit die Unterschiede zwischen einer liberalen und restriktiven Strategie der Volumentherapie in der frühen Phase der Sepsis (CLOVERS; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03434028).

6.5 Literatur

- [244] Brown RM, Semler MW. Fluid management in sepsis. *J Intensive Care Med* 2019; 34: 364–373
- [245] Caironi P, Tognoni G, Masson S et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1412–1421
- [246] Cecconi M, Hofer C, Teboul JL et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1529–1537
- [247] Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–2256
- [248] Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1695–1705
- [249] Marx G, Meybom P, Schuerholz P et al. Impact of a new balanced gelatine on electrolytes and pH in the perioperative care: 2019. *PLoS ONE* 14(4): e0213057
- [250] Marx G, Schindler AW, Mosch C et al. Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 488–521
- [251] Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1935–1947
- [252] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–377
- [253] Self WH, Semler MW, Wanderer JP et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 819–828
- [254] Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 829–839
- [255] Vincent JL, De Backer D. Saline versus balanced solutions: are clinical trials comparing two crystalloid solutions really needed? *Crit Care* 2016; 20: 250

Tab. 7.1 Rezeptorwirkung auf Organsysteme.

Organ	Alpha-1-Rezeptor	Beta-1-Rezeptor	Beta-2-Rezeptor	V1-, V2-, V3-Rezeptoren
Herz	Vasokonstriktion Koronararterien	positiv Inotrop, chronotrop, bathmotrop, lusitrop	Vasodilatation Koronararterien	–
Blutgefäße	Konstriktion	–	Dilatation	V1: Konstriktion
Lungengefäße	Konstriktion	Dilatation	Dilatation	keine Wirkung
Bronchien	–	Sekretion	Dilatation	–
	–	–	Sekretion	–
	–	–	Erhöhung des Zilienschlags	–
Leber	Glykogenolyse	–	Glykogenolyse	–
	–	–	Glukoneogenese	–
Fettgewebe	Inhibition der Lipolyse	Lipolyse	Lipolyse	–
Immunzellen	Leukozytose bei Endotoxinämie	Leukozytose	Apoptose von Lymphozyten	–
	Apoptose von Lymphozyten	chemotaktisch auf Neutrophile	Reduktion der proinflammatorischen und Steigerung der antiinflammatorischen Zytokine	–
	Steigerung der proinflammatorischen und Reduktion der antiinflammatorischen Zytokine	–	Hemmung der Histaminfreisetzung	–
Niere	Vasokonstriktion Vas afferenz	Reninfreisetzung	–	V2: antidiuretisch
Magen-Darm-Passage	Sphinkterkonstriktion	Abnahme der Motilität	Abnahme der Motilität	–
Thrombozyten	vWF-/Faktor-VIII-Freisetzung	vWF-/Faktor-VIII-Freisetzung	–	V2: vWF-/Faktor-VIII-Freisetzung
	Alpha-2: Plättchenaktivierung	–	–	–

vWF: Von-Willebrand-Faktor

mit vor allem die koronare sowie die zerebrale Durchblutung aufrechterhalten werden.

Außerhalb dieser Akutsituation sollte das Ziel in der Intensivmedizin darin liegen, eine *adäquate Gewebepfusion* sicherzustellen und dabei so wenig Nebenwirkungen wie möglich zu tolerieren.

Hier scheinen zusätzlich zum mittleren arteriellen Druck noch andere Parameter hilfreich zu sein:

- PLR-Test (Volumenreagibilität)
- Urinausscheidung
- Rekapillarierungszeit und Hautmarmorierung
- Serumlaktat, pH-Wert und Base Excess
- zentralvenöse Sauerstoffsättigung und arteriovenöse CO₂-Differenz
- Bei Inotropika kann ein erweitertes Monitoring (Pulsokturanalyse; Pulmonalarterienkatheter: z. B. Herzzeitvolumen (HZV), systemvaskulärer Widerstand (SVR), zentraler Venendruck (ZVD), pulmonalkapillärer Wedge-Druck (PCWP), pulmonalarterieller Druck (PAP), zentrales Blutvolumen, extravasales Lungenwasser) die Therapiesteuerung erleichtern.
- Als einfacher klinischer Parameter kann hier auch schon die Herzfrequenz einen Anhaltspunkt zur Therapiesteuerung bieten. Es sollte eine Herzfrequenz unter 95/min angestrebt werden, da höhere Frequenzen mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind [271]. Auch die Echokardiografie ist eine gute Hilfestellung, um die Inotropikadosis zu optimieren.

7.4 Unerwünschte Wirkungen

7.4.1 Vasopressoren

Durch Vasokonstriktion der Arteriolen kann es zu einer Verschlechterung der Gewebepfusion mit anaerobem Stoffwechsel und Freisetzung von Laktat und Zytokinen kommen. Dies kann zum einen dazu führen, dass die Wirksamkeit der Vasopressoren nachlässt, zum anderen kann es klinisch zu *Ischämien* und *Nekrosen* führen. Im höheren Dosisbereich werden diese Effekte auch an den Koronararterien wirksam, was insbesondere bei vorgeschädigten Gefäßen zu einer *Koronarischämie* führen kann. Außerdem können Vasopressoren durch den Barorezeptorreflex zur *Bradykardie* führen.

Abschließend ist zu sagen, dass sich (bei minderer Datenqualität) keine Unterschiede in der Letalität für verschiedene Vasopressoren zeigen ließen. Jedoch zeigte sich ein Anstieg der Arrhyth-

mieneigung bei Verwendung von Dopamin gegenüber Noradrenalin [258].

7.4.2 Inotropika

Unerwünschte Wirkungen der Inotropika folgen aus Ihrer Wirkung. Außer zu positiver Inotropie führen Inotropika auch zu erhöhter Chronotropie, Dromotropie, Bathmotropie und Lusitropie.

Definition

- *Inotropie*: Kontraktionsfähigkeit
- *Chronotropie*: Erregungsbildungsgeschwindigkeit
- *Dromotropie*: Erregungsleitungsgeschwindigkeit
- *Bathmotropie*: Reizschwelle
- *Lusitropie*: Muskelerschlaffungsgeschwindigkeit

Hieraus folgt eine *Erhöhung der Arrhythmieineigung*, welche die häufigste Nebenwirkung direkter oder auch indirekter Betasympathomimetika darstellt. Es sei darauf hingewiesen, dass auch Noradrenalin betastimulierende Eigenschaften besitzt. Außerdem führt ein intrazellulär erhöhter Kalziumspiegel, besonders bei vorbestehender ischämischer Herzerkrankung, zum inadäquaten Abtransport in das sarkoplasmatische Retikulum und dadurch zur *diastolischen Relaxationsstörung* [271].

Des Weiteren kommt es bei den meisten inotrop wirkenden Medikamenten (Ausnahme bildet hier der Kalziumsensitizer Levosimendan) zur starken Erhöhung des Energieverbrauchs und damit zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Konsekutiv führt dies zu einer erhöhten Ischämieineigung und einer zusätzlichen Steigerung der Arrhythmieineigung. In extremen Fällen kann dies zu *Myokardinfarkten* oder *Stresskardiomyopathie* führen.

Zusätzlich entsteht durch den erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel oxidativer Stress (auch der Mitochondrien), was zu *Apoptose* und *Nekrose von Herzmuskelgewebe* führen kann [271]. Verstärkt wird dieser Effekt durch weitere Sauerstoffradikale im Zytoplasma, die zum Teil auch durch Stoffwechselprodukte der Katecholamine selbst entstehen [271]. Zudem können durch Reaktion des Gly-

kogen-/Glukosestoffwechsels der Leber *Hyperglykämien* auftreten. Adrenorezeptoren führen außerdem zur Aktivitätsänderung von Kaliumtransportern und können so zu *Hypokaliämie* führen [261].

7.4.3 Katecholamine

Noradrenalin

Noradrenalin ist ein physiologisch vorkommender Neurotransmitter im sympathischen Nervensystem. Er hat eine überwiegende Wirkung auf Alpharezeptoren und eine schwache Wirkung auf Betarezeptoren (► Tab. 7.2). Klinisch wird er überwiegend als *Vasopressor* eingesetzt.

Gerade in höheren Dosierungen ist die vorwiegend beta-1-sympathomimetische Wirkung nicht zu vernachlässigen und führt zu einer erhöhten Rate an Arrhythmien, insbesondere *Vorhofflimmern* [266]. Die vasokonstriktorische Wirkung auf das pulmonalarterielle und das venöse System ist schwächer ausgeprägt als auf die Arteriolen, was sich wahrscheinlich auch auf die leichte betasympathomimetische Wirkkomponente zurück führen lässt [268]. In hohen Dosen kommt es durch die Vasokonstriktion zu *Laktatazidosen* und *Ischämien*.

Adrenalin

Adrenalin ist ein aus dem Nebennierenmark stammendes, natürlich vorkommendes Hormon. Insgesamt zeigt es eine Wirkung auf alle Adrenorezeptoren (► Tab. 7.2). In niedrigen Dosen überwiegt seine *betasympathomimetische* Wirkung mit *Erhöhung des Herzzeitvolumens und der Bronchodilatation* (► Tab. 7.2). In höheren Dosen tritt hierzu eine starke alpharezeptorvermittelte *Vasokonstriktion*.

Die betasympathomimetischen Wirkungen sind besonders bei der anaphylaktischen Reaktion interessant. Hier kommt es zu einer *direkten Stabilisierung der Mastzellen* mit Hemmung der Histaminausschüttung. Außerdem kann die bronchodilatatorische Wirkung bei Atemwegobstruktion besonders nützlich sein. Durch die Aktivierung von Betarezeptoren können auch *Elektrolytstörungen* (z. B. Hypokaliämie) auftreten.

Des Weiteren können sowohl *Hyperglykämie* durch Wirkung auf die Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber als auch *Hypoglykämien* durch erhöhten Grundumsatz vorkommen. Azidosen können durch Wirkung auf den Fettstoffwech-

sel und die Mikrozirkulation entstehen, außerdem hat Adrenalin direkten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel und kann zur *Laktatfreisetzung* führen [259].

Dopamin

Dopamin spielt physiologisch als Neurotransmitter und Hormon eine Rolle. In der Intensivmedizin schien es lange Zeit aufgrund seiner *dosisabhängigen Wirkung* besonders interessant (► Tab. 7.2).

In *niedrigen* Dosen überwiegt die Wirkung auf Dopaminrezeptoren. Folge ist eine Durchblutungssteigerung in den Mesenterialgefäßen, den Nierenarterien sowie in den Koronararterien und den zerebralen Arterien. Bei *steigender* Dosis kommt eine betasympathomimetische Wirkung hinzu, die zu erhöhter Ino-, Chrono-, Bathmo-, Dromo- und Lusitropie führt. Wird die Dosis weiter gesteigert, überwiegt die Wirkung auf Alpharezeptoren mit der Folge einer *Vasokonstriktion* [273].

Trotz dieser theoretisch unterschiedlichen Wirkungen konnte Dopamin bei Erwachsenen *keine Vorteile* in Bezug auf Nierenversagen und Überlebenswahrscheinlichkeit erbringen [256]. Außerdem zeigte sich Dopamin in Studien Noradrenalin als Vasopressor bezüglich Nebenwirkungen (z. B. das Auftreten von Arrhythmien) unterlegen. Beim kardiogenen Schock wurde zusätzlich eine erhöhte Letalität unter Dopamintherapie nachgewiesen [257]. Folgen der neurohumoralen Wirkung sind erniedrigte Prolaktin-, Schilddrüsen- und Wachstumshormonspiegel sowie erhöhte Glukokortikoidspiegel im peripheren Blut [256].

Phenylephrin

Phenylephrin ist ein künstliches Katecholamin, das vollständig alphaselektiv ist (► Tab. 7.2). Damit ist es ein potenter *Vasopressor* ohne die unerwünschten Wirkungen durch die Betarezeptorwirkung anderer Katecholamine. Bisherige Daten deuten darauf hin, dass Phenylephrin eine *stärkere Vasokonstriktion* der pulmonalarteriellen und der venösen Gefäße als *Noradrenalin* bewirkt [268].

Die Datenlage bezüglich des Einsatzes von Phenylephrin anstelle von Noradrenalin ist bislang noch wenig aussagekräftig. Es lässt sich jedoch vor allem bei septischen Patienten ein kleiner Vorteil von Noradrenalin in Bezug auf die Durchblutung im Bereich der Leber, der Nieren und des Splan-

Tab. 7.2 Übersicht Kreislaufwirksamer Medikamente [274].

Wirkstoff	Infusionsrate	Alpha-rezeptor	Beta-1-Rezeptor	Beta-2-Rezeptor	D-Rezeptor	hämodynamische Effekte	wichtige Nebenwirkungen
Vasopressoren							
Noradrenalin	0,05–0,5 µg/kg/min	+++	++	(+)	-	SVR ↑ ↑, HZV ↑	Arrhythmie neigung
Adrenalin	0,005–0,02 µg/kg/min	++	+++	+++	-	HZV ↑ ↑, SVR ↓ / ↔	Immunsuppression, Arrhythmie neigung, Elektrolytstörungen, Hyperkoagulopathie
Adrenalin	0,01–0,5 µg/kg/min	+++	+++	++	-	HZV ↑ ↑, SVR ↑ ↑	Immunsuppression, Arrhythmie neigung, Elektrolytstörungen, Hyperkoagulopathie
Phenylephrin	0,1–10 µg/kg/min	+++	-	-	-	SVR ↑ ↑	-
Dopamin	0,5–2 µg/kg/min	-	+	-	+++	HZV ↑	Immunsuppression, Übelkeit/Erbrechen, Tachykardien
Dopamin	5–10 µg/kg/min	+	+++	(+)	++	HZV ↑ ↑, SVR ↑	Immunsuppression, Arrhythmie neigung
Dopamin	10–20 µg/kg/min	+++	++	(+)	++	SVR ↑ ↑, CO ↑	Immunsuppression
Vasopressin	0,02–0,04 IE/min	Wirkung auf V1-, V2-, V3-Rezeptoren				SVR ↑ ↑, PVR ↔	Immuneffekte
Inotropika/Inodilatoren							
Dobutamin	2,5–20 µg/kg/min	+	+++	++	-	HZV ↑ ↑, SVR ↓, PVR ↓	Arrhythmie neigung, Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauchs
Milrinon	0,125–0,75 µg/kg/min	PDE-III-Hemmer				HZV ↑, SVR ↓, PVR ↓	Arrhythmie neigung, Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauchs
Enoximon	2–10 µg/kg/min	PDE-III-Hemmer				HZV ↑, SVR ↓, PVR ↓	Arrhythmie neigung, Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauchs
Levosimendan	0,05–0,2 µg/kg/min	Myofilament-Kaliumsensitizer, PDE-III-Hemmer				HZV ↑, SVR ↓, PVR ↓	-
CO: Cardiac Output, HZV: Herzzeitvolumen, PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand, SVR: systemvaskulärer Widerstand							