

Diplomarbeit

**Der Schock in der Notfallmedizin und seine
pharmakologische Therapie**

eingereicht von

Christoph Stummer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Thomas Griesbacher

Graz, 28.12.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.12.2023

Christoph Stummer eh.

Zusammenfassung

Hintergrund

Der Schock im Allgemeinen stellt ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild dar und kann durch verschiedenste Ursachen entstehen. Häufig sind bereits in der präklinischen Versorgung sofortige Interventionen notwendig. Die Diagnostik mancher Schockformen gestaltet sich speziell in der Notfallmedizin schwierig.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit werden aktuelle Empfehlungen für die pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Therapie der häufigsten Schockformen analysiert und zusammengefasst. Spezieller Fokus liegt auf dem Management des Schocks in der präklinischen Versorgung. Ebenso eingegangen wird auf die Physiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und die Inzidenz.

Material und Methoden

In Rahmen der Diplomarbeit wurde eine narrative Auswertung von Leitlinien, Fachliteratur, Datenbanken, aktuellen Reviews und Expertenmeinungen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Grundzüge in der Therapie der häufigsten Schockformen sind ähnlich. Es existieren jedoch auch spezifische Therapien für die jeweiligen Schockformen, welche von hoher Relevanz sind. Allgemeinmaßnahmen sind ein wichtiger Teil der initialen Stabilisierung. Bei Kreislaufinstabilität finden, nach Beheben möglicher reversibler Ursachen, häufig Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin Anwendung. Einen weiteren wichtigen Bestandteil stellt die Flüssigkeitstherapie dar, welche einer strengen Indikationsstellung bedarf. Die individuelle Entscheidungsfindung hinsichtlich der adäquaten Therapie ist weiterhin ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung des Schocks.

Schlussfolgerung

Die Therapie des Schocks stellt ein sehr komplexes Thema in der Notfallmedizin dar. Es existieren nur wenige Leitlinien, welche explizit für die Versorgung in der Präklinik ausgelegt sind. Für viele Therapien werden weitere Studien benötigt, um eine bessere Therapie zu gewährleisten. Konzepte, welche zurzeit gültig sind, werden möglicherweise zukünftig überarbeitet und adaptiert. Aktuell hängt die Versorgungsqualität maßgeblich von der Fachexpertise der versorgenden Notfallmediziner*innen ab.

Abstract

Background

Shock in general is a potentially life-threatening condition and can be caused by a wide variety of factors. Immediate interventions are often necessary during pre-hospital care. The diagnosis of some forms of shock is particularly difficult in emergency medicine.

This thesis analyzes and summarizes current recommendations for pharmacological and non-pharmacological treatment for the most common forms of shock. Special focus is placed on the management of shock in pre-hospital care. The physiology, pathophysiology, diagnostics and incidence are also discussed.

Material and Methods

In this diploma thesis, a narrative evaluation of guidelines, specialist literature, databases, current reviews and expert opinions was carried out.

Results

The basic principles of treatment for the most common forms of shock are similar. However, there are also specific therapies for the respective forms of shock, which are highly relevant. General measures are an important part of initial stabilization. In cases of circulatory instability, catecholamines such as adrenaline and noradrenaline are often used after possible reversible causes have been eliminated. Another important component is fluid therapy, which requires a strict indication. Individual decision-making regarding the appropriate therapy continues to be an important component in the treatment of shock.

Conclusion

The treatment of shock is a very complex topic in emergency medicine. There are only a few guidelines that are explicitly designed for pre-hospital care. Further studies are needed for many therapies in order to ensure better treatment. Concepts that are currently valid may be revised and adapted in the future. At the moment, the quality of care depends largely on the expertise of the emergency physicians providing care.

Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Es haben zuvor keine Veröffentlichungen stattgefunden.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Zusammenfassung..... | III |
| Abstract | IV |
| Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen | V |
| Inhaltsverzeichnis..... | VI |
| Abkürzungen..... | 1 |
| Abbildungsverzeichnis | 2 |
| Tabellenverzeichnis..... | 3 |
| 1 Einleitung | 4 |
| 1.1 Definition | 4 |
| 1.2 Einteilung..... | 4 |
| 1.2.1 Hypovolämischer Schock..... | 4 |
| 1.2.2 Distributiver Schock..... | 4 |
| 1.2.3 Kardiogener Schock | 5 |
| 1.2.4 Obstruktiver Schock | 5 |
| 2 Physiologie | 6 |
| 2.1 Kardiovaskuläres System | 6 |
| 3 Pathophysiologie | 11 |
| 3.1 Pathogenese | 11 |
| 3.2 Allgemeine Pathophysiologie..... | 11 |
| 3.2.1 Störungen in der Mikrozirkulation | 11 |
| 3.2.2 Mediatorenfreisetzung..... | 12 |
| 3.2.3 Störungen der Hämostase..... | 13 |
| 4 Allgemeine Pharmakologie..... | 15 |
| 4.1 Pharmakokinetik | 15 |
| 4.1.1 Stofftransport..... | 15 |
| 4.1.2 Blutspiegel | 16 |
| 4.1.3 Bioverfügbarkeit..... | 16 |
| 4.1.4 First-Pass-Effekt..... | 17 |
| 4.1.5 Resorption | 17 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.1.6 | Applikationsformen | 17 |
| 4.1.7 | Verteilung | 19 |
| 4.1.8 | Elimination..... | 19 |
| 4.1.9 | Metabolismus..... | 20 |
| 4.2 | Pharmakodynamik | 21 |
| 4.2.1 | Rezeptoren | 21 |
| 4.2.2 | Agonisten und Antagonisten | 22 |
| 4.2.3 | Dosis-Wirkungs-Beziehung..... | 22 |
| 5 | Medikamente in der Schocktherapie | 24 |
| 5.1 | Sympathomimetika | 24 |
| 5.1.1 | Adrenozeptoren | 24 |
| 5.1.2 | Adrenerge Wirkungen | 25 |
| 5.1.3 | Adrenalin | 26 |
| 5.1.4 | Noradrenalin..... | 27 |
| 5.1.5 | Dobutamin..... | 27 |
| 5.1.6 | Vasopressin..... | 28 |
| 5.2 | Weitere Medikamente in der Schocktherapie..... | 28 |
| 5.2.1 | Analgetika..... | 30 |
| 6 | Diagnostik..... | 34 |
| 6.1 | Allgemeine Symptome..... | 34 |
| 6.2 | Diagnostikhilfen | 34 |
| 6.2.1 | Mottling Score | 34 |
| 6.2.2 | Schockindex..... | 35 |
| 7 | Material und Methoden..... | 37 |
| 8 | Schockformen und deren präklinische Therapie | 38 |
| 8.1 | Anaphylaktischer Schock | 38 |
| 8.1.1 | Definition..... | 38 |
| 8.1.2 | Inzidenz und Ätiologie | 38 |
| 8.1.1 | Pathophysiologie | 39 |
| 8.1.2 | Diagnostik | 40 |
| 8.1.3 | Therapie..... | 42 |
| 8.2 | Sepsis..... | 48 |
| 8.2.1 | Definition..... | 48 |

| | | |
|------------|------------------------------------|-----------|
| 8.2.2 | Inzidenz und Ätiologie | 48 |
| 8.2.3 | Pathophysiologie | 49 |
| 8.2.4 | Diagnostik | 50 |
| 8.2.5 | Therapie..... | 52 |
| 8.3 | Kardiogener Schock | 56 |
| 8.3.1 | Definition | 56 |
| 8.3.2 | Inzidenz und Ätiologie | 56 |
| 8.3.3 | Pathophysiologie | 57 |
| 8.3.4 | Diagnostik | 58 |
| 8.3.5 | Therapie..... | 59 |
| 8.4 | Hämorrhagischer Schock..... | 62 |
| 8.4.1 | Definition | 62 |
| 8.4.2 | Inzidenz und Ätiologie | 63 |
| 8.4.3 | Pathophysiologie | 63 |
| 8.4.4 | Diagnostik | 65 |
| 8.4.5 | Therapie..... | 65 |
| 9 | Diskussion..... | 69 |
| 10 | Literaturverzeichnis | 72 |

Abkürzungen

| | |
|------------------|--|
| ACS | Akutes Koronarsyndrom |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| DIC | Disseminierte intravasale Koagulopathie |
| ED ₉₅ | Einzeldosis bei welcher 95% der maximalen Wirkung erreicht werden oder bei 95% der Individuen die Wirkung eintritt |
| eFAST | extended Focussed Assessment with Sonography for Trauma |
| EKG | Elektrokardiographie |
| GCS | Glasgow Coma Scale |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IgE | Immunglobuline E |
| IL | Interleukin |
| i.m. | intramuskulär |
| LD ₅ | Letale Dosis für 5% der Tiere |
| MAD | mittlerer arterieller Druck |
| MRSA | Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus |
| NEWS | National Early Warning Score |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NSTEMI | Nicht-ST-Hebungsinfarkt |
| PCI | Perkutane koronare Intervention |
| qSOFA | quick Sequential Organ Failure Assessment |
| SHT | Schädelhirntrauma |
| SOFA | Sequential Organ Failure Assessment |
| STEMI | ST-Hebungsinfarkt |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| VCI | Vena Cava Inferior |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Herzzyklus (3) | 8 |
| Abbildung 2: Ventilebenenmechanismus (3) | 8 |
| Abbildung 3: Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels (4) | 10 |
| Abbildung 4: Konzentration eines Pharmakons im Blut bei unterschiedlicher Applikationsart (8)..... | 16 |
| Abbildung 5: First-Pass-Effekt (7) | 17 |
| Abbildung 6: Biotransformation und ihre Phasen (13) | 20 |
| Abbildung 7: Dosis-Wirkung-Beziehung, ED50 ist die effektive Dosis für 50% eines Kollektiv (8) | 22 |
| Abbildung 8: Reaktionen in der Zelle bei Aktivierung der jeweiligen Rezeptoren (3) | 24 |
| Abbildung 9: Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System von ausgewählten direkten Sympathomimetika (9) | 25 |
| Abbildung 10: Mottling Score (14) | 35 |
| Abbildung 11: Therapie der Anaphylaxie (17)..... | 42 |
| Abbildung 12: Eskalation der Vasopressoren in der Sepsis | 55 |
| Abbildung 13: Zeitmanagement in der Therapie der Sepsis (24)..... | 55 |
| Abbildung 14: Hauptfaktoren der Letalität beim Trauma | 64 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Häufigkeit der Schockformen in der Präklinik (16)..... | 38 |
| Tabelle 2: Auslöser schwerer Anaphylaxien und deren Häufigkeit (17) | 39 |
| Tabelle 3: Symptome der Anaphylaxie nach Schweregrad (17) | 40 |
| Tabelle 4: Therapie der Anaphylaxie mit Adrenalin intramuskulär..... | 44 |
| Tabelle 5: Therapie der Anaphylaxie mit Adrenalin intravenös | 45 |
| Tabelle 6: Substitution von Flüssigkeit in der Anaphylaxie..... | 46 |
| Tabelle 7: Infektfokus der Sepsis (24)..... | 49 |
| Tabelle 8: NEWS2 Übersicht der Parameter (26) | 51 |
| Tabelle 9: Antibiotikatherapie in der Sepsis..... | 54 |
| Tabelle 10: Ätiologie des kardiogenen Schocks (29)..... | 57 |
| Tabelle 11: Klassifikation des hypovolämischen Schocks nach dem Konzept Advanced Trauma Life Support (34)..... | 62 |
| Tabelle 12: Blutungsräume (36)..... | 65 |

1 Einleitung

1.1 Definition

Unabhängig von der Schockform führt ein Schock zu einem gravierenden Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Organismus. Klinisch präsentiert sich der Schock in Form eines Kreislaufversagens, woraus eine akute Minderperfusion des Organsystems resultiert. Dies führt zu einem globalen Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch auf zellulärer Ebene. Eine Hypoxie des Gewebes und metabolische Störungen sind die Folge. (1)

1.2 Einteilung

Die Einteilung des Schocks erfolgt in vier Hauptgruppen, welche in weitere Untergruppen unterteilt werden. (1)

1.2.1 Hypovolämischer Schock

Eine inadäquate Organdurchblutung aufgrund eines verminderten intravasalen Volumens definiert den hypovolämischen Schock. Eine Unterteilung ist aufgrund der Genese in vier Subgruppen möglich.

- Hämorrhagischer Schock
- Traumatisch-hämorrhagischer Schock aufgrund einer Weichteilschädigung
- Hypovolämischer Schock mit Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne Blutung
- Traumatisch-hypovolämischer Schock mit Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens ohne akute Blutung, jedoch mit Weichteilschädigung (1, 2)

1.2.2 Distributiver Schock

Der distributive Schock resultiert aus einer relativen Hypovolämie. Hierbei kommt es zu einer Umverteilung des intravaskulären Volumens. Der distributive Schock ist die häufigste Schockform und lässt sich in drei Untergruppen einteilen.

- Septischer Schock
- Anaphylaktischer und anaphylaktoider Schock
- Neurogener Schock (1, 2)

1.2.3 Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock ist definiert als eine kardiale Funktionsstörung in Form einer kritischen Reduktion der kardialen Pumpleistung, verursacht durch eine systolische- oder diastolische Dysfunktion. Aus dieser Funktionseinschränkung können eine reduzierte Ejektionsfraktion als auch eine generell verminderte Ventrikelfüllung resultieren. Der kardiogene Schock kann folgende Ursachen haben:

- Brady- und Tachyarrhythmien
- Myokardiales Pumpversagen
- Dekompensierte Stenosen oder akute Insuffizienz einer Herzklappe (1, 2)

1.2.4 Obstruktiver Schock

Im Rahmen eines obstruktiven Schocks kommt es zu einer Obstruktion von großen Gefäßen oder des Herzens selbst. Die Symptome können dem des kardiogenen Schocks sehr ähnlich sein, jedoch unterscheiden sich die jeweiligen Therapien maßgeblich, weshalb eine Differenzierung unabdingbar ist. (2)

2 Physiologie

Im folgenden Kapitel wird auf die allgemeine Physiologie des kardiovaskulären Systems genauer eingegangen.

2.1 Kardiovaskuläres System

Das kardiovaskuläre System ist ein Übergriff für mehrere Organsysteme. Konkret handelt es sich dabei um das Herz, die Blutgefäße und das Blut.

Im folgenden Abschnitt soll auf die Physiologie des Herzes näher eingegangen werden.

Die grundlegende Funktion des Herzes ist die Versorgung des Organismus mit Blut. Für die Ausführung dieser lebenswichtigen Funktion sind vier Kenngrößen wichtig.

- Kontraktion und Relaxation des Myokards
- Eine ausreichende Versorgung des Myokards durch den Koronarkreislauf
- Das Endokard als auch die Strukturierung der Herzaktion durch Herzklappen
- Das Reizleitungssystem (3)

Funktionell besteht das Herz aus zwei verschiedenen, in Serie geschalteten Pumpsystemen. Jedes der beiden Systeme besteht aus einem Atrium und einem Ventrikel, welche durch eine Segelklappe getrennt sind. Das rechte System befördert das aus den Hohlvenen kommende Blut über die Lungenarterien in den Lungenkreislauf. Das linke System wird von den Lungenvenen, welche Blut aus dem Lungenkreislauf enthalten gespeist und versorgt über den linken Ventrikel den Systemkreislauf. (3)

Das Herz durchläuft stetig einen sogenannten Herzzyklus, welcher in Systole und Diastole unterteilt wird. Weiters besteht die Systole aus einer Anspannungs- und Austreibungsphase. Die Phasen der Diastole gliedern sich in eine Entspannungs- und Füllungsphase, wobei 2/3 der Gesamtdauer eines Herzzyklus bei Ruhebelastung der Diastole zugeschrieben werden. (4)

Im EKG wird die Anspannungsphase durch den QRS-Komplex repräsentiert. In dieser Phase beginnen sich die Ventrikel zu kontrahieren. Durch die Kontraktion des Myokards steigt der intraventrikuläre Druck stetig an. Überschreitet der Ventrikeldruck den Vorhofdruck, resultiert aus dem Druckunterschied der Schluss der atrioventrikulären Klappen. Die restliche Anspannungsphase erfolgt bei allseits geschlossenen Klappen bei

gleichbleibenden Volumen. Die Kontraktion bei konstantem Füllungsvolumen führt zu einem steilen Druckanstieg und wird als isovolumetrische Kontraktion bezeichnet. (4) Überschreitet der Ventrikeldruck den Aortendruck, gilt die Anspannungsphase als beendet und es beginnt mit dem Öffnen der Aortenklappe die Austreibungsphase. Während der Austreibungsphase sinkt das Ventrikelvolumen um den Betrag des Schlagvolumens. Nach Beendigung der Austreibungsphase verbleibt das sogenannte enddiastolische Volumen im Ventrikel. Während der Austreibungsphase kommt es im Ventrikel zu einer Änderung des Druckes und des Volumens. Diese Form der Kontraktion wird auch als auxotone Kontraktion bezeichnet. (3)

Nach Anspannungs- und Austreibungsphase gilt die Systole als beendet und es beginnt unverzüglich die Diastole. Die Diastole wird ebenfalls in zwei Phasen unterteilt, welche als Entspannungs- und Füllungsphase bezeichnet werden. Während der Entspannungsphase erfolgt eine Erschlaffung der Herzmuskelzellen, welche auf einen Abfall der intrazellulären Ca^{2+} Konzentration zurückzuführen ist. Der Verschluss der Taschenklappen resultiert aus dem Abfallen des Ventrikeldrucks unterhalb des in der Aorta vorherrschenden Drucks. Ein sogenannter Reflux entsteht unmittelbar vor dem Schluss der Aortenklappe, da der Druckabfall den Blutstrom kurzzeitig umkehrt. Die Entspannungsphase erfolgt ebenfalls bei allseits geschlossenen Klappen, weshalb das Kammermyokard isovolumetrisch erschlafft. (4)

Mit Absinken des Ventrikeldrucks unter den Vorhofdruck erfolgt die Öffnung der Atrioventrikularklappen. Durch die Öffnung der Klappen strömt das Blut aus den Vorhöfen in die Ventrikel. Mit dem Schluss der Atrioventrikularklappen gilt die Diastole als beendet. (4)

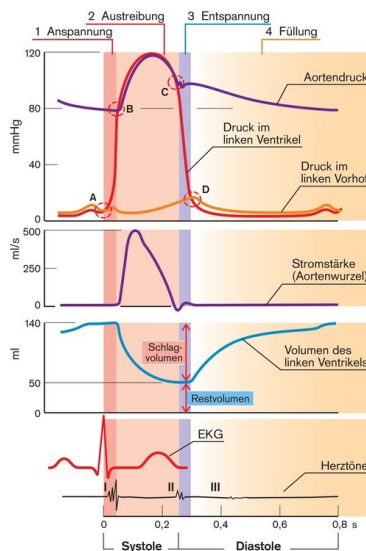


Abbildung 1: Herzzyklus (3)

Für die Füllung des Ventrikels sind vor allem drei Faktoren maßgeblich. Während der Füllungsphase besteht eine Druckdifferenz zwischen Vorhof und Ventrikel, welche eine der treibenden Kräfte für die Füllung darstellt. Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist der sogenannte Ventilebenenmechanismus. Als Ventilebene bezeichnet man die Anordnung der Herzklappen zwischen Vorhof und Ventrikel. Im Rahmen der Systole kommt es zu einer Verkürzung des Herzens entlang seiner Längsachse. Durch die Fixierung der Herzspitze am Zwerchfell resultiert aus dieser Kontraktion ein Absenken der Ventilebene. Folge dieses Absenkens ist eine Dehnung der Vorhöfe, wodurch eine Art Sogwirkung entsteht und somit Blut aus den Hohlvenen einströmt. In der darauffolgenden Entspannungsphase kommt es zu einer Rückstellung des Herzens. Im Rahmen dieser Rückstellung stülpen sich die Ventrikel über die bereits gefüllten Vorhöfe, wodurch die Füllung der Ventrikel beschleunigt wird. (3)

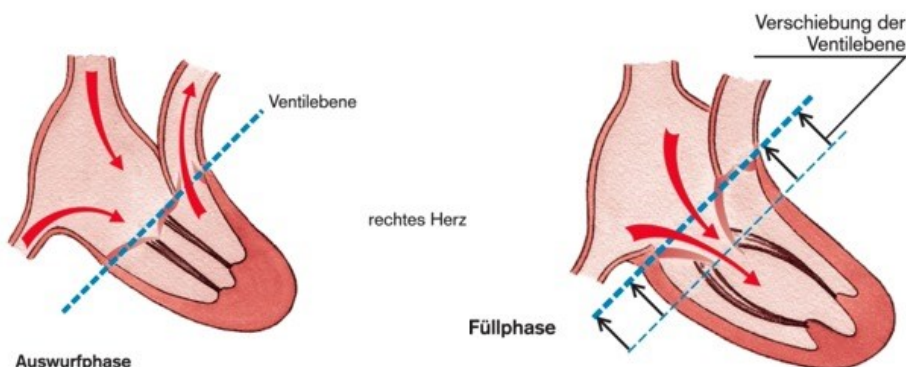


Abbildung 2: Ventilebenenmechanismus (3)

Am Ende der Diastole kontrahieren sich die Vorhöfe, wodurch die Druckdifferenz zwischen Vorhof und Ventrikel nochmals vergrößert wird. Dieser Mechanismus trägt in Ruhe jedoch nur zu einem marginalen Teil der Ventrikelfüllung bei. (3)

Das Herzzeitvolumen wird unter physiologischen Bedingungen so reguliert, dass die Bedürfnisse des Organismus zu jedem Zeitpunkt gedeckt sind. Das Herzzeitvolumen in Ruhe beträgt für Erwachsene circa 4,5-6l/min und deren Errechnung erfolgt durch die Multiplikation des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz. Die Leistung des Herzens, welche zum Erreichen des Herzzeitvolumens notwendig ist, kann über mehrere Mechanismen beeinflusst werden, wobei zwei relevante Mechanismen nicht unerwähnt bleiben sollen. Diese sind der Frank-Starling Mechanismus und die Regulation über das vegetative Nervensystem. (3)

Aufgrund des Frank-Starling Mechanismus besitzt das Herz die Fähigkeit, sich an ein erhöhtes enddiastolisches Füllungsvolumen als auch an eine erhöhte Nachlast kurzzeitig anzupassen. Bei erhöhtem venösem Rückstrom kommt es zu einer Steigerung der Vorlast im rechten Ventrikel und folglich auch im linken Ventrikel. Aus dem erhöhten Volumen im Ventrikel resultiert eine verstärkte Vordehnung des Herzens. Im Arbeitsdiagramm (Abbildung 3a) zeigt sich diese erhöhte Vordehnung durch eine Verschiebung auf der Ruhedehnungskurve (A zu Ax). Durch die Erhöhung des enddiastolischen Füllungsvolumens kommt es im Arbeitsdiagramm zu einer generellen Verschiebung nach rechts. Dies resultiert in einer Erhöhung des Schlagvolumens als auch in einer gesteigerten Druck-Volumen-Arbeit. Bei erhöhter Vordehnung weisen die Myofilamente auf zellulärer Ebene eine erhöhte Sensitivität für Kalzium auf, woraus eine zunehmende Kraftentwicklung folgt. (4)

Bei einer Erhöhung der Nachlast ist der Druck, welcher in der Aorta vorherrscht, erhöht. Bei der Kontraktion des Ventrikels ist das Schlagvolumen aufgrund der Druckerhöhung reduziert, woraus ein erhöhtes Restvolumen im Ventrikel resultiert. In der darauffolgenden Ventrikelfüllung kommt es aufgrund eines bereits bestehenden erhöhten Restvolumens zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen. Ein erhöhtes enddiastolisches Volumen führt wiederum zu einer Rechtsverschiebung des Arbeitsdiagramms (Abbildung 3b) und einer Erhöhung des Schlagvolumens auf den Ausgangswert. (4)

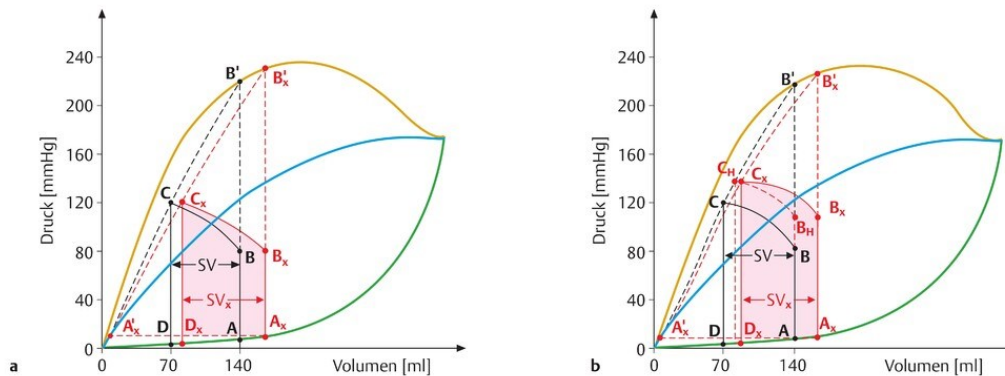


Abbildung 3: Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels (4)
 a) Arbeitsdiagramm bei gesteigerter Vorlast
 b) Arbeitsdiagramm bei gesteigerter Nachlast

Unter körperlicher Belastung kann das Herzzeitvolumen auf das 4- bis 5-fache des Ausgangswertes angehoben werden. Dies erfolgt durch die Aktivierung des Herzsymphathikus, welcher die Inotropie unabhängig von der Vordehnung des Herzens steigert. (3)

Auf zellulärer Ebene ist die Steigerung der Kontraktilität durch die Bindung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin an β_1 -adrenerge Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Herzmuskelzellen bedingt. Durch die Bindung an den Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung des Adenylatcyclase-Signalwegs, welcher zu einer Bildung des sekundären Botenstoffes cAMP führt. Dieser Botenstoff führt zur Phosphorylierung von spezifischen intrazellulären Proteinen. Durch diese Phosphorylierung erhöht sich die Öffnungswahrscheinlichkeit von Ca^{2+} -Kanälen, woraus ein erhöhter Einstrom von Ca^{2+} -Ionen nach intrazellulär resultiert. Am Ende des Adenylatcyclase-Signalwegs steht die Phosphorylierung von Phospholamban, welches zu einer gesteigerten Aktivität der Ca^{2+} -ATPase Aktivität in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums führt. Eine vermehrte Einlagerung von Kalzium im sarkoplasmatischen Retikulum führt in der nächsten Kalzium induzierten Kalziumfreisetzung zu einer erhöhten Konzentration an Ca^{2+} -Ionen in der Zelle. Ein vermehrtes Angebot an Ca^{2+} -Ionen führt des Weiteren zu einer erhöhten Anzahl von Querbrücken, welche in direkter Proportion mit der Kontraktion des Herzmuskels stehen. Ein weiterer Effekt der Katecholamine ist die verkürzte Kontraktionszeit des Herzmuskels. Nach der Depolarisation führt die erhöhte Aktivität der Ca^{2+} -ATPase zu der schnelleren Entfernung des Kalziums aus dem Zytosol und folglich zu einer verkürzten Kontraktion. (5)

3 Pathophysiologie

3.1 Pathogenese

Die Ursachen für die Entstehung eines Schocks sind vielfältig und es ist zumindest eine der folgenden drei Faktoren an der Pathogenese des Schocks beteiligt.

Störung des zirkulierenden Blutvolumens (6)

Störung des Herzzeitvolumens

Es wird ein primäres von einem sekundären Pumpversagen unterschieden. Beispiele für ein primäres Pumpversagen wären eine akut dekompensierte chronische als auch akute Herzinsuffizienz, Myokardinfarkte und hämodynamisch wirksame Arrhythmien. Beim sekundären Pumpversagen ist ebenfalls das Herzzeitvolumen kritisch reduziert. Die Pathogenese besteht allerdings nicht aus einer primären Funktionsstörung des Herzens selbst. Mögliche Ursachen sind ein reduzierter venöser Rückstrom, beispielsweise im Rahmen einer intravasalen Hypovolämie, einer Lungenembolie, einer Perikardtamponade oder im Rahmen eines Spannungspneumothorax. (6)

Störungen des Gefäßtonus

Diese Störungen stellen den dritten Faktor der Pathogenese dar. Einer massiven Vasodilatation zugrundeliegend, versackt das intravasale Volumen in der Peripherie. Der verminderte venöse Rückstrom kann das HZV folglich kritisch vermindern. (6)

3.2 Allgemeine Pathophysiologie

In den folgenden Kapiteln werden die allgemeinen pathophysiologischen Aspekte im Rahmen des Schocks genauer erläutert.

3.2.1 Störungen in der Mikrozirkulation

Veränderungen in der terminalen Strombahn

Im Rahmen des Schocks erfolgt eine sympathoadrenerge Gegenregulation. Diese führt zu einer Kontraktion der prä- und postkapillären Sphinkter, was zu einem stark reduzierten kapillären Fluss führt. Eine Veränderung der kapillären Druckgradienten fördert die vermehrte Filtration von Flüssigkeit in das Interstitium. Aufgrund der fehlenden Flüssigkeit steigt der Hämatokrit an und es bilden sich zunehmend Erythrozytenaggregate,

welche zu einer Stase in den Kapillaren führen. Die gleichzeitige Aktivierung des Gerinnungssystems führt zu nicht umkehrbaren Verschlüssen im Kapillarbett. Durch die resultierende Gewebshypoxie und die entstandene metabolische Azidose, kommt es zu einem irreversiblen Tonusverlust des Gefäßsystems. (6)

Aufgrund des Endothelschadens werden lokal chemotaktische als auch proinflammatorische Mediatoren freigesetzt. Zu diesen Mediatoren zählen unter anderem TNF- α , IL-1, IL-6, Arachidonsäurederivate, Endotoxin, plättchenaktivierender Faktor und das Komplementsystem. Diese Mediatoren aktivieren zirkulierende neutrophile Granulozyten. Eine Adhäsion und die Transmigration der Granulozyten in das subendotheliale Gewebe ist die Folge. Im Interstitium bilden die ausgewanderten neutrophilen Granulozyten durch ihre membrangebundenen NADPH-Oxidasen freie O₂-Radikale, welche zu einer weiteren Endothelschädigung führen. (6)

Die zelluläre Schädigung findet nicht nur in der hypoxischen Phase statt, sondern setzt sich auch nach Beheben der Ursache in der Reperfusionphase fort. Die Reoxygenierung resultiert in einer vermehrten Bildung von O₂-Radikalen, welche über die Lipidperoxidation Zell- und Membranbestandteile schädigen. Die Denaturierung dieser Zellen führt zu einem irreversiblen Funktionsverlust. Schutzsubstanzen gegen freie Sauerstoffradikale wie die Superoxid-Dismutase, Glutathion, Peroxidase und Katalase liegen im Extrazellulärraum vor. Sie können die Mikrogefäße im Rahmen der Reperfusion nicht schützen, was zu Reperfusionsschäden mit Endothelläsionen, intrazellulären Ödemen und dem Einstrom von Kalium führt. Die Folge ist ein Untergang der Zellen. (6)

3.2.2 Mediatorenfreisetzung

O₂-Radikale

Ein auf zellulärer Ebene entstehender Sauerstoffmangel führt zu einer Anhäufung von Adenosin und intrazellulärem Kalzium. Pathophysiologisch beginnt eine kalziumabhängige Enzymkonversion der Xanthindehydrogenase zur Xanthinoxidase. Die Xanthinoxidase reagiert mit Sauerstoff, wodurch freie O₂-Radikale in der Initialphase und Reperfusionphase entstehen. Die NADPH-Oxidase, welche sich an der Membran von aktivierten Leukozyten befindet, führt ebenfalls zu einer höheren Konzentration an freien O₂-Radikalen. (6)

Während eines Schocks werden in aktivierten Makrophagen und Monozyten proinflammatorische Zytokine produziert. Diese Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6) führen zur Aktivierung von weiteren proinflammatorischen Zellen und einer Permeabilitätsstörung. Die vermehrte Ausschüttung von Akut-Phase-Proteinen wie das C-reaktive Protein ist ebenfalls zu beobachten. (6)

Aus dem Endothel freigesetztes Stickstoffmonoxid führt zu einer Vasodilatation. Während eines Schocks existieren Bereiche mit erhöhter als auch erniedrigter NO-Ausschüttung. In Bereichen mit verminderter NO-Synthese besteht bereits eine Endothelschädigung. Ein Mangel an NO führt zu vermehrten Vasospasmen, welche eine Minderdurchblutung hervorrufen und die Entstehung einer Hypoxie fördern. In dem Bereich mit noch vitalen Endothelzellen erfolgt eine überschießende NO-Freisetzung. Die NO-Synthetase und die induzierbare NO-Synthetase sind wichtige Enzyme, welche an der Freisetzung von NO im Endothel beteiligt sind. Letztere lässt sich durch den plättchenaktivierenden Faktor, Kinine und proinflammatorische Enzyme induzieren. Da diese Faktoren während eines Schocks wie zuvor bereits beschrieben, vermehrt vorhanden sind, kann dies zu einer irreversiblen terminalen Vasodilatation führen. (6)

3.2.3 Störungen der Hämostase

Eine mögliche Störung der Hämostase ist die Verbrauchskoagulopathie welche auch disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) genannt wird. Eine gesteigerte intravasale Gerinnung resultiert aus mehreren Faktoren. Geschädigtes Endothel führt zu einer gesteigerten Thrombogenität und Störungen in der Mikrozirkulation setzen prokoagulatorische Mediatoren frei. Das Zusammenspiel dieser Faktoren resultiert in einer gesteigerten Gerinnung, welche im Verlauf zunehmend Gerinnungsfaktoren verbraucht. Auf physiologischer Ebene erfolgt eine Gegenregulation durch antikoagulatorische Proteine. Zu den wichtigsten Vertretern antikoagulatorischer Proteine zählen Antithrombin und aktiviertes Protein C, welche jedoch bei zunehmender Gerinnung verbraucht werden. Die überschießende Gerinnung kann nicht mehr gehemmt werden und Mikrothrombosierung und intravasale Fibrinablagerungen sind die Folge. (6)

Durch die Endothelschädigung wird vermehrt der plättchenaktivierende Faktor, Tissue Faktor und Von-Wille-Brand Faktor gebildet. Gleichzeitig kommt es zu einer Inhibierung von Thrombomodulin und des Tissue-Plasminogen-Aktivators. Unter physiologischen

Bedingungen führt Thrombomodulin zu der Bindung von Thrombin. Durch dessen Verminderung steigt folglich die Thrombinkonzentration an. Die Aktivierung von Protein C wird beeinträchtigt und kann seine antikoagulatorische Funktion nicht mehr wie gewohnt ausführen. Das Resultat ist eine systemische Hyperkoagulabilität. (6)

4 Allgemeine Pharmakologie

Die Wirkung eines Arzneimittels im menschlichen Organismus ist ein komplexer Ablauf, welcher in mehrere Phasen unterteilt wird. Grundsätzlich laufen diese Prozesse anhand einer Reaktionskette ab. Die einzelnen Phasen werden als pharmazeutische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Phase bezeichnet. (7)

Die meisten Arzneimittel werden in fester Form eingenommen. Die **pharmazeutische Phase** bezieht sich bei dieser Form der Applikation auf die galenischen Eigenschaften des Pharmakons. (7)

Die **pharmakokinetische Phase** bezieht sich auf zeitliche Verläufe der Arzneimittelkonzentration im Organismus. Wichtige Faktoren für die Arzneimittelkonzentration stellen die Verteilung und Ausscheidung des Pharmakons dar. Die pharmakokinetische Phase kann in drei Phasen unterteilt werden.

- Resorption
- Verteilung
- Elimination (7)

Unter der **pharmakodynamischen Phase** wird die Wirkung des Pharmakons auf seine Ziele bezeichnet. Diese Phase bezieht sich speziell auf die Wechselwirkung von Pharmakon und Zielstrukturen, wobei die Signaltransduktion der Zellen ebenso Teil dieser Phase ist. (7)

4.1 Pharmakokinetik

Für die bereits beschriebenen Phasen der Pharmakokinetik sind Mechanismen zur Aufnahme des Pharmakons unabdinglich, weshalb diese vorab beschrieben werden. (7) Außerdem werden wichtige Begriffe für das allgemeine Verständnis als auch die Arten der Arzneimittelapplikation im nachfolgenden Kapitel überblicksweise angeführt.

4.1.1 Stofftransport

Transportmechanismen von Stoffen durch biologische Membranen sind in der Pharmakokinetik von hoher Relevanz. Im menschlichen Körper werden für den Durchtritt eines Stoffes durch eine Membran grundsätzlich zwei Membranstrukturen unterschieden.

Lipidschichten sind als Struktur besonders für den Durchtritt von lipophilen Substanzen relevant. Für die Aufnahme hydrophiler Substanzen existieren aus Proteinen gebildete wassergefüllte Poren. Die Einteilung des Durchtritts von Arzneimittel durch Membranen läuft ab wie folgend:

- Carrier-vermittelter Transport
- Primärer oder sekundärer Transport
- Passive Diffusion (7)

4.1.2 Blutspiegel

Als Blutspiegel wird die zeitliche Veränderung eines Wirkstoffes hinsichtlich der Konzentration bezeichnet. Aufgrund der Konzentration des Pharmakons im Blut lassen sich folgende Kenngrößen ableiten:

- Resorptionsgeschwindigkeit
- Maximale Konzentration im Blut
- Zeitpunkt der maximalen Konzentration des Pharmakons
- Ausscheidungsgeschwindigkeit (8)

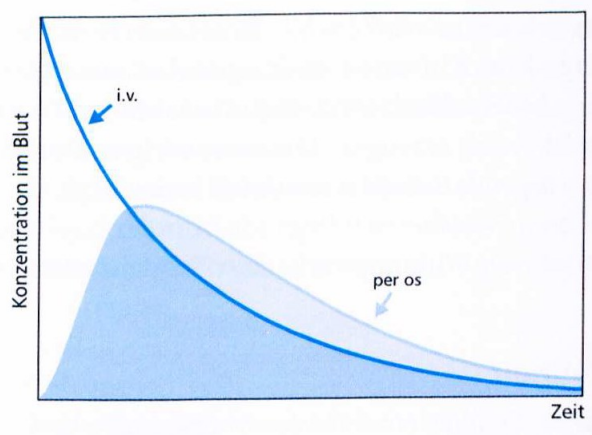


Abbildung 4: Konzentration eines Pharmakons im Blut bei unterschiedlicher Applikationsart (8)

4.1.3 Bioverfügbarkeit

Die **Bioverfügbarkeit** bezeichnet jenen Anteil eines Pharmakons, welcher nach Verabreichung im Kreislauf nachweisbar ist. Die Angabe der Bioverfügbarkeit erfolgt in Prozent. Bei der Verabreichung eines Medikaments direkt in den Körperkreislauf (intravenös) wäre die Bioverfügbarkeit 100%. Wird ein Arzneimittel aber beispielsweise

oral verabreicht, erfolgt die Resorption im Magen-Darm-Trakt und es kommt folglich zu einem First-Pass-Effekt und einer geringeren Bioverfügbarkeit. (8)

4.1.4 First-Pass-Effekt

Der sogenannte First-Pass-Effekt beschreibt die Metabolisierung eines Pharmakons bei der initialen Passage der Leber. Dieser ist vor allem für im Magen-Darm-Trakt resorbierte Arzneimittel relevant. Bei der oralen Applikation spielt der First-Pass-Effekt hinsichtlich der zu erreichenden Bioverfügbarkeit eine wichtige Rolle. Es bestehen jedoch auch alternative Verabreichungsarten, welche den Effekt umgehen. Als Beispiel wäre die intravenöse Applikation zu nennen. (8)

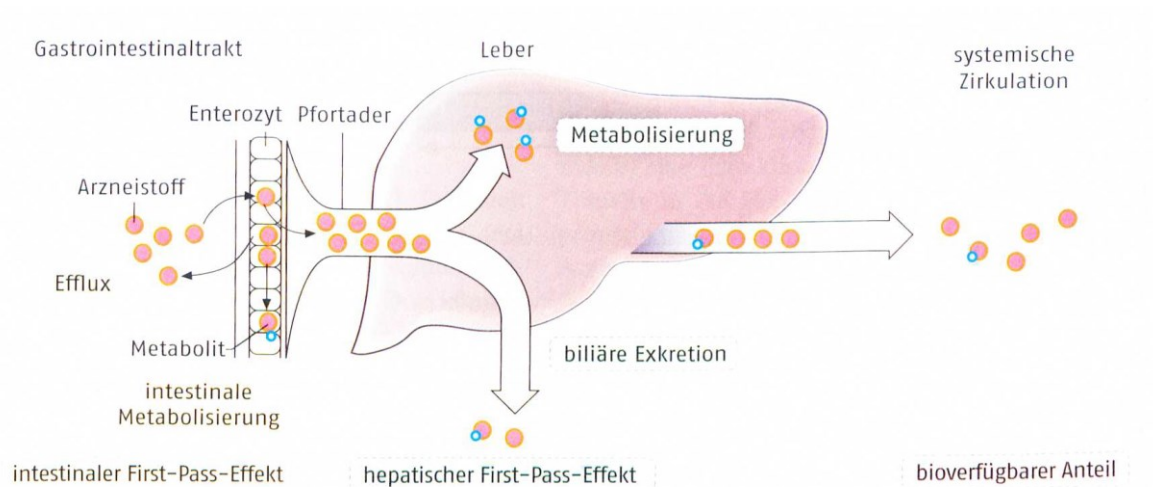


Abbildung 5: First-Pass-Effekt (7)

4.1.5 Resorption

Die Resorption unterscheidet sich je nach verwendeter Applikationsart und bezieht sich auf die Aufnahme des Pharmakons in den Körperkreislauf. Es existieren viele unterschiedliche Arten der Medikamentenapplikation, wobei auf die wichtigsten Formen eingegangen wird. (8)

4.1.6 Applikationsformen

Topische (lokale) Applikation

Diese Art der Anwendung findet Gebrauch, wenn nur an einer bestimmten Körperstelle ein Effekt beabsichtigt ist. Eine systemische Wirkung des Pharmakons ist bei topischer Applikation nicht gewünscht, weshalb versucht wird, diese möglichst zu unterbinden. (7)

Orale Applikation

Die orale Applikation ist die am häufigsten verwendete Applikationsform. Es existieren unzählige Arzneiformen für die orale Anwendung. Grundsätzlich sind diese leicht herzustellen und die von Patient*innen meist bevorzugte Art der Verabreichung. Der größte Teil der Resorption von Arzneimittel, welche oral eingenommen werden, findet im Dünndarm statt. Nach erfolgreicher Resorption in unterschiedlichen Darmabschnitten erfolgt der Transport der Wirkstoffe über die Pfortader zur Leber. Je nach Substanzeigenschaft kann bereits hier ein großer Anteil des Pharmakons metabolisiert werden. Hierbei handelt es sich um den bereits beschriebenen First-Pass-Effekt. (7)

Parenterale Applikation

Bei der parenteralen Anwendung erfolgt die Verabreichung des Pharmakons unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts und folglich auch des First-Pass-Effekts. Es existieren mehrere Möglichkeiten für die Durchführung einer parenteralen Applikation. Eine Verabreichung direkt in das Kreislaufsystem, stellen die **intravenöse** als auch die **intraarterielle** Applikation dar. Deutlich häufiger findet die intravenöse Applikation Anwendung. (7)

Bei dieser Verabreichung gelangt die gesamte Dosis in den systemischen Kreislauf. Diese direkte Applikation resultiert in einem schnelleren Wirkungseintritt, wodurch sich auch das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöht. (9)

Als weitere parenterale Applikationsformen sind die **intramuskuläre und subkutane Anwendung** anzuführen. Bei der intramuskulären Applikation erfolgt die Resorption aus dem Muskel und bei subkutaner Applikation aus dem Fettgewebe. Bei diesen Formen der Applikation ist besonders auf die Gewebeverträglichkeit des Pharmakons zu achten. Besonderes Augenmerk liegt auf der Isohydrie und der Isotonie der Medikamente, da ansonsten die Gefahr von lokalen Unverträglichkeitsreaktionen besteht. (7)

Bei der **rektalen Applikation** steht eine geringere Resorptionsfläche zur Verfügung. Mögliche ungünstige Eigenschaften dieser Applizierung sind eine teilweise unvollständige und inkonstante Resorption. Diese Verabreichung ist für Medikamente, welche eine exakte Dosierung und konstante Aufnahme benötigen ungeeignet. Angewendet wird sie gehäuft bei Säuglingen und Kleinkindern, da sich bei dieser Patientengruppe die orale Applikation aufgrund fehlender Compliance häufig schwierig gestaltet. Rektal verabreichte

Medikamente werden ebenfalls unter Umgehung des Leberkreislaufes ohne den First-Pass-Effekt in den Organismus aufgenommen. (9)

4.1.7 Verteilung

Unter dem Begriff der Verteilung wird ein umkehrbarer Transport des Wirkstoffes von einem Teil des Körpers zu einem anderen verstanden. Wichtige Faktoren der Verteilung sind die Durchblutung der einzelnen Organe und des Gewebes, aber auch die Fähigkeit des Pharmakons, die Membran zu passieren. Bei passiver Diffusion erfolgt die Verteilung eines in der Blutbahn enthaltenen Pharmakons bis zum Ausgleich der freien ungebundenen Plasmakonzentration mit der Gewebekonzentration. Ein Stillstand der Diffusion ist jedoch nie zu beobachten, sondern es diffundiert über eine gegebene Zeit der gleiche Anteil in beide Kompartimente. Diese Situation wird als Verteilungsgleichgewicht bezeichnet. Aufgrund einer erhöhten Perfusion nehmen vor Einstellung des Verteilungsgleichgewichts beispielsweise Gehirn und Leber einen größeren Teil des Pharmakons auf. (7)

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Verteilung eines Pharmakons sind die physikochemischen Eigenschaften desselben. Anhand dieser Charakteristika wird das Pharmakon vorzugsweise in Lipidstrukturen oder in wässrigen Körperräumen verteilt. Im Gehirn werden bevorzugt Stoffe mit hoher Lipidlöslichkeit aufgenommen. Wasserlösliche Stoffe hingegen können die Blut-Hirn-Schranke passiv nicht passieren und somit das zentrale Nervensystem nicht erreichen. (8)

4.1.8 Elimination

Unter dem Begriff Elimination werden alle Prozesse zusammengefasst, welcher der Entfernung des Pharmakons aus dem Organismus dienen. Wichtige Bestandteile der Elimination sind die Ausscheidung des Pharmakons, aber auch der Metabolismus des Pharmakons. Als Metabolismus wird die biochemische Umwandlung in zumeist wasserlösliche und unwirksame Verbindungen bezeichnet. Metabolismus dient jedoch nicht ausschließlich der Ausscheidung eines Pharmakons, sondern kann in Einzelfällen im Rahmen der sogenannten Bioaktivierung aus dem initial verabreichten Medikament einen pharmakologisch wirksamen Metaboliten erzeugen. Am häufigsten erfolgt die Ausscheidung des Pharmakons über den Harn. Aber auch die Haut, der Darm und die Lunge können zur Elimination beitragen. (8)

Medikamente, welche eine hohe Wasserlöslichkeit besitzen, können unverändert über die Niere ausgeschieden werden, weshalb die Niere das wichtigste Organ zur Ausscheidung von Arzneimitteln darstellt. Medikamente, welche nicht wasserlöslich sind, werden oft im Rahmen der Metabolisierung zu wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt und folglich ebenfalls über die Niere ausgeschieden. (8)

4.1.9 Metabolismus

Als Metabolismus wird die biochemische Veränderung von Stoffen im Organismus bezeichnet. Dieser Prozess findet hauptsächlich in der Leber und in der Darmschleimhaut statt. Metabolische Reaktionen können in zwei Typen unterschieden werden, welche nun beschrieben werden. Eine metabolische Reaktion kann in zwei Phasen eingeteilt werden, welche in den nachfolgenden Absätzen beschrieben werden. (8)

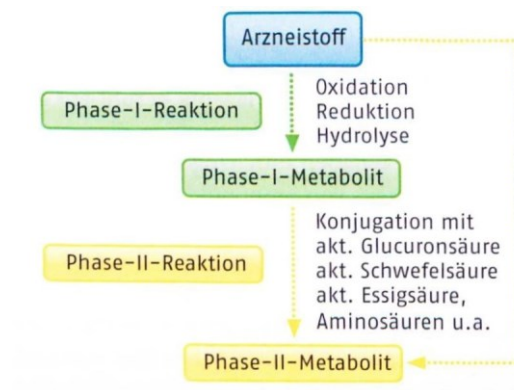


Abbildung 6: Biotransformation und ihre Phasen (13)

Nicht synthetische Reaktionen (Phase I)

Die Cytochrom-P-450 Enzyme stellen für diese Phase der Metabolisierung die relevantesten Enzyme dar. Im Rahmen von Reduktion, Hydrolyse, Desaminierung, Oxidation und Dealkylierung werden Hydroxyl-, Sulfhydryl-, Amin- oder Carboxylgruppen eingeführt oder durch Abspaltung frei. Das wichtigste Subenzym der Cytochrom-P450-Enzyme stellt das CYP3A4 dar. CYP-Enzyme dienen dem Abbau von Medikamenten, wobei manche Wirkstoffe zur Inhibierung als auch Indizierung von Subenzymen führen können. (8)

Synthetische Reaktion (Phase II)

Im Rahmen dieser Reaktion werden Metabolite der Phase-I-Reaktion oder Arzneimittel mit körpereigenen Stoffen verbunden. Häufig erfolgen Verbindungen mit Schwefelsäure,

Glycinsäure, Glucuronsäure oder Essigsäure. Durch diesen Prozess entstehen Verbindungen mit wasserlöslichen Eigenschaften. Arzneimittel werden im Rahmen dieser Reaktionen zumeist unwirksam und ausscheidungsfähig, weshalb die hepatische Elimination auch als Entgiftung bezeichnet werden kann. (8)

4.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik fasst die Wirkmechanismen als auch die Wirkung, welches ein Pharmakon auf den Organismus ausübt, zusammen. Die Wirkung kann sowohl auf den menschlichen Organismus als auch gegen Fremdorganismen gerichtet sein. Als beispielhafte Fremdorganismen wären Bakterien, Parasiten, Viren und Pilze anzuführen. Die grundsätzliche Wirkung von Arzneimitteln beruht auf den Gesetzen der Naturwissenschaften. Der Großteil der Wirkungen im menschlichen Organismus erfolgt über Rezeptoren. (9)

Grundsätzlich erfolgt die Unterscheidung in spezifisch und unspezifisch wirkende Substanzen. Spezifisch wirkende Substanzen sollten ihre Wirkung möglichst selektiv an ihrem Ziel ausüben, dies ist in der Realität jedoch nur bedingt möglich. Folglich treten neben der gewollten Wirkung auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Mögliche Ziele von spezifischen Substanzen sind Proteine, RNA, DNA und Lipasen. Es bestehen deutlich weniger Substanzen, welche ihre Wirkung unspezifisch ausüben. Diese Substanzen reagieren ohne Spezifizierung mit endogenen Verbindungen und ohne eine chemische Abwandlung verändert sich deren Wirkung kaum. (7)

4.2.1 Rezeptoren

Für die Wirkung des Pharmakons werden bestimmte Zielstrukturen, sogenannte Rezeptoren benötigt. Das Binden eines Wirkstoffes an einem Rezeptor führt zu einer Strukturänderung des etwaigen Rezeptors. Diese Strukturänderung bedingt eine Änderung in der Funktion. Sowohl eine Hemmung als auch Aktivierung sind möglich. Häufige Rezeptorarten sind:

- Rezeptoren zur Regulation der Biosynthese
- Rezeptoren, welche eine Enzymaktivität aufweisen
- Ligandengesteuerte Ionenkanäle
- Rezeptoren mit Koppelung durch ein G-Protein (8)

4.2.2 Agonisten und Antagonisten

Wenn durch die Bindung eines Pharmakons an einen Rezeptor eine Rezeptorfunktion aktiviert wird, bezeichnet man dies als einen Agonisten. Ist die Folge der Bindung des Pharmakons keine Aktivierung des Rezeptors, sondern die Verhinderung der Bindung des Agonisten, spricht man von einem kompetitiven Antagonisten. Durch das Binden des Antagonisten am Rezeptor wird dem Agonisten die Möglichkeit zur Bindung verwehrt und dessen Wirkung bleibt aus. (9)

Zu den oben angeführten Formen bestehen zusätzliche Sonderformen. Diese werden als partielle Agonisten oder partielle Antagonisten bezeichnet und repräsentieren eine Art Mittelstellung. Eine weitere Sonderform stellen inverse Agonisten dar, welche die Spontanaktivität des Rezeptors unter das Basislevel senken. (8)

4.2.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Für die Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt es zwei Methoden. Die erste Methode ist die Bestimmung der Häufigkeit eines Effekts an einem Kollektiv. Hier nimmt mit steigender Dosierung die Häufigkeit des Effekts im Kollektiv zu. Die zweite Methode ist die Bestimmung der Wirkstärke des Effekts an einem Versuchsobjekt, wobei hier die Wirkung mit steigender Dosis zu einem Maximum hin ansteigen würde. Eine hohe Relevanz stellen diese Untersuchungen für die Bestimmung der am niedrigsten wirksamen Dosis dar. Weiters ergeben sich Erkenntnisse über die notwendige Dosis zum Erreichen des maximalen Effekts als auch über den erreichbaren Maximaleffekt. Durch die Steigung der Kurve beginnend mit dem Wirkungseintritt bis hin zum maximalen Effekt, wird der Dosisbereich für einen gegebenen Wirkstoff repräsentiert. (7)

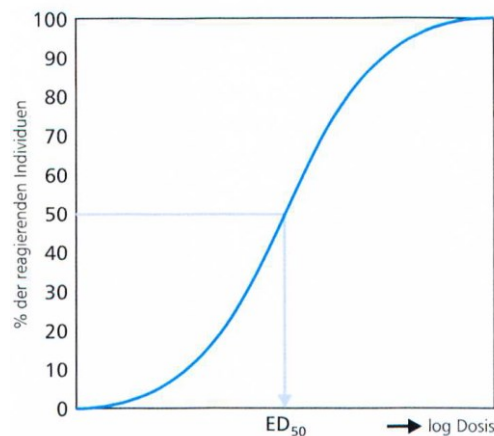


Abbildung 7: Dosis-Wirkungs-Beziehung, ED₅₀ ist die effektive Dosis für 50% eines Kollektiv (8)

Therapeutische Breite

Die Möglichkeit zur Erstellung einer Dosis-Wirkung-Kurve für ein Arzneimittel ist sowohl für den gewünschten Effekt als auch für den letalen Effekt möglich. Je weiter diese beiden Kurven divergieren, desto größer ist die therapeutische Breite eines Pharmakons. (8)

Für die meisten Medikamente ist jedoch nicht die Beziehung zwischen Dosis und Letalität ausschlaggebend, sondern die Dosis, ab welcher relevante unerwünschte Wirkungen auftreten. Da die Dosis-Wirkungs-Beziehungen für erwünschte und unerwünschte Wirkungen häufig nicht parallel verlaufen, findet in dieser Situation der therapeutische Index für die genauere Beurteilung der Sicherheit Anwendung. Der therapeutische Index errechnet sich aus dem Quotienten von LD_{50}/ED_{95} . Höhere Werte des therapeutischen Index sprechen für eine höhere Sicherheit des Medikamentes. (9)

5 Medikamente in der Schocktherapie

Im nachfolgenden Kapitel soll auf die pharmakologischen Aspekte der Medikamente in der Schocktherapie eingegangen werden.

5.1 Sympathomimetika

Es gibt eine Vielzahl von Sympathomimetika, deren Unterscheidung anhand des Wirkmechanismus in direkte und indirekte Sympathomimetika erfolgt. Die meisten Medikamente, welche klinische Anwendung finden, werden als Adrenozeptor-Agonisten bezeichnet und üben ihre Wirkung direkt aus. Die Ausgangsverbindung für sympathomimetische Wirkstoffe ist Phenylethylamin mit einem Benzolring. Physiologisch wirken die Adrenozeptor-Agonisten im Sinne des Sympathikus. Es existieren einige Medikamente, welche spezifische Rezeptoren stimulieren und folglich zu einer möglichst selektiven Wirkung führen. (9)

5.1.1 Adrenozeptoren

Adrenozeptoren werden in α - und β -Rezeptoren unterteilt. Alpha Rezeptoren können wiederum in α_1 und α_2 unterteilt werden und Beta Rezeptoren in β_1 , β_2 und β_3 . Alle Adrenozeptoren zählen zu der Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Eine Stimulierung von α_1 -Rezeptoren führt über die sogenannte Phospholipase C zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Bei der Stimulation des α_2 -Rezeptors kommt es zu einer Verminderung der intrazellulären cAMP-Konzentration. Eine Stimulation der β -Rezeptoren führt bei allen Untergruppen durch die Aktivierung der Adenylylcyclase zu einer Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration. (3)

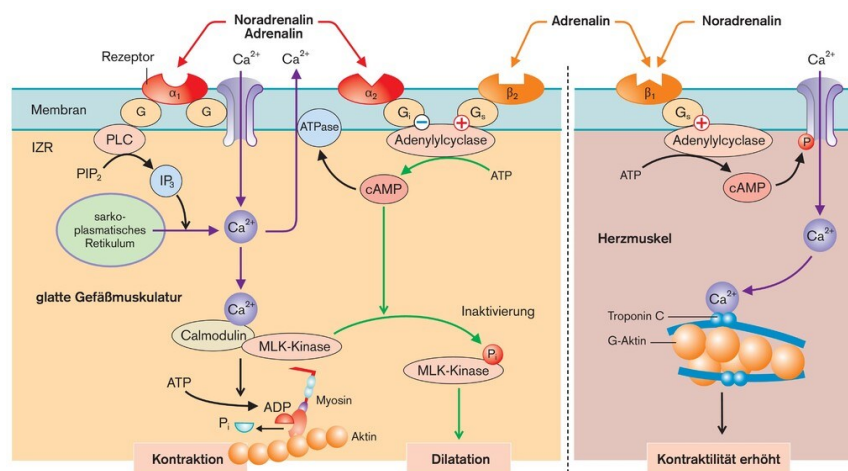


Abbildung 8: Reaktionen in der Zelle bei Aktivierung der jeweiligen Rezeptoren (3)

5.1.2 Adrenerge Wirkungen

Im nachfolgenden Kapitel soll die Wirkung von Adrenozeptoren auf die im Schock relevanten Organsysteme erläutert werden.

Herz

β_1 -Rezeptoren sind die am Herzen vorrangig anzutreffenden Adrenozeptoren. In geringerer Dichte vorhanden und anders lokalisiert existieren dort aber ebenfalls β_2 -Rezeptoren. Durch die Aktivierung von β -Rezeptoren erfolgt eine Steigerung aller Herzqualitäten, welche sich wie nachfolgend angeführt auswirken.

- Positiv chronotrop (Steigerung der Herzfrequenz)
- Positiv dromotrop (schnellere Erregungsleitung)
- Positiv inotrop (erhöhte Kontraktionskraft von Vorhof und Ventrikel)
- Positiv lusitrop (schnellere Erschlaffung von Vorhof und Ventrikel)
- Positiv bathmotrop (erhöhte Erregbarkeit) (9)

Kreislauf

Die Gesamtwirkung von Adrenozeptoren lässt sich durch ihre Wirkung auf die Blutgefäße, auf das Herz und durch die jeweilige Selektivität der Agonisten für einzelne Rezeptoren ableiten. Wichtige Agonisten für das Herz-Kreislauf-System werden in der folgenden Grafik dargestellt, wobei die Applikation der Medikamente intravenös erfolgte. (9)

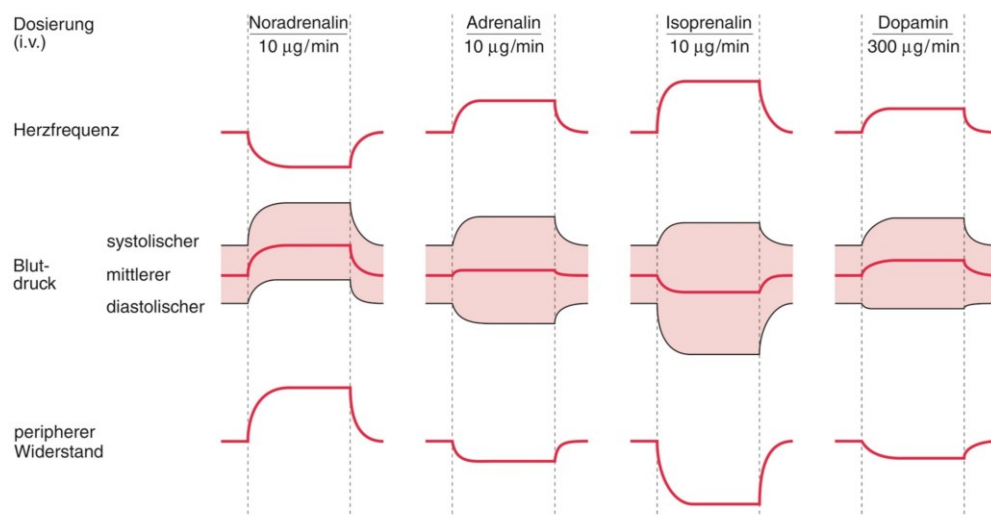


Abbildung 9: Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System von ausgewählten direkten Sympathomimetika (9)

Bronchialsystem

Im Bronchialsystem ist der β 2-Rezeptor der Adrenozeptor, mit der höchsten Dichte. Außerdem sind in einer geringeren Anzahl β 1-Rezeptoren vorhanden. Die Stimulation beider Rezeptortypen resultiert in einer Relaxation der glatten Muskulatur. Auch α 1-Rezeptoren sind im Bronchialsystem anzutreffen, wobei diese zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur führen. Arzneimittel, welche der Relaxation des Bronchialsystems dienen, werden häufig per Inhalation verabreicht. Ein wichtiger Aspekt der inhalativen Verabreichung ist es, eine systemische Wirkung der Medikamente zu unterbinden. In Ausnahmefällen kann jedoch die intravenöse Applikation von direkten Sympathomimetika indiziert sein. (9)

5.1.3 Adrenalin

Adrenalin, auch bekannt als Epinephrin, ist ein direkt wirkendes Sympathomimetikum und wirkt auf α 1-, α 2-, β 1- und β 2-Adrenozeptoren. Bei Blutgefäßen, welche in der Haut lokalisiert sind, überwiegt die Wirkung von Adrenalin auf α -Rezeptoren, woraus eine vornehmliche Vasokonstriktion resultiert. Durch die Stimulation von β 2-Rezeptoren in der Muskulatur kommt es in diesem Bereich zu einer Dilatation der Blutgefäße. Grundsätzlich ist die Wirkung von Adrenalin dosisabhängig. Die Verabreichung von Adrenalin in niedrigen bis mittleren Dosen führt zu einer Vasodilatation und zu einer Senkung des peripheren Widerstandes. Aufgrund der geringgradigen Änderung des mittleren arteriellen Druckes kommt es zu keiner reflexartigen Aktivierung des Vagotonus. Durch die ausbleibende Vagotonusstimulation verbleibt als Effekt die Stimulation der β 1-Rezeptoren. Diese führen zu einem Anstieg der Herzkontraktilität, Herzfrequenz und des Schlagvolumens, was folglich in einer Steigerung des systolischen Blutdrucks resultiert. Bei der Verabreichung von Adrenalin in höheren Dosen kommt es zu einer überwiegenden Stimulation der α -adrenergen Rezeptoren, welche zu einem Ansteigen des peripheren Widerstands und des arteriellen Mitteldrucks führen. (9)

Nebenwirkungen:

Besonders die hoch dosierte Verabreichung von Adrenalin führt zu einer Steigerung der heterotopen Reizbildung, was Rhythmusstörungen zur Folge haben kann. Das Spektrum der potenziellen Rhythmusstörungen reicht von Extrasystolen bis hin zu Kammerflimmern. Ebenfalls kommt es bei der Anwendung von Adrenalin zu einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Trotz der Dilatation der Koronararterien durch

Adrenalin können aufgrund des erhöhten Sauerstoffverbrauchs Angina-Pectoris-Anfälle auftreten. Bei Patient*innen, welchen Adrenalin verabreicht wurde, können oftmals zentrale Wirkungen wie Angstzustände und Unruhe beobachtet werden. Da Adrenalin die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht überschreiten kann, sind diese Beobachtungen auf rein reflektorische Phänomene zurückzuführen. (7)

5.1.4 Noradrenalin

Noradrenalin, auch als Norepinephrin bekannt, ist ein ebenso direkt wirkendes Sympathomimetikum. Die Hauptwirkung von Noradrenalin beruht auf dem Agonismus der α 1-, α 2- und β 1 Rezeptoren, wobei eine geringe Affinität auf β 2-Rezeptoren ebenfalls besteht. Die Hauptwirkung von Noradrenalin stellt die Vasokonstriktion der Blutgefäße dar. Es resultiert eine Steigerung des totalen peripheren Widerstands, sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die durch Noradrenalin ausgelöste Blutdrucksteigerung wird von Barorezeptoren registriert und es kommt folglich zu einer reflektorischen Gegenregulation des Parasympathikus. Diese Gegenregulation verringert die Depolarisationsfrequenz am Sinusknoten und führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz. (9)

Die Nebenwirkungen von Noradrenalin belaufen sich in etwa auf die bereits bei Adrenalin erwähnten Nebenwirkungen. Abweichend ist das seltenere Auftreten von Rhythmusstörungen bei der Anwendung von Noradrenalin. (7)

5.1.5 Dobutamin

Dobutamin wird eine selektive Herzwirkung zugeschrieben. Dobutamin wirkt hauptsächlich positiv inotrop und ist ein Derivat des Dopamins. Es stimuliert jedoch keine Dopaminrezeptoren. Dobutamin liegt als Razemat vor, wobei die beiden Enantiomere unterschiedliche Wirkungen auf die Adrenozeptoren zeigen. Das (+) -Enantiomer aktiviert vorwiegend β 1- und β 2 Rezeptoren. Das (-)-Enantiomer hingegen stimuliert überwiegend α 1-Rezeptoren. Die Wirkung des Razemats ergibt sich aus dem Zusammenspiel der beiden Enantiomere. Am Herzen wirkt Dobutamin über das (+) -Enantiomer auf β 1- Rezeptoren und es resultiert ein positiver inotroper als auch chronotroper Effekt. Das (-)-Enantiomer wirkt über α 1-Rezeptoren zusätzlich inotrop, dies führt zu einer Verstärkung der inotropen Wirkung. Die vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Wirkungen der beiden Enantiomere stehen in etwa im Gleichgewicht. (9)

5.1.6 Vasopressin

Vasopressin ist ein zyklisches Nonapeptid, welches unter physiologischen Bedingungen von den neuroendokrinen Zellen des Hypothalamus gebildet wird. Die Wirkung verübt Vasopressin über G-Protein gekoppelte Rezeptoren. In höherer Dosierung kommt es über die Aktivierung des V1a-Rezeptors zu einer Vasokonstriktion vor allem im Bereich der Haut, Skelettmuskulatur und Splanchnikusgebiet. Vasopressin selbst verfügt über eine Halbwertszeit von etwa einer Minute. Aus diesem Grund wurden Vasopressinanaloga für die praktikablere Anwendung entwickelt. Vasopressin kann als Dauerinfusion bei katecholaminrefraktären Hypotonien angewendet werden. (10)

Nebenwirkungen:

- Hautblässe
- Myokardischämie
- Abdominelle Krämpfe, Übelkeit, Diarrhoe, erhöhte Darmmotilität
- Spasmen der Uterusmuskulatur (10)

5.2 Weitere Medikamente in der Schocktherapie

Weitere Arzneimittel, welche im Rahmen der präklinischen Versorgung von Schockpatient*innen Anwendung finden, werden folglich angeführt. In diesem Kapitel liegt der Fokus auf die pharmakologischen Aspekte der jeweiligen Medikamente.

Tranexamsäure

Tranexamsäure ist ein Lysin Analogon, welches die Lysinbindungstelle von Plasminogen blockiert. Es wird die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin gehemmt, welches folglich Fibrin nicht mehr lysieren kann. Deshalb hemmt Tranexamsäure die Fibrinolyse und kann Zustände umkehren, die mit einer übermäßigen Fibrinolyse einhergehen. Ein mögliches Problem bei der Verwendung von Tranexamsäure ist der nicht mehr gegebene Abbau von Thromben, welche sich während der Behandlung bilden. (11)

Glukokortikoide

Das Zytosol beherbergt spezielle Rezeptoren, an denen Glukokortikoide binden können. Nach erfolgreicher Bindung erfolgt die Transferierung der Bindungspartner in den Zellkern, wo sie die Synthese von Proteinen beeinflussen. Im Rahmen ihrer

antiphlogistischen Wirkungen beeinflussen sie eine Vielzahl an Prozessen, welche bei der Entstehung einer Entzündung eine maßgebliche Rolle spielen. Beispiele für die Einflussnahme wären die Blockade der COX-2 Induktion, die Hemmung der Interleukin-1-Bindung und die Hemmung der Prostaglandinsynthese. Glukokortikoide stellen die am wirksamsten bekannten entzündungshemmenden Medikamente dar. Neben dieser Komponente wirken sie auch antiallergisch und immundepressiv. Es existieren Glukokortikoide unterschiedlicher Potenz, weshalb für die bekannten Vertreter diverse Dosierungen bestehen. (8)

Glukokortikoide zeigen ein breites Spektrum an Nebenwirkungen. Es besteht eine erhöhte Gefahr für Magen- und Darmgeschwüre, ein gesteigertes Infektrisiko, gestörte Wundheilung, eine Abnahme der Skelettmuskulatur und ein erhöhtes Risiko für Osteoporose. Im zentralen Nervensystem können Symptome von Euphorie entstehen. Im Rahmen einer Überdosierung droht die Entstehung eines Cushing-Syndroms. Diese Nebenwirkungen sind jedoch meist nur bei prolongierter Anwendung zu beobachten. (8)

Flüssigkeitstherapie

Der Effekt von Volumenersatzmittel lässt sich durch die physiologischen Grundsätze des Flüssigkeitshaushaltes erklären. Das intravasale Volumen entspricht 1/12 des Gesamtkörpervolumens. Der Effekt einer Volumentherapie spiegelt die intravasale Steigerung von Volumen wider. Ein Volumenmangel kann viele Ursachen haben und je nach Ätiologie fehlen bestimmte Bestandteile des intravasalen Volumens. Für den Volumenersatz stehen drei große Gruppen zu Verfügung, welche im nachfolgenden Abschnitt erläutert werden. (12)

Kolloidale Lösungen

Kolloidale Substanzen können aufgrund ihrer Zusammensetzung aus langkettigen, osmotisch aktiven Verbindungen wie Stärkederivate oder Proteine, Wasser binden und können den intravasalen Raum nicht verlassen. Es stehen nur noch wenige Produkte für die medizinische Nutzung zur Verfügung und sie finden in der Volumentherapie deutlich seltener Anwendung als kristalloide Lösungen. Als Vertreter dieser Gruppe wären Gelatinelösungen oder Albuminlösungen zu nennen. (12)

Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen besitzen aufgrund ihrer Eigenschaften nicht die Möglichkeit, einen onkotischen Druck aufzubauen, weshalb eine zügige Umverteilung in den extravasalen Raum erfolgt. Aufgrund dieser raschen Umverteilung beläuft sich ihr Volumeneffekt lediglich auf 25 %. Verwendete kristalloide Lösungen sind Natriumchloridlösungen oder sogenannte Vollelektrolytlösungen. Vollelektrolytlösungen enthalten Kalium, Natrium, Magnesium, Kalzium, Laktat und Chlor. Die Anwendung von einfachen Natriumchloridlösungen zur Volumenersatztherapie ist aufgrund ihrer unphysiologischen Zusammensetzung stark rückläufig. Vollelektrolyte, welchen Malat, Acetat oder Laktat beigemischt wird, verringern die Gefahr einer Verdünnungsazidose mit folgender Alkalose im Rahmen der Volumenersatztherapie. (12)

Blutkomponenten

Bei besonders gravierendem Blutverlust oder auch zur Gerinnungssubstitution ist die Substitution von folgenden Blutkomponenten möglich:

- Erythrozytenkonzentrate
- Gefrorenes Frischplasma
- Thrombozytenkonzentrate

Von hoher Relevanz ist die Transfusionskompatibilität der Rhesusfaktoren und des ABO Systems. (12)

5.2.1 Analgetika

Opioide

Opioidanalgetika entfalten ihre Wirkung über Opioidrezeptoren, welche im Zentralnervensystem sowohl prä- als auch postsynaptisch vorhanden sind. Es werden drei Untergruppen der Opioidrezeptoren unterschieden.

- μ -Rezeptoren: Analgesie, Atemdepression, Miosis, Euphorie, Obstipation, Bradykarde
- κ -Rezeptoren: Analgesie, Miosis, Sedierung
- δ -Rezeptoren: Analgesie, Dysphorie, Halluzinationen

Die agonistische Wirkung von Opioidrezeptoren ist G-Protein gekoppelt und führt zu einer Hemmung der Adenylylcyclasen und folglich zu einer cAMP-Erniedrigung. Eine Einteilung der Opioide kann anhand ihrer Wirkstärke, Wirkdauer und Rezeptorkinetik

erfolgen. Nicht alle Opioide besitzen die gleiche Selektivität für bestimmte Opioidrezeptoren. Anwendung finden sie für die Therapie von starken bis sehr starken Schmerzen. (7)

Morphin

Morphin zählt zu der Gruppe der starken Opioide. Seine Wirkung entfaltet es über einen μ -Rezeptoragonismus. Dessen Effekt beruht vor allem auf der Hemmung von Nozizeptorschmerzen. Es bestehen viele Möglichkeiten für die Applikation von Morphin. In der Notfallmedizin findet häufig die intravenöse Verabreichung Anwendung. Es werden außerdem rasch wirkende als auch Retardtabletten mit prolongierter Wirkdauer hergestellt. Nebenwirkungen: Übelkeit und Kreislaufdepression, Sedierung und Verwirrheitszustände können bei Beginn einer Therapie häufig auftreten. Die Gefahr der Atemdepression besteht vor allem bei zu rascher intravenöser Applikation. (8)

Kontraindikationen:

- Kopfverletzungen
- Atemwegserkrankungen
- bestehende Therapie mit MAO-Hemmern
- Atemdepression
- paralytischer Ileus (8)

Fentanyl

Fentanyl fällt in die Gruppe der sehr starken Opioide und entfaltet seine Wirkung als reiner μ -Rezeptoragonist. Die Stärke von Fentanyl ist in etwa 100-mal stärker als jene von Morphin. Für Fentanyl gibt es verschiedene Möglichkeiten der Applikation. Häufig wird es als Ampullenlösungen im Sinne einer intravasalen Therapie angewendet. Für die längerfristige Schmerztherapie stehen des Weiteren transdermale Pflaster zur Verfügung. Ein Wirkungseintritt ist bei intravenöser Verabreichung schnell zu erwarten und die Wirkdauer beläuft sich in etwa auf 30 Minuten.

Nebenwirkungen: Am häufigsten treten Atemdepression, Apnoe, Muskelrigidität, Myoklonien, Bradykardie, Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen auf. Bei wiederholter Applikation von Fentanyl sollte eine Überwachung bezüglich potenzieller Atemdepression erfolgen. (8)

Kontraindikation:

- gleichzeitige Verwendung von MAO-Hemmern
- eingeschränkte pulmonale Funktion (8)

Ketamin

Das Isomer Esketamin gehört zu der Gruppe der Injektionsnarkotika. Es ist jedoch von anderen bekannten Injektionsnarkotika abzugrenzen, da es zu keiner Kreislaufdepression und Atemdepression führt. Ketamin wirkt als nicht-kompetitiver Antagonist an NMDA-Rezeptoren und verursacht eine Blockade des Ionenkanals. Mögliche Wirkungen sind eine ausgeprägte Analgesie und Bewusstlosigkeit nach Einmalapplikation mit erhaltenen Schutzreflexen mit nachfolgendem dissoziativem Zustand. Unter einem dissoziativen Zustand wird eine Analgesie, Amnesie und komplette Teilnahmslosigkeit mit fehlender Reaktion auf Schmerzreize oder Kommandos verstanden. Die Augen der Patient*innen können jedoch geöffnet sein und erweiterte Pupillen mit Nystagmus zeigen.

Unwillkürliche Bewegungen und Salivationen sind ebenfalls in vielen Fällen zu beobachten. Während dieser Phase kommt es häufig zu Alpträumen, welche durch akustische Reize verstärkt werden. Durch die simultane Gabe von Benzodiazepinen kann die Inzidenz und Intensität reduziert werden. Auf den Kreislauf wirkt Ketamin indirekt sympathomimetisch, auf den Respirationstrakt bronchodilatierend und auf die Uterusmuskulatur kontrahierend. (10)

Kontraindikationen:

- Zerebrale Ischämie oder bestehende intrakranielle Druckerhöhung
- Bei Eklampsie und Präeklampsie
- Bestehender Hypertonie oder Herz- und Koronarinsuffizienz
- Hyperthyreose (10)

Amiodaron

Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum der Klasse III. Diese Klasse führt zu einer Hemmung des repolarisierenden K^+ -Auswärtsstroms in den Phasen 2 und 3 des Aktionspotenzials, wodurch dieses verlängert wird. Eine Verlängerung resultiert in einer längeren Refraktärzeit, welches arrhythmisch wirkt. Aufgrund der verlängerten Refraktärzeit ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine abnorme Erregung auf erregbare Zellen trifft, verringert. Die Wirkung der Klasse III Antiarrhythmika ist bei langsamer Herzfrequenz stärker ausgeprägt

als bei hoher Herzfrequenz. Amiodaron führt zu einer Blockierung von Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen und wirkt als Antagonist an α - und β -Rezeptoren. Amiodaron ist lipophil und besitzt aufgrund der Akkumulierung im Fettgewebe eine Plasmahalbwertszeit von 15-40 Tagen.

Nebenwirkungen: Antiarrhythmika haben ebenso eine proarrhythmogene Wirkung und können deshalb zur Entstehung von Arrhythmien beitragen. Ein negativer inotroper Effekt ist ebenfalls zu beobachten. Amiodaron im Speziellen kann aufgrund seines Jodgehaltes bei vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen zu Hypo- als auch Hyperthyreose bis hin zur thyreotoxischen Krise führen. Bei längerfristiger Anwendung existiert eine Vielzahl weiterer Nebenwirkungen, auf welche hier nicht eingegangen wird. (10)

Atropin

Atropin ist ein kompetitiver Hemmer von Muskarin Rezeptoren und blockiert diese unabhängig vom Subtyp. Folglich sind eine Steigerung der Herzfrequenz, Mundtrockenheit, Bronchodilatation und reduzierter Tonus der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Trakt zu beobachten. Die hemmende Wirkung auf Drüsen resultiert in einer Reduktion der Schweißsekretion und vermindert die Bildung von Schleim in Bronchien, Rachen und Nase. (8)

6 Diagnostik

6.1 Allgemeine Symptome

Die Symptome der Schockformen sind bis auf wenige Ausnahmen meist ähnlich, weshalb bereits in der ersten körperlichen Untersuchung Hinweise auf einen Schock vorliegen können. Allgemeinsymptome des Schocks werden wie folgend beschrieben.

Vigilanzänderungen können meist einfach erkannt werden und gelten als unspezifisches Zeichen. Das Spektrum der Änderungen beläuft sich von initialer Agitation bis hin zur Bewusstseinstrübung oder gar Bewusstlosigkeit. Zeichen des Schocks bei der Inspektion wären eine beschleunigte Atmung, ein blass bis marmoriert imponierendes Hautkolorit oder Zeichen der Zyanose. Bei der Palpation präsentieren sich Patient*innen in manchen Fällen kaltschweißig und tachykard. Eine Verlängerung der Rekapillarierungszeit auf über 2 Sekunden entsteht im Rahmen einer Mikrozirkulationsstörung und ist ebenfalls ein klassisches Zeichen des Schocks. (13)

6.2 Diagnostikhilfen

Im nachfolgenden Kapitel werden praktikable Diagnostikhilfen speziell für die in der präklinischen Versorgung verfügbaren Parameter vorgestellt.

6.2.1 Mottling Score

Der Mottling Score ist ein Zeichen für das Vorliegen einer Hypoperfusion. Die meisten Daten für die Verwendung des Mottling Scores existieren für Patient*innen mit septischem Schock. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es ein generelles Anzeichen für das Vorhandensein einer Mikrozirkulationsstörung ist. Eine Einschränkung der Mikrozirkulation stellt einen Risikofaktor für die Morbidität als auch Mortalität dar, weshalb Störungen möglichst frühzeitig diagnostiziert werden sollten. Für die Erhebung des Mottling Scores wird die Knie region der Patient*innen begutachtet. Je nach Ausbreitung der Marmorierung vom Zentrum des Knies wurde eine Einteilung von 0 bis 5 etabliert. Bei Patient*innen mit septischem Schock konnte gezeigt werden, dass ein höherer Mottling Score mit einer höheren 14-Tages Mortalität korreliert. (14)

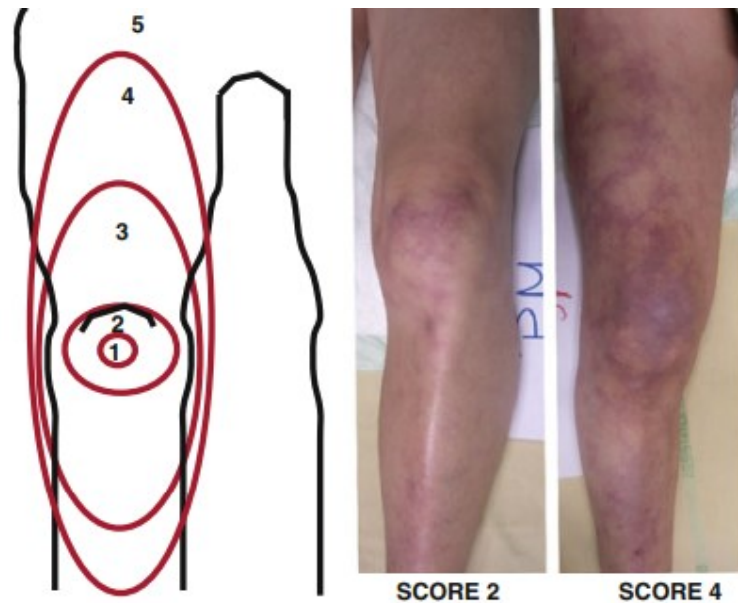


Abbildung 10: Mottling Score (14)

Einteilung des Mottling Scores

Score 0: es besteht keine Marmorierung

Score 1: es besteht eine Marmorierung in der Größe einer Münze, zentral am Knie

Score 2: Moderate Marmorierung überschreitet jedoch die Patella nicht

Score 3: Milde Marmorierung, nicht über die Mitte des Oberschenkels hinaus

Score 4: Schwere Marmorierung, überschreitet jedoch nicht die Leistenfalte

Score 5: Schwerste Marmorierung über die Leistenfalte hinaus (14)

6.2.2 Schockindex

Auch die Anwendung des Schockindex kann als ergänzendes Diagnostikum für den Schock verwendet werden. Der Schock Index berechnet sich aus dem Quotienten von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck. Werte von >1 werden als pathologisch angesehen. Die alleinige Verwendung dieses Index erweist sich jedoch nicht als zielführend, da im Initialstadium selbst bei unauffälligen systolischen Blutdruckwerten ein Schock vorliegen kann. Dauermedikationen, welche die oben genannten Vitalwerte beeinflussen, führen zu einer Verfälschung des Schockindex. Als Beispiel wäre eine Therapie mit Betablockern anzuführen, welche den möglichen Anstieg der Herzfrequenz maßgeblich beeinflusst. (13)

Die Verwendung des etwas aufwendigeren zu ermittelnden modifizierten Schock Index wäre empfehlenswert.

Modifizierter Schock Index

Da bei der Berechnung des Schock Index nur der Systolische Blutdruck berücksichtigt wird, empfiehlt sich die Anwendung des modifizierten Schock Index. Dieser bezieht in die Berechnung ebenfalls den diastolischen Blutdruck ein, da dieser ebenfalls ein relevanter Parameter bei der Risikoabschätzung darstellt. Der modifizierte Schock Index ergibt sich aus dem Quotienten der Herzfrequenz und dem mittleren Arteriellen Blutdruck. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Index hinsichtlich der prognostizierten Mortalitätsrate bei Traumapatient*innen gegenüber der alleinigen Verwendung von Schock Index, systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck oder Herzfrequenz überlegen ist. Die Auswertung der Mortalitätsraten erfolgte für einen modifizierten Schockindex $>1,3$ oder $<0,7$, welche folglich als Grenzwerte zu definieren sind. (15)

7 Material und Methoden

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde eine narrative Auswertung durchgeführt. Als Literatur dienten sowohl rezente europäische Leitlinien als auch ausgewählte aktuelle deutschsprachige Leitlinien. Des Weiteren wurden Reviews, Fachjournale, Lehrbücher, Expertenmeinungen, Studien und Publikationen als Quellen herangezogen.

Spezieller Fokus in der Auswertung der Quellen lag dabei auf der pharmakologischen Versorgung präklinischer Patient*innen. Auch die Grundzüge der Pathophysiologie, Inzidenz, Ätiologie und Diagnostik der wichtigsten Schockformen werden folglich erläutert. Das Ziel der Diplomarbeit ist es, die aktuell gültigen Erkenntnisse und Therapieoptionen aufzuarbeiten und zusammenzufassen. Die Empfehlungen gelten, wenn nicht explizit angeführt, für die Behandlung von Patient*innen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr.

8 Schockformen und deren präklinische Therapie

Im folgenden Kapitel soll auf ausgewählte Schockformen und deren Therapie mit speziellem Fokus auf die pharmakologischen Aspekte der Behandlung eingegangen werden. Die Auswahl der Schockformen erfolgt anhand der Häufigkeit der Schockformen in der präklinischen Notfallmedizin.

Tabelle 1: Häufigkeit der Schockformen in der Präklinik (16)

| Schockform | Relative Häufigkeit |
|------------------------|---|
| hypovolämischer Schock | 16% |
| distributiver Schock | 66% <ul style="list-style-type: none">▪ davon septisch 62%▪ anaphylaktisch und neurogen 4% |
| kardiogener Schock | 16% |
| obstruktiver Schock | 2% |

In den folgenden Kapiteln wird auf die vier häufigsten Schockformen, welche in Tabelle 1 dargestellt sind, eingegangen.

8.1 Anaphylaktischer Schock

8.1.1 Definition

Die Anaphylaxie ist eine akute systemische Reaktion und zeigt Symptome im Sinne einer allergischen Sofortreaktion, welche den kompletten Organismus betrifft und potenziell tödlich verlaufen kann. Obwohl eine anaphylaktische Reaktion ein akuter Prozess ist, besteht pathophysiologisch eine chronische immunologische Übererregbarkeit. Diese Übererregbarkeit ist maßgeblich für die Entstehung solch fulminanter Reaktionen bei Kontakt mit einem Allergen. (17)

8.1.2 Inzidenz und Ätiologie

Eine retrospektive Studie zeigt, dass ca. 1-2 % aller Vorstellungen in einer Notaufnahme aufgrund einer allergischen Reaktion erfolgen. Anaphylaxien, welche durch Nahrungsmittel evoziert sind, betreffen häufiger Patient*innen im Kindesalter. Im Erwachsenenalter nehmen Anaphylaxien ausgelöst durch Medikamente zu. Anaphylaxien mit letalem Verlauf sind sehr selten und belaufen sich approximativ auf ein bis drei Fälle pro eine Million Einwohner. Rezente Studien aus den Vereinigten Staaten, Großbritannien

und Australien zeigten eine Inzidenz der Anaphylaxie von etwa 7-50/100.000 Einwohner pro Jahr. Auslöser schwerer Anaphylaxien und ihre Häufigkeit werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. (17)

Tabelle 2: Auslöser schwerer Anaphylaxien und deren Häufigkeit (17)

| Auslöser | Kinder | Erwachsene |
|----------------|--------|------------|
| Nahrungsmittel | 60 % | 16 % |
| Insektengifte | 22 % | 52 % |
| Arzneimittel | 7 % | 22 % |
| sonstige | 5 % | 3 % |
| unbekannt | 7 % | 6 % |

8.1.1 Pathophysiologie

Daten über den Mechanismus und die Zellen, welche an der Genese einer Anaphylaxie beteiligt sind, sind limitiert. Versuche an Mäusen haben jedoch zum Verständnis der Entstehung beigetragen. Das Binden von IgE am FCεR1 (hoch affiner IgE-Rezeptor) auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten ist einer der wichtigsten Mechanismen bei der Entstehung einer Anaphylaxie. Aufgrund der Bindung resultiert eine Ausschüttung vorhandener Rezeptoren als auch die de-novo Synthese von inflammatorischen Mediatoren. Im Blutserum von Patient*innen mit lebensbedrohlichen Anaphylaxien konnten jedoch auch niedrige IgE-Spiegel nachgewiesen werden, weshalb über die Rolle von IgG in der Pathogenese diskutiert wird. Auch das Komplementsystem mit den Anaphylatoxinen C3a, C4a, C5a und neutrophile Granulozyten sind an der Entstehung einer Anaphylaxie beteiligt. Die wichtigsten Zelltypen bei der Entstehung einer Anaphylaxie stellen die Mastzellen dar, welche Histamin ausschütten. Histamin ist ein wichtiger Mediator in der Anaphylaxie und erklärend für eine Vielzahl der Symptome im Rahmen einer allergischen Reaktion. (18)

Des Weiteren existieren anaphylaktische Reaktionen ohne den Nachweis einer immunologischen Reaktion, welche als „pseudo-allergisch“ bezeichnet wird. Die genaue Entstehung dieser IgE unabhängigen Anaphylaxien ist noch nicht gänzlich geklärt. (17)

8.1.2 Diagnostik

Symptome einer allergischen Reaktion können multiple Organsysteme betreffen. Am häufigsten betroffen sind Haut, Respirationstrakt, gastrointestinales System und das kardiovaskuläre System. Es bestehen eine Vielzahl an Strategien, um die Schwere und Therapiebedürftigkeit einer Anaphylaxie zu quantifizieren. Die Einteilung der Anaphylaxie in Grad I-IV ist der im deutschsprachigen Raum am häufigsten verwendete Score und wird im weiteren Verlauf als Referenzeinteilung herangezogen. Die Symptome treten akut auf und können sich innerhalb von Minuten bis hin zu einem anaphylaktischen Schock mit potenziell tödlichem Ausgang aggravieren. Die Symptome können gleichzeitig als auch zeitlich versetzt auftreten, wobei die alleinige Beteiligung eines Organsystems ebenso vorstellbar ist. So zeigen sich beispielsweise Symptome einer Nussallergie durchschnittlich erst 55 Minuten nach Ingestion. Ein biphasischer Verlauf mit dem erneuten Auftreten von Symptomen nach 6-24 Stunden ist ebenfalls möglich. (17)

Tabelle 3: Symptome der Anaphylaxie nach Schweregrad (17)

| Grad | Haut- und subjektive Allgemeinsymptome | Abdomen | Respirationstrakt | Herz-Kreislauf |
|------|---|----------------------------------|---|--|
| I | Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem | – | – | – |
| II | Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem | Nausea, Krämpfe, Erbrechen | Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe | Tachykardie (Anstieg > 20/min) Hypotension (Abfall > 20 mmHg systolisch) Arrhythmie |
| III | Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem | Erbrechen Defäkation | Larynxödem Bronchospasmus Zyanose | Schock |
| IV | Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem | Erbrechen | Atemstillstand | Kreislaufstillstand |

Im Rahmen von anaphylaktischen Reaktionen ist die Haut am häufigsten betroffen. Klassische Symptome der Haut sind Juckreiz, Erythem, Urtikaria und Angioödeme. Diese Phänomene zeigen sich aufgrund der systemischen Reaktion auch an Stellen, welche nicht in direktem Kontakt mit Allergenen waren. Bei Beteiligung des Oropharynx kann es zu einem Anschwellen der Uvula und der Zunge kommen. Probleme bei der Phonation, Schluckstörungen, Hypersalivation und inspiratorischer Stridor sind ebenfalls möglich. Das Larynxödem ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation, da es akut zu einem Verschluss der oberen Atemwege und folglich zur Hypoxie führen kann. Im

Bronchialsystem kann sich eine ausgeprägte Bronchokonstriktion zeigen, welche zu Dyspnoe führt. Besonders prädestiniert sind Personen mit vorbestehendem Asthma bronchiale. Klinisch präsentieren sich betroffene Patient*innen mit einem verlängerten Expirium und Tachypnoe. Die bronchiale Obstruktion ist das Hauptsymptom von lebensbedrohlichen Anaphylaxien. Das Ausmaß der Verengung korreliert direkt mit der Ausprägtheit des vorbestehenden Asthmas bronchiale. Im Gastrointestinaltrakt führen Anaphylaxien zu Bauchkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Im kardiovaskulären System kommt es zu einer Vasodilatation und erhöhter Gefäßpermeabilität, welches eine intravasale Hypovolämie zur Folge haben kann. Die Patient*innen zeigen eine Hypotonie und Tachykardie. Die Hauptfaktoren der letalen Anaphylaxie sind Atemwegsobstruktion, und/oder, kardiovaskuläres Versagen. (17)

8.1.3 Therapie

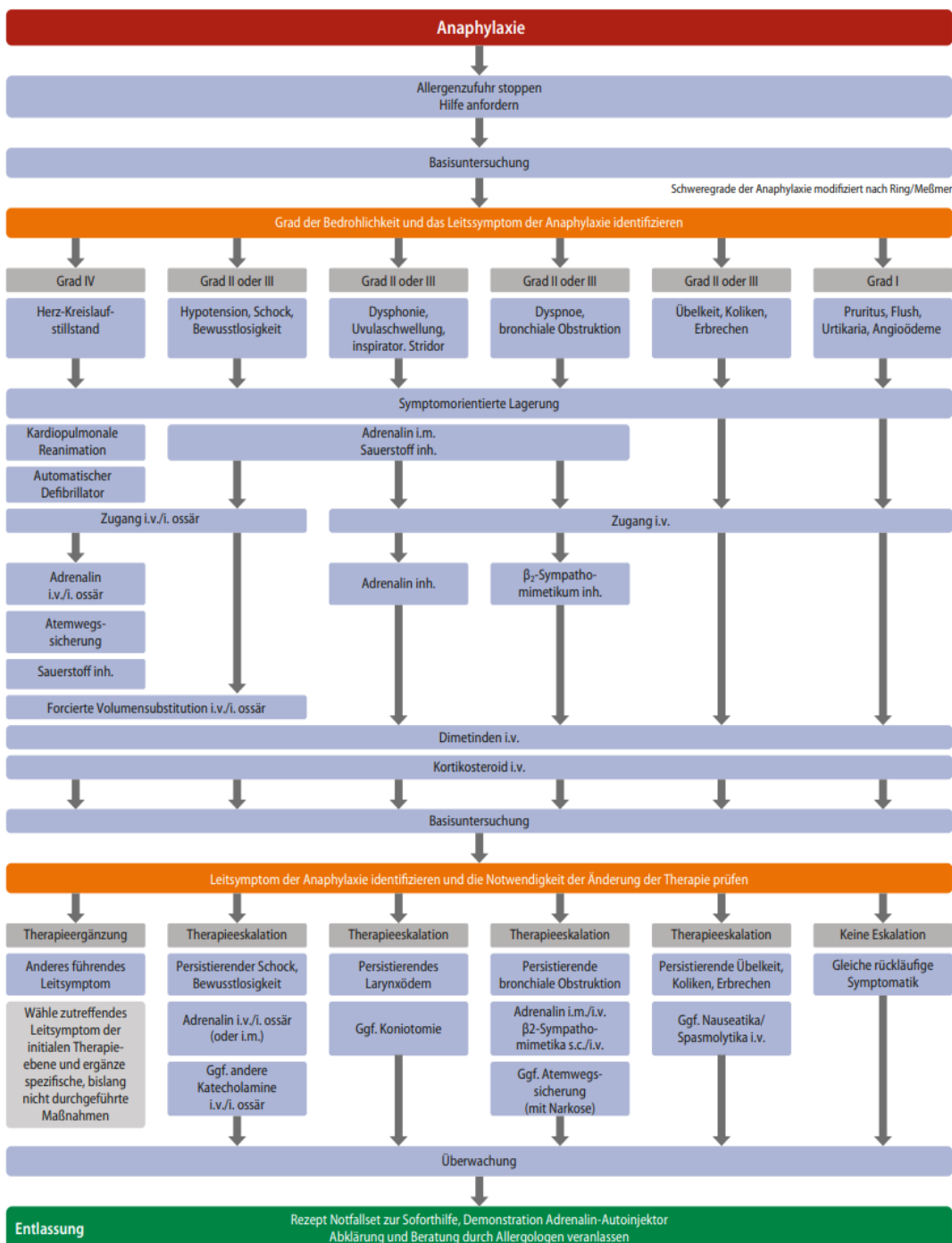


Abbildung 11: Therapie der Anaphylaxie (17)

Im nachfolgenden Kapitel wird auf die wichtigsten Bestandteile in der Anaphylaxietherapie eingegangen. Die Therapieempfehlungen stammen aus internationalen Leitlinien für die Behandlung der Anaphylaxie.

Adrenalin

Adrenalin ist das relevanteste Medikament in der Therapie der Anaphylaxie und wird als First-Line-Medikation verwendet. Es wirkt, wie bereits im Kapitel 5.1.3 erwähnt über α -Rezeptoren vasokonstriktorisch und über β -Rezeptoren bronchodilatierend, positiv inotrop als auch Mastzellen stabilisierend. (19)

International herrscht großer Konsens hinsichtlich der First-Line Therapie in der Anaphylaxie mit intramuskulärem Adrenalin. Bei dessen intramuskulärer Anwendung ist das Risiko für kardiale Nebenwirkung im Vergleich zur intravenösen Applikation reduziert. Auch die Verabreichung von Adrenalin subkutan ist weitgehend obsolet, da in Studien gezeigt werden konnte, dass bei intramuskulären Injektionen höhere Plasmaspiegel erreicht werden. Die Applikation sollte intramuskulär in den lateralen Oberschenkel erfolgen. (17-20).

In der nachfolgenden Tabelle werden die Empfehlungen der einzelnen Guidelines hinsichtlich der First-Line Therapie mit Adrenalin bei Patient*innen ohne Herz-Kreislauf-Stillstand gegenübergestellt.

Tabelle 4: Therapie der Anaphylaxie mit Adrenalin intramuskulär

| | Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update (17) | AAAI-Guideline (18) | ERC-Guideline (19) | EAACI Guideline: Anaphylaxis (20) |
|---------------------|---|--|----------------------------------|--|
| Dosierung | 0,15-0,6mg | 0,01mg/kg max. 0,5mg für Erwachsene 0,3mg für Kinder | 0,5mg | 0,15mg Kinder <25-30kg 0,3mg >25-30kg |
| Wiederholung | 5-10min | 5-15min | 5min | 5-10min |
| Bemerkung | | | Autoinjektoren sind Alternativen | Es werden Autoinjektoren empfohlen |

Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die wiederholte intramuskuläre Gabe von Adrenalin, kann eine Therapieeskalation mit intravenöser Verabreichung erfolgen. Hier unterscheiden sich die Empfehlungen der Guidelines. Die Applikation sollte jedoch unter kontinuierlichem Monitoring von zumindest Puls, Blutdruck und Sauerstoffsättigung erfolgen.

Tabelle 5: Therapie der Anaphylaxie mit Adrenalin intravenös

| | Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update (17) | AAAI-Guideline (18) | ERC-Guideline (19) | EAACI Guideline: Anaphylaxis (20) |
|--|---|--|---|---|
| Dosierung nicht reanimationsbedürftiger Patient*innen | 1mg Adrenalin in 100ml NaCl 0,9% (10µg/ml) titrieren mit 1µg/kg Körpergewicht | 1mg Adrenalin in 1000ml NaCl 0,9%. Start mit 2µg/min (120ml/h) max. 10µg/min (600ml/h) | 20-50µg Bolus | Keine Dosis Angabe |
| Bemerkung | | Bevorzugt mit Infusionspumpe zur exakten Dosierung | Applikation nur von medizinisch erfahrenem Personal | Applikation nur von medizinisch erfahrenem Personal |

Inhalatives Adrenalin

Das Verabreichen von inhalativem Adrenalin über einen Vernebler mit Sauerstoff kann bei Verdacht auf oder manifestem Larynxödem als auch bei Bronchokonstriktion hilfreich sein. Die inhalative Applikation ist jedoch nur als additive Therapie zur Gabe von systemischem Adrenalin anzusehen. (17, 20)

Zum Erzeugen der Inhalationslösung wird Adrenalin mit einer Konzentration von 1mg/ml und einer Dosierung von 3-5ml verwendet. (17)

Weitere Maßnahmen

Für weitere Maßnahmen besteht keine klare Evidenz, jedoch können sie als Ergänzung zur First-Line Therapie mit Adrenalin sinnvoll sein.

Flüssigkeit

Das Verabreichen von Flüssigkeit in der Anaphylaxie ist als supportive Maßnahme zu Adrenalin anzusehen. Es ist aufgrund der Pathophysiologie im Sinne einer Vasodilatation, Kapillar-Leckage und der dadurch entstehenden relativen Hypovolämie eine praktikable Additivtherapie. (17, 19)

Tabelle 6: Substitution von Flüssigkeit in der Anaphylaxie

| | Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update (17) | ERC-Guideline (19) | EAACI Guideline: Anaphylaxis (20) |
|------------------------|---|---|---|
| Indikation | Bei anaphylaktischen Schock | Patient*innen mit Anaphylaxie | Mit erster i.m. Adrenalin Dosis bei kardiovaskulärer Beteiligung. Mit zweiter i.m. Dosis bei persistierender respiratorischer Symptomatik. |
| Infusionslösung | balancierte Vollelektrolytlösung | balancierte Kristalloide oder 0,9% NaCl | kristalloide Flüssigkeit |
| Volumen | ein bis drei Liter | 500ml über 5-10min Bei refraktärer Anaphylaxie große Volumen notwendig | 500ml Bolus beginnen, wiederholen nach Bedarf |

Sauerstoffgabe

In der Anaphylaxie sollte die Applikation von Sauerstoff mit einer hohen Flussrate erfolgen. (17, 19, 20) Es wird empfohlen, den Sauerstoff über eine Maske mit Reservoirbeutel zu verabreichen. (17) Bei vorhandener Pulsoxymetrie sollte eine Sauerstoffsättigung von 94-98% angestrebt werden. (19)

Antihistaminika

Die First-Line Therapie der Anaphylaxie sollte immer mit Adrenalin erfolgen und niemals durch die Gabe eines Antihistaminikums ersetzt werden. Es besteht keine klare Evidenz für die Routineanwendung von Antihistaminika im initialen Stadium der Anaphylaxie. (17-20) H1-Rezeptor Antagonisten als adjuvante Therapie führen jedoch zu einer Minderung der kutanen Beschwerden wie Urtikaria, Pruritus und Flush. (17, 18, 20)

Die Gabe der Antihistaminika darf jedoch nicht zu einer Verzögerung der lebensrettenden Sofortmaßnahmen führen. Für die intravenöse Applikation stehen nur H1-Antagonisten der ersten Generation zur Verfügung, welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden und dadurch eine sedierende Wirkung entfalten. H1-Antagonisten der zweiten Generation wird grundsätzlich ein stärkerer Effekt auf die kutanen Beschwerden zugeschrieben. Diese Präparate können allerdings nur per os appliziert werden und sind deshalb in der Akuttherapie der Anaphylaxie nicht praktikabel. (17, 18)

Als Wirkstoffe für die intravenöse Applikation kommen Dimetiden und Clemastine infrage. Die Dosierung von Dimetiden beläuft sich auf 0,1mg/kg Körpergewicht und Clemastine wird mit 0,05mg/kg Körpergewicht verabreicht. (17)

Glukokortikoide

Es existiert keine Evidenz für die standardisierte Anwendung von Glukokortikoiden in der Akutphase der Anaphylaxie und wird deshalb auch nicht empfohlen. (17-20)

Es konnte ein nicht selektiver membranstabilisierender Effekt bei der Anwendung von hohen Dosen (500-1000mg) von Glukokortikoiden unabhängig von deren Potenz nachgewiesen werden.

Die Applikation von Glukokortikoiden sollte trotzdem stets nach der initialen Stabilisierung der Vitalwerte mit Adrenalin, Sauerstoff und Volumensubstitution in Erwägung gezogen werden. (17)

Glukagon

Bei Patient*innen, welche refraktär auf die wiederholte Gabe von Adrenalin reagieren und unter aktiver Betablocker-Therapie stehen, kann die Anwendung von Glukagon intravenös erwogen werden. (17, 19)

Glukagon wirkt positiv inotrop und beeinflusst ausschließlich die kardialen Symptome der Anaphylaxie. Des Weiteren führt Glukagon zu einer Hochregulation der β -Rezeptoren an der Zelloberfläche. (17)

Inhalative β -Agonisten

Präsentieren sich Patient*innen überwiegend mit den Symptomen einer Bronchialobstruktion, ist die Anwendung von inhalativen β -Agonisten wie Salbutamol anzudenken. Als mögliche Applikationsart kommen Verneblermasken mit Sauerstoff oder Dosieraerosole infrage. (17, 20)

8.2 Sepsis

8.2.1 Definition

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche durch eine Infektion ausgelöst wird und zu einer Dysregulation des Wirtes führt. Die frühestmögliche Diagnostik als auch Therapie der Sepsis ist maßgeblich für das Outcome. (21)

Ein besonders schwerer Verlauf wird als septischer Schock bezeichnet und definiert sich durch folgende Kriterien. Persistieren der Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie und folglich die Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren zum Erreichen eines mittleren arteriellen Blutdruckes von ≥ 65 mmHg. Zeitgleich das Vorliegen eines Serum Laktatspiegels von ≥ 2 mmol/l. (22)

8.2.2 Inzidenz und Ätiologie

Die Abschätzung einer weltweiten Inzidenz gestaltet sich schwierig, da Studien meist nur in Industrieländern durchgeführt werden. Eine Schätzung geht jedoch von 49 Millionen Fälle der Sepsis pro Jahr weltweit aus und von in etwa 11 Millionen Sepsis assoziierten Todesfällen. Folglich wäre das Krankheitsbild der Sepsis für bis zu 19,7% aller globalen Todesfälle verantwortlich. Für Österreich existieren keine expliziten Daten, sie dürften

sich jedoch in etwa auf die Zahlen von Deutschland belaufen. In Deutschland zeigt sich eine Inzidenz von 158 Sepsisfällen pro 100.000 Einwohner. (23)

Ein Überblick über den Fokus des Infektes stellt die nachfolgende Tabelle dar.

Tabelle 7: Infektfokus der Sepsis (24)

| Fokus | Symptome | Häufigkeit ^a in % |
|---|---|---------------------------------|
| „Lung“ (Lunge) | Dyspnoe, trockene Rasselgeräusche, Husten, Sputum, Zyanose, atemabhängiger Brustschmerz | 51–63 |
| „Urine“ (Urogenitalsystem, Niere) | An-/Oligurie, Schmerzen in Blase oder Flanke, Klopfschmerz Nierenlager, trüber oder übelriechender Urin | 2–18 |
| „Central nervous system“ (zentrales Nervensystem) | Kopfschmerz, Vigilanzstörung, Fieber, Meningismus, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfall | 1–3 |
| „Cardiac“ (Herz) | Neues Herzgeräusch, Fieber, Rhythmusstörungen, Hinweise aus Anamnese und Untersuchung auf kardiale Risikofaktoren, degenerative Herzklappen, Operation, i. v.-Drogenabusus, einliegende Katheter, Dialyse, rheumatisches Fieber | 1–2 |
| „Abdomen“ (Gastrointestinaltrakt, Abdomen) | Bauchschmerz, Abwehrspannung, Blumberg-Zeichen, hochgestellte oder fehlende Darmgeräusche, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hinweise aus Anamnese bzw. Untersuchung auf Operation, Immunsuppression | 10–41 |
| „Arthritis“ (Gelenke, Implantate) | Schmerz, Funktionseinschränkung, Hinweise aus Anamnese bzw. Untersuchung auf Operation (z. B. Narben, Prothesenausweise), Immunsuppression, Rheumatoide Arthritis | 1–2 |
| „Skin“ (Binde- und Stützgewebe, Haut) | Sichtbare Wunde, Rötung, Schwellung, Schmerz, Überwärmung, Funktionseinschränkung | 7–10 |
| „Spine“ (Wirbelsäule) | Myalgien, Rückenschmerzen, periphere neurologische Defizite (Parästhesien, Paresen) | k. A. |
| (Primäre Bakteriämie) | Unspezifisch | 2–7 |

8.2.3 Pathophysiologie

Einer der wichtigsten Aspekte in der Pathophysiologie der Sepsis ist eine fulminante Aktivierung der körpereigenen Entzündungskaskade. Diese Aktivierung betrifft alle Organsysteme. Gleichzeitig reichen die körpereigenen Mechanismen zur Dämpfung der Entzündungsreaktion nicht mehr aus. Viele Faktoren, welche bereits im Kapitel 2.2 beschrieben wurden, führen zu Mikrozirkulationsstörungen mit Sauerstoffmangel des Gewebes. Als wichtige Faktoren für die Entstehung der zuvor genannten Störungen sind Hypotension, veränderte Erythrozytenfunktion und Mikroembolien in den Endstromgefäßen zu nennen. Inflammatorische Mediatoren führen zu einer Störung der Endothelfunktion und folglich zu einer gestörten Barrierefunktion mit Ödembildung. Die Entzündungsreaktion hält sich durch fortschreitende Gewebsschädigung selbst aufrecht. Das Endstadium einer schweren Sepsis spiegelt sich durch Minderperfusion und Sauerstoffmangel lebenswichtiger Organe wider und führt schließlich zu deren Funktionsverlust. (25)

8.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik der Sepsis in der Präklinik erfolgt unter erschwerten Bedingungen, da für die meisten Sepsis-Scores Laborparameter benötigt werden, welche in der Notfallmedizin nicht verfügbar sind.

Besteht der Verdacht einer Infektion, ist es essenziell, eine ausführliche und fokussierte körperliche Untersuchung durchzuführen. Im präklinischen Setting ist diese jedoch teilweise nur sehr rudimentär möglich. Klinisch präsentieren sich Betroffene möglicherweise mit Fieber, Schüttelfrost, Hyperventilation bis hin zur Vigilanzminderung. Tachykardie, Hypotension als auch allgemeines Krankheitsgefühl können ebenfalls als unspezifische Schocksymptome vorhanden sein. (24)

Anamnese

Die Anamnese, welche in der Präklinik erhoben wird, ist ein wichtiger Pfeiler für die weitere Versorgung im Krankenhaus. Ist eine Analgosedierung oder Narkoseeinleitung bereits in der Präklinik notwendig, so ist die vor der Intervention erhobene Anamnese höchst relevant. In der Anamnese sollte spezieller Fokus auf Vorerkrankungen, insbesondere Erkrankungen, welche mit einer Immunsuppression einhergehen, gelegt werden. (24)

qSOFA

Der qSOFA Score verwendet drei Kriterien, um die Letalität als auch einen verlängerten Intensivaufenthalt bei Patient*innen mit Verdacht auf oder bestätigter Sepsis zu stratifizieren. Der qSOFA-Score ist als positiv zu werten, wenn zwei der drei Kriterien zutreffen.

- Glasgow Coma Score (GCS) <15
- Atemfrequenz ≥ 22
- Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg (21)

Aufgrund der niedrigen Sensitivität eignet sich dieser Score für das Screening nur bedingt, denn es handelt sich vielmehr um eine Risikostratifizierung für Patient*innen, welche bereits schwer erkrankt sind. In der Präklinik findet der qSOFA-Score als Hilfestellung bei der Differenzialdiagnostik Anwendung. (24)

Die alleinige Verwendung des Scores bei der Diagnostik der Sepsis wird nicht empfohlen. (26)

Laktatmessung

Für Erwachsene mit Verdacht auf Sepsis wird die Messung des Laktatserumspiegels empfohlen. Die alleinige Messung des Laktats ist für die Diagnose einer Sepsis jedoch nicht ausreichend. Dennoch konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit erhöhtem Laktatserumspiegel die Diagnose einer Sepsis im Verlauf wahrscheinlicher ist. Auch wird die Laktatmessung für die Diagnose des septischen Schocks herangezogen. (21)

Die Messung des Serumlaktats ist als positiv zu werten, wenn der gemessene Wert $>2\text{mmol/L}$ überschreitet. Durch diese Messung kann eine Sepsis mit einer Sensitivität von 75% bei einer Spezifität von 61% erkannt werden. (26)

National Early Warning Score (NEWS) 2

Als Alternative zu dem bereits beschriebenen qSOFA-Score wurde der NEWS 2 entwickelt. Dieser bezieht sich ebenfalls auf die schnelle und unkomplizierte Diagnostik der Sepsis. Der NEWS2 ist in der Durchführung verglichen mit dem qSOFA-Score aufwendiger. Die vom Score verwendeten Parameter werden in untenstehender Tabelle aufgelistet. Für Abweichungen von den physiologischen Normwerten erfolgt eine Vergabe von Punkten. Maximal können 3 Punkte für den jeweiligen Parameter des Scores vergeben werden. Erreicht ein Parameter 3 Punkte, ist das Risiko zumindest als moderates Risiko einzuschätzen, unabhängig von der ermittelten Gesamtpunktzahl. Zusätzlich werden noch weitere Punkte für die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie vergeben. Je nach Punktzahl erfolgt die Einteilung für das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs.

- ≤ 4 Punkte Leichtes Risiko
- 5-6 Punkte Moderates Risiko
- ≥ 7 Punkte Hohes Risiko (26)

Tabelle 8: NEWS2 Übersicht der Parameter (26)

| Parameter | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|-----------|-------------|---------|-----------|---------|-------------|------------|
| Akute Bewusstseinsveränderung | - | - | - | Nein | - | - | Ja |
| Atemfrequenz (/min) | ≤ 8 | - | 9-11 | 12-20 | - | 21-24 | ≥ 25 |
| systolischer Blutdruck (mmHg) | ≤ 90 | 91-100 | 101-110 | 111-219 | - | - | ≥ 220 |
| S_{pO_2} (%) | ≤ 91 | 92-93 | 94-95 | ≥ 96 | - | - | - |
| Raumluft oder O_2 -Gabe | - | O_2 -Gabe | - | Raumluft | - | - | - |
| Herzfrequenz (/min) | ≤ 40 | - | 41-50 | 51-90 | 91-110 | 111-130 | ≥ 131 |
| Körpertemperatur ($^{\circ}\text{C}$) | ≤ 35 | - | 35,1-36 | 36,1-38 | 38,1-39 | $\geq 39,1$ | - |

Vergleich qSOFA versus NEWS2

Bei der Anwendung des qSOFA-Scores wird bei positivem qSOFA-Score (≥ 2 Kriterien zutreffend) eine Sepsis mit einer Sensitivität von 57% bei einer Spezifität von 83% erkannt. Benutzt man für die idente Kohorte den NEWS2 mit ≥ 5 Punkten, entsprechend einem moderaten Risiko, wird eine Sepsis mit einer Sensitivität von 96% bei einer Spezifität von 45% identifiziert. Verwendet man als Grenzwert ≥ 7 Punkte, konnte ebenfalls eine bessere Sensitivität im Vergleich zum qSOFA-Score gezeigt werden. Dessen Sensitivität beläuft sich auf 75% bei einer Spezifität von 70%. (26)

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird empfohlen, den NEWS2 anstatt des qSOFA-Scores zu verwenden. (21)

8.2.5 Therapie

Die Grundzüge in der Therapie der Sepsis und des septischen Schocks wurden von der surviving sepsis campaign in einem sogenannten „Hour-1 Bundle“ zusammengefasst. Dieses Therapiekonzept wird nachfolgend vorgestellt. Des Weiteren stützen sich nahezu alle internationalen Empfehlungen auf die surviving sepsis guideline, wodurch der Vergleich mehrerer Leitlinien nicht möglich ist.

Hour-1 Bundle in der Sepsis

Das Hour-1 Bundle beinhaltet fünf Maßnahmen, welche bei Patient*innen mit Sepsis oder einem septischen Schock innerhalb einer Stunde durchgeführt werden sollten. Dieses 1-Stunden Bündel ist als Leitfaden für den Ablauf der ersten Stunde zu werten, da Evidenz für ein besseres Outcome nur für die frühzeitige Antibiotikagabe vorhanden ist. Die fünf Maßnahmen sind wie folgt:

- Volumensubstitution
- Blutkulturen vor Antibiotikagabe
- Breitspektrumantibiose
- Therapie mit Vasopressoren, wenn unter Volumentherapie kein MAD >65 mmHg erreicht werden kann
- Messen des Serumlaktatspiegels, bei >2 mmol/l durchführen von wiederholten Messungen (25)

Volumentherapie

Für Patient*innen mit Hypotonie im Rahmen einer Sepsis als auch bei septischen Schock oder einem Serumlaktat von ≥ 4 mmol/l wird empfohlen, innerhalb der ersten 3 Stunden 30 ml/kg (ideales Körpergewicht) kristalloide Flüssigkeit intravenös zu infundieren. Als Volumenersatz sollten balancierte Kristalloide und nicht 0,9% Kochsalzlösung verwendet werden, da diese ein höheres Nebenwirkungspotenzial aufweisen. Für eine prolongierte Volumentherapie sollte ein hämodynamisches Monitoring erfolgen. In speziellen Situationen ohne hämodynamisches Monitoring können alternative Methoden zur Bestimmung der Organperfusion verwendet werden. Dafür validierte Alternativen wären das Beurteilen von der Temperatur der Extremitäten, das Mottling-Sign und die Rekapillarierungszeit. (19, 21, 22)

Im Gegensatz zu der SSC-Leitlinie, wo die Steuerung der Volumentherapie, welche über 30 ml/kg Initialbolus hinausgeht, primär der Optimierung der hämodynamischen Situation dient, ist das primäre Ziel der S3-Leitlinie Sepsis die Vermeidung von Hypoperfusion. Um dieses Ziel zu erreichen, wird empfohlen, initial rasch eine Euvolämie mit intravenöser Flüssigkeit herzustellen. Nach der initialen Stabilisierung der Patient*innen sollten Flüssigkeiten nur noch zurückhaltend verabreicht werden. Bei korrigierter Hypoperfusion sollte die Flüssigkeitstherapie beendet werden. (22)

Antimikrobielle Therapie

Für Patient*innen mit septischem Schock oder hoher Wahrscheinlichkeit für einen septischen Schock sollte eine Antibiotikatherapie innerhalb einer Stunde gestartet werden. (21, 22)

Bei einer Sepsis ohne Symptome eines Schocks sollte eine antibiotische Therapie innerhalb von 3 Stunden gestartet werden. Vor Therapiebeginn sollten, insofern es die Verabreichung des Antibiotikums nicht um mehr als 45 Minuten verzögert, Blutkulturen für die Erregerdiagnostik abgenommen werden. (21)

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Verzögerung der initialen antiinfektiven Therapie mit einer Steigerung der Mortalität verbunden ist. (22, 23)

Studien zeigten bei verzögertem Therapiebeginn ebenfalls negative Auswirkungen auf sekundäre Endpunkte. Diese waren beispielsweise als akute Nierenschädigungen, akute Lungenschädigungen und über die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus definiert. (22)

Tabelle 9: Antibiotikatherapie in der Sepsis

| Surviving Sepsis Campaign 21 | S3 Leitlinie Sepsis |
|---|---|
| <p>Je nach lokaler Gegebenheit und Risiko für eine Multi-Drug-Resistance sollte eine unterschiedliche Antibiose erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Risiko: empirische Therapie mit zwei Antibiotika, welche gram-negative Bakterien abdecken • Niedriges Risiko: ein Antibiotikum, welches gram-negative Bakterien abdeckt <p>Besteht ein geringer Verdacht auf eine Infektion mit MRSA sollten für die empirische Therapie ein Antibiotikum ohne MRSA-Abdeckung verwendet werden. (21)</p> | <p>Für die empirische Therapie wird die Verwendung von einem oder mehreren Breitspektrumantibiotika empfohlen. (22)</p> |

Sobald ein Erregernachweis vorhanden ist, sollte die empirische Antibiose an die jeweilige Sensibilität des nachgewiesenen Erregers angepasst werden. (21, 22).

Für den präklinischen Beginn einer antibiotischen Therapie wurde in den Niederlanden die sogenannte “ PHANTASi-Studie“ durchgeführt. Bei Patient*innen mit vermuteter Sepsis wurde ein Cephalosporin der dritten Generation verabreicht. Es konnte zwar eine verringerte Zeit bis zur initialen antibiotischen Therapie nachgewiesen werden, jedoch keine signifikant geringere Sterblichkeit beim Vergleich der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe. (24)

Vasopressoren

Bei persistierender Hypotonie nach der initialen Flüssigkeitstherapie, sollte eine Therapie mit Vasopressoren eingeleitet werden. Ein MAD von 65mmHg oder höher ist als initiales Ziel bei der Applikation von Vasopressoren anzusehen. (19, 21, 22)

Als Vasopressor ist Noradrenalin das Mittel der Wahl, da es ein günstiges Wirkungsprofil aufweist. Noradrenalin führt zu einer Erhöhung des MAD aufgrund einer Vasokonstriktion ohne signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz. Die genaue Wirkungsweise wurde bereits im Kapitel 5 beschreiben. (21, 22)

Kann unter der initialen Therapie mit Noradrenalin ein MAD von 65mmHg nicht erreicht werden, sollte vor der Eskalation der Noradrenalinindosis Vasopressin ergänzt werden. Sollte unter doppelter Therapie weiterhin kein ausreichender MAD erzielt werden, kann Adrenalin hinzugezogen werden. Für Patient*innen mit kardialer Dysfunktion kann Dobutamin zusammen mit Noradrenalin angewendet werden. Eine andere Auswahlmöglichkeit für dieses Patient*innengut wäre die alleinige Verwendung von Adrenalin. Sollte für die initiale Therapie kein Noradrenalin verfügbar sein, können als Alternative Dobutamin oder Adrenalin verwendet werden. Noradrenalin ist bei Verfügbarkeit jedoch stets den beiden zuvor genannten Medikamenten vorzuziehen. Für die Applikation von Vasopressoren sollten grundsätzlich zentralvenöse Zugänge verwendet werden. In speziellen Situationen ist jedoch auch die Verabreichung über einen peripheren Venenzugang für die initiale Stabilisierung zulässig. (21)

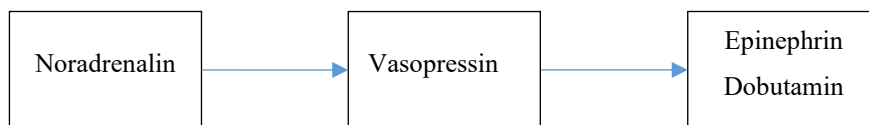


Abbildung 12: Eskalation der Vasopressoren in der Sepsis

Zur präziseren Steuerung der Infusionstherapie mit vasoaktiven Substanzen sollte eine arterielle Blutdruckmessung etabliert werden. (21, 22)

Die folgende Abbildung spiegelt grob die zeitlichen Abläufe in der Versorgung von septischen Patient*innen wider. Es erfolgt eine Aufteilung in eine prähospital und eine innerklinische Phase. Ein wichtiger Faktor, welcher in der Abbildung keine Erwähnung findet, ist die möglicherweise bereits in der Präklinik notwendige Stabilisierung des Blutdruckes mit Vasopressoren.

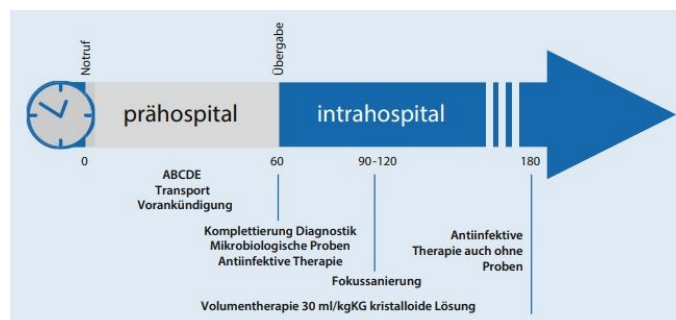


Abbildung 13: Zeitmanagement in der Therapie der Sepsis (24)

Die weiteren Therapieempfehlungen beziehen sich im speziellen auf die innerklinische Versorgung und werden aus diesem Grund nicht erwähnt.

8.3 Kardiogener Schock

8.3.1 Definition

Der kardiogene Schock entsteht durch eine Beeinträchtigung der myokardialen Performance, welche zu einem verminderten kardialen Auswurf führt und folglich zu einer Hypoperfusion der Endorgane mit Hypoxie. Klinisch zeigt sich eine auf Flüssigkeitstherapie refraktäre Hypotonie mit Zeichen der Hypoperfusion in den Endorganen, welche pharmakologische oder mechanische Interventionen notwendig macht. Anzumerken ist, dass die Definition des kardiogenen Schocks in Studien als auch in Leitlinien nicht einheitlich beschrieben wird. (27)

Kriterien des kardiogenen Schocks

Von einem kardiogenen Schock spricht man ab einem systolischen Blutdruck $<90\text{mmHg}$ für $\geq 30\text{min}$ oder bei Notwendigkeit einer pharmakologischen oder mechanischen Unterstützung, um einen systolischen Blutdruck von $>90\text{mmHg}$ zu erreichen.

Zeichen für eine Hypoperfusion der Endorgane sind:

- Urinausscheidung von $\leq 30\text{ml/h}$
- Kalte Extremitäten
- Veränderter Bewusstseinszustand (GCS)
- Serumlaktat $>2\text{mmol/L}$ (27)

8.3.2 Inzidenz und Ätiologie

Der kardiogene Schock ist die häufigste Ursache für das Versterben von Personen, welche aufgrund eines Myokardinfarktes im Krankenhaus behandelt werden. Die Inzidenz des kardiogenen Schocks bei akutem Myokardinfarkt beträgt in etwa 3-10%. Patient*innen mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) haben eine 2 bis 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit einen kardiogenen Schock zu erleiden als jene mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken Hebungen (NSTEMI). Der häufigste Auslöser für einen kardiogenen Schock bei akutem Myokardinfarkt ist zu 79% das linksventrikuläre Versagen. Weniger häufige Ursachen wären rechtsventrikuläres Versagen, akute Mitralklappeninsuffizienz, Ventrikelseptumruptur und eine Perikardtamponade. Eine in Europa durchgeführte Studie

in den Jahren 2010 bis 2012 zeigte, dass der akute Myokardinfarkt mit 81% der häufigste Auslöser für einen kardiogenen Schock war. In einer rezenteren Studie, welche von 2017-2018 in Amerika durchgeführt wurde, war der akute Myokardinfarkt lediglich für 30% der kardiogenen Schocks ursächlich. Bei den eingeschlossenen Personen, welche einen kardiogenen Schock erlitten, hatten bereits zwei Drittel eine vorbestehende Herzinsuffizienz. Eine mögliche Erklärung wäre die sich ändernde Inzidenz des akuten Myokardinfarkts aufgrund von beispielsweise sinkendem Zigarettenkonsum. Die medikamentöse Primär- als auch Sekundärprävention wird ebenfalls immer besser. Hingegen steigt die Inzidenz der Herzinsuffizienz aufgrund von diversen Faktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und längerem Überleben nach Diagnosestellung aufgrund von verbesserter Versorgung an. (28)

Die Auslöser des kardiogenen Schocks können mannigfaltig sein. Grundsätzlich werden mechanische, myogene und rhythmogene Ursachen unterschieden. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die häufigsten Ursachen. (29)

Tabelle 10: Ätiologie des kardiogenen Schocks (29)

| | |
|----------------------|--|
| myogene Ursachen | Myokardinfarkt (10%) Myokarditis obstruktive/restriktive/dilatative Kardiomyopathie Contusio cordis |
| mechanische Ursache | Klappendysfunktion (7%) Papillarmuskelabriss Ventrikelseptumperforation (4%) |
| rhythmogene Ursachen | tachykarde und bradykarde Herzrhythmusstörung |

8.3.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie, welche hier beschrieben wird, bezieht sich auf die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks, nämlich den akuten Myokardinfarkt. Dieser führt zu einer regionalen Nekrose und folglich zu einer reduzierten Muskelmasse, welche nicht mehr kontraktionsfähig ist. Die daraus resultierende verringerte Ventrikelfunktion führt zu einem reduzierten kardialen Auswurf und einer systemischen Hypoperfusion. Aus der Minderperfusion resultiert eine Aktivierung des Sympathikus mit einer erhöhten Ausschüttung endogener Katecholamine. Um die Systemperfusion aufrechtzuerhalten, kommt es zu einer Vasokonstriktion der Blutgefäße und über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird vermehrt Salz und Wasser in der Niere retiniert. Diese Reflexe

führen zu einer Erhöhung der Nachlast und des zirkulierenden Plasmavolumens im Sinne von einer Steigerung der Vorlast. Dies kann die kardiale Leistung weiter einschränken und schließlich die Entwicklung eines Lungenödems begünstigen. Sollte die Ventrikelfunktion nicht wieder herstellbar sein oder überschüssiges Volumen entfernt werden, entsteht ein sich selbst verstärkender Kreislauf mit stetig sinkendem kardialen Auswurf und steigender Volumenbelastung. Dieser sich selbst erhaltende Kreislauf führt schließlich zu einer Reduktion des Perfusionsdruckes in den Koronararterien, zu einer Myokardischämie, zu abnehmender kardialer Pumpfunktion und schließlich zum Kreislaufversagen. (30)

8.3.4 Diagnostik

Die Grundzüge in der Diagnostik des kardiogenen Schocks belaufen sich wie bei anderen Schockformen auf das Erkennen der bereits erörterten allgemeinen Schocksymptome. Im folgenden Abschnitt werden die Grundzüge der Diagnostik für die häufigsten Ursachen des kardiogenen Schocks beschrieben.

Klinische Symptome

Im Rahmen des kardiogenen Schocks können Betroffene bestimmte klinische Symptome präsentieren. Feuchte Nebengeräusche können bei der Auskultation der Lunge vorhanden sein. Bei der Auskultation des Herzens ist unter anderem ein neuauftretendes Systolikum möglich. Pektanginöse Schmerzen treten im Rahmen des akuten Myokardinfarktes auf und strahlen häufig in andere Körperregionen wie beispielsweise den linken Arm, das Epigastrium, den Kiefer oder den Rücken aus. Das Auftreten von Palpitationen aufgrund von Rhythmusstörungen jeglicher Genese kann in manchen Fällen ebenfalls beobachtet werden. (29)

EKG beim akuten Koronarsyndrom

Das Ruhe-EKG ist die empfohlene Erstlinien Diagnostik bei Patient*innen mit Verdacht auf ein ACS. Das EKG sollte innerhalb von 10 Minuten nach Erstkontakt durchgeführt werden. Ziel ist es, mögliche Ursachen für ein Schockgeschehen wie STEMI, NSTEMI und Rhythmusstörungen umgehend zu detektieren. (31)

Fokussierte Sonografie des Herzens

Die Sonografie des Herzens ist vielerorts bereits im präklinischen Setting durchführbar. Die fokussierte Sonografie gibt Auskunft über etwaige Wandbewegungsstörungen und

deren Lokalisation, Klappenfunktion und kardialer Pumpfunktion. Auch der Ausschluss einer Perikardtamponade ist durch die Sonografie möglich. Akute rechtsventrikuläre Belastungen lassen sich, falls vorhanden, ebenfalls darstellen. (29)

8.3.5 Therapie

Die Therapie des kardiogenen Schocks besteht initial, wenn möglich, in der Behandlung des zugrunde liegenden Krankheitsbildes. Nachfolgend wird auf die Therapien der häufigsten Ätiologien sowie auf die Therapie der Allgemeinsymptomatik eingegangen.

Infarktbedingter kardiogener Schock

Patient*innen mit STEMI sollten alsbald einer Angiografie mit perkutaner Koronarintervention zugeführt werden. Eine PCI mit Revaskularisierung sollte innerhalb von 120 Minuten durchgeführt werden. Gibt es aufgrund der medizinischen Infrastruktur keine Möglichkeit für eine PCI in den nächsten 120 Minuten, ist innerhalb von 10 Minuten nach der Diagnosestellung des STEMI eine Fibrinolyse zu starten und in ein Zentrum mit PCI zu transportieren. (31)

Bei NSTEMI und folgenden Kriterien sollte ebenfalls eine sofortige PCI durchgeführt werden.

- Hämodynamische Instabilität oder kardiogener Schock
- Wiederkehrende oder anhaltende Brustschmerzen, die auf eine medizinische Behandlung nicht ansprechen
- Akute Herzinsuffizienz vermutlich als Folge einer Myokardischämie
- Mechanische Komplikationen
- Dynamische EKG-Veränderungen, die auf eine Ischämie hindeuten (31)

Tachykarde Rhythmusstörungen

Für Patient*innen mit tachykarden Rhythmusstörungen sollten folgende initiale Maßnahmen ergriffen werden:

- Sauerstofftherapie, wenn $SpO_2 \leq 94\%$ und etablieren eines intravenösen Zugangs
- Monitoring: Pulsoxymetrie, Blutdruck, 12-Kanal EKG
- Identifizieren von reversiblen Ursachen (beispielsweise Elektrolytstörungen, Hypovolämie) (32)

Erfüllen Betroffene nach der initialen Beurteilung und der Behebung möglicher reversibler Ursachen die Instabilitätskriterien, sollte eine Intervention im Sinne einer elektrischen Kardioversion erfolgen. Als Instabilitätskriterien werden Schock, Synkopen, Myokardischämie und schwere Herzinsuffizienz gewertet. Die Kardioversion ist synchronisiert mit der R-Zacke des QRS-Komplexes durchzuführen. Anhand des zugrunde liegenden Rhythmus erfolgt die Kardioversion mit unterschiedlichen Energiestufen. Als Ziel der Kardioversion ist das Wiederherstellen eines Sinusrhythmus zu definieren. In der initialen Therapie aller Rhythmusstörungen gilt, dass maximal 3 Schocks appliziert werden. Sollte nach den 3 Schocks trotz stufenweiser Eskalation der verwendeten Energie keine Konvertierung in den Sinusrhythmus möglich sein, können 300mg Amiodaron intravenös über 10-20 Minuten infundiert werden. Auch das Wiederholen der synchronisierten Schocks kann in speziellen Fällen erwogen werden. (32)

Bradykardie

Wie bereits bei der Tachykardie angeführt, sollte auch bei der Bradykardie eine initiale Beurteilung und der Ausschluss möglicher reversibler Ursachen geschehen. Die Instabilitätskriterien sind für bradykarde Rhythmusstörungen ident.

Erfüllen Patient*innen eine der Instabilitätskriterien, sollte die sofortige Verabreichung von 0,5mg Atropin intravenös erfolgen. Nach Verabreichen der initialen Dosis kann bei mangelnder Besserung die repetitive Gabe von 0,5mg Atropin bis zu einer Gesamtdosis von 3mg erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinien Therapie kann die Verabreichung von Isoprenalin oder Adrenalin in Erwägung gezogen werden. Zeigen sich Betroffene auf die pharmakologische Therapie refraktär, sollte bei instabilen Patient*innen ein transkutaner Schrittmacher etabliert werden. (32)

Weitere Therapie

Für die Behandlung des kardiogenen Schocks stehen allgemeine Therapien zur Verfügung, welche im nachfolgenden Abschnitt erläutert werden.

Flüssigkeitstherapie

In der initialen Therapie des kardiogenen Schocks stellt die richtige Flüssigkeitstherapie häufig eine Herausforderung dar. Bei Vorliegen einer Hypovolämie sollten 250-500ml kristalloide Flüssigkeit zur Stabilisierung der Patient*innen infundiert werden. (27)

Sauerstofftherapie und Beatmung

Eine Sauerstofftherapie sollte je nach klinischer Beurteilung erfolgen und bei einer Sauerstoffsättigung von $<90\%$ etabliert werden. Bei Personen mit Atemnot, einer Atemfrequenz von $>25/\text{min}$ und einer Sauerstoffsättigung $<90\%$, sollte eine nicht invasive Beatmung mit positivem Druck gestartet werden. Diese nicht invasive Beatmung kann die Notwendigkeit einer invasiven Beatmungsstrategie vermindern. Die kontinuierliche Überwachung des Blutdruckes sollte während der nicht invasiven Beatmung standardmäßig durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Beatmungsstrategie erfolgt aufgrund der Atemunterstützung eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes, welcher zu einem verminderten venösen Rückstrom führt. Folge ist die Reduktion der rechts- als auch linksventrikulären Vorlast. Bei weiterem Fortschreiten des respiratorischen Versagens sollte eine invasive Beatmung im Sinne einer endotrachealen Intubation erfolgen. (33)

Inotropika

Inotropika finden Verwendung in der Behandlung von reduzierter kardialer Leistung und Hypotonie. Diese sollten bei Patient*innen mit systolischer linksventrikulärer Dysfunktion, geringem Herzzeitvolumen, systolischem Blutdruck $<90\text{mmHg}$ und folglich verminderter Perfusion von lebenswichtigen Organen etabliert werden. Inotropika sind jedoch mit Vorsicht zu applizieren und sollten in der kleinsten möglichen Dosierung gestartet werden. (33)

Im präklinischen Setting ist als Inotropikum häufig nur Dobutamin verfügbar, wessen pharmakologische Wirkung bereits im Kapitel 5.1.5 erläutert wurde.

Dobutamin sollte für die initiale Therapie in einer Dosierung von $2,5\text{-}10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vorzugsweise mit einer Motorpumpenspritze verabreicht werden. Eine adäquate Dosierung gilt als erreicht, wenn eine Besserung der bestehenden Symptome erreicht wird. Diese benötigte Dosis kann gegebenenfalls den erwähnten Referenzbereich überschreiten. (29)

Vasopressoren

Bei Patient*innen mit signifikanter Hypotonie wird Noradrenalin bevorzugt, da es zu einer ausgeprägten peripheren Vasokonstriktion führt und folglich in einer gesteigerten Durchblutung der lebenswichtigen Organe resultiert. Nebeneffekt der peripheren Vasokonstriktion ist eine Steigerung der linksventrikulären Nachlast. Diese Erhöhung der Nachlast kann aufgrund der eingeschränkten kardialen Funktion eine

Kombinationstherapie mit einem inotropen Wirkstoff notwendig machen. In den durchgeführten Studien bezüglich des zu bevorzugenden Vasopressors besteht eine Favorisierung von Noradrenalin, da Adrenalin in einer Studie mit höherer Herzfrequenz und Laktatazidose in Verbindung gebracht wurde.

Dosierung von Noradrenalin (0,2-1,0 µg/kg/min) und Adrenalin (0,05-0,5 µg/kg/min) (33)

Bei kardiogenem Schock aufgrund eines Rechtsherzversagens kann Vasopressin wegen seiner geringeren pulmonalen Vasokonstriktion, Noradrenalin vorgezogen werden. (27)

Für die initiale Stabilisierung besteht die Möglichkeit, Noradrenalin als 10µg-Boli zu verabreichen. Im Verlauf sollte, je nach Verfügbarkeit, bereits in der präklinischen Versorgung die Infusion mit einer Motorpumpenspritze erfolgen.

8.4 Hämorrhagischer Schock

8.4.1 Definition

Der hämorrhagische Schock ist eine Unterform des hypovolämischen Schocks. Der hypovolämische Schock im Allgemeinen ist definiert durch eine Verringerung des intravasalen Volumens, welches durch eine reduzierte Vorlast charakterisiert ist. Im speziellen Fall des hämorrhagischen Schocks entsteht die Hypovolämie aufgrund eines Verlustes von Sauerstoffträgern (Erythrozyten). Eine Einteilung des Schocks kann anhand der verlorenen Prozentzahl von Blutvolumen ermittelt werden. Für adulte Personen ist ein Blutvolumen von 70ml pro Kilogramm bezogen auf das Normalgewicht als physiologisch anzusehen. (34)

Tabelle 11: Klassifikation des hypovolämischen Schocks nach dem Konzept Advanced Trauma Life Support (34)

| Kriterium | Klasse | | | |
|-------------------------|--------|------------------|-----------|--------------------|
| | I | II | III | IV |
| Blutverlust | | | | |
| – Milliliter | ≤750 | 750–1500 | 1500–2000 | >2000 |
| – Prozent | ≤15 | 15–30 | 30–40 | >40 |
| Puls (/min) | <100 | 100–120 | >120 | >140 |
| Blutdruck | Normal | Leicht reduziert | Reduziert | Deutlich reduziert |
| Atemfrequenz (/min) | 12–20 | 20–30 | 30–40 | >35, Schnappatmung |
| Kapillarfüllung (s) | <2 | >2 | >3 | Fehlend |
| Urinausscheidung (ml/h) | >30 | 20–30 | 5–20 | Minimal |
| Neurologie | Normal | Unruhig | Verwirrt | Lethargisch |

8.4.2 Inzidenz und Ätiologie

Schwere Traumata stellen ein globales Gesundheitsproblem dar und tragen zu etwa einem von zehn Todesfällen bei. Laut WHO sind die drei häufigsten Ursachen Verkehrsunfälle, Suizid und Totschlag. Unkontrollierte Blutungen sind die häufigste Ursache für vermeidbare posttraumatische Todesfälle. (35)

In Deutschland fallen ca. 1% der Notarzteinsätze auf ein Polytrauma zurück und 57% der Betroffenen versterben innerhalb der ersten Stunde nach dem Ereignis. In Deutschland werden jährlich über 270.000 Schwerverletzte aufgrund eines Traumas versorgt. 49% jener verunglücken im Straßenverkehr. Weitere 41% stellen Stürze dar und 10% verbleiben für andere Unfallursachen. Am häufigsten von Verletzungen betroffen ist der Kopf mit 48% gefolgt von Thoraxverletzungen mit 45%. (36)

8.4.3 Pathophysiologie

Im Rahmen eines hypovolämischen Schocks kommt es zu einer Reduktion des Plasmavolumens, welches für die Zirkulation zur Verfügung steht. Aufgrund des Volumenmangels resultiert eine Verminderung der kardialen Vorlast als auch eine generelle Reduktion des Schlagvolumens. Beim hämorrhagischen Schocks bezieht sich der Verlust des Volumens vornehmlich auf Sauerstoffträger. Erschwerend addieren sich Faktoren wie massive Gewebsschädigungen. (34)

Wichtige Faktoren für eine erhöhte Letalität im Rahmen des Polytraumas werden nachfolgend genauer erläutert.

- Hypothermie
- Metabolische Azidose
- Koagulopathie

Oben genannte Faktoren können sich gegenseitigen aggravieren und das Outcome maßgeblich beeinflussen. Hypothermie führt zu einer peripheren Vasokonstriktion, welche eine Minderdurchblutung der Peripherie fördert und die Anhäufung von Laktat begünstigt. Eine erhöhte Konzentration von Laktat trägt zu der Entwicklung einer Azidose bei. Ein saurer pH-Wert des Blutes im Rahmen einer Azidose beeinflusst die Blutgerinnung, sodass die Entstehung einer Koagulopathie begünstigt wird. Ein aufgrund der gegenseitigen

Aggravation entstehender circulus vitiosus erschwert die Versorgung der Patient*innen und verringert die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Wiederbelebung. Die Behandlung einer dieser Faktoren verzeichnet einen positiven Effekt auf die restlichen Faktoren. (37)

Rezente Daten identifizierten einen vierten relevanten Aspekt. Konkret handelt es sich um die Hypokalzämie, welche in engem Zusammenhang mit den bereits erwähnten Faktoren steht. Hypokalzämie wird durch Traumata und Blutungen begünstigt und durch Bluttransfusionen weiter vorangetrieben. (38)

Hypokalzämie hängt mit den einzelnen Faktoren folgendermaßen zusammen:

Azidose: Hypokalzämie ist mit einer Azidose assoziiert, welche wiederum die Blutgerinnung negativ beeinflusst.

Koagulopathie: Kalzium repräsentiert den Gerinnungsfaktor IV und ist des Weiteren essenziell für die Funktion der Thrombozyten. Ein Mangel resultiert folglich in einer Gerinnungsstörung.

Hypothermie: Bei der Transfusion von Blutprodukten reduziert die Hypothermie den hepatischen Metabolismus von Citrat, welches sich dadurch anreichert und zur Hypokalzämie beiträgt. Folglich wird eine Hypokalzämie aggraviert und trägt zu einer verminderten kardialen Funktion bei. (38)

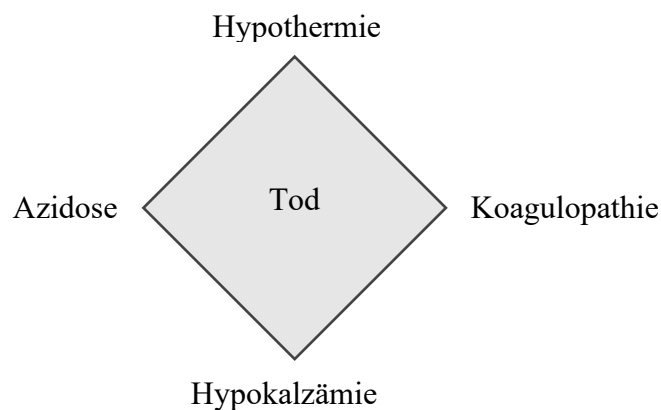


Abbildung 14: Hauptfaktoren der Letalität beim Trauma

8.4.4 Diagnostik

Die Grundzüge der Diagnostik beinhalten das Erkennen der allgemeinen Schocksymptome. Bei der ersten körperlichen Untersuchung sollte beim hämorrhagischen Schock ein besonderes Augenmerk auf das Erkennen von relevanten Blutungen und dessen Lokalisation gelegt werden. Bei Vorliegen von unklaren Schockzuständen sollte stets eine mögliche hämorrhagische Ursache in Erwägung gezogen werden. (34)

Kompartimente, welche im Rahmen eines Traumas relevante Blutmengen aufnehmen können, sind Abdomen, Becken und die großen Röhrenknochen, welche in Tabelle 11 angeführt sind. Auch externe Blutungen können zu einem großen Blutverlust führen und sollten schnellstmöglich erkannt werden. (36)

Tabelle 12: Blutungsräume (36)

| | |
|--------------|-------------|
| Humerus | 100–800 ml |
| Radius/Ulna | 50–400 ml |
| Becken/Femur | 500–5000 ml |
| Tibia | 100–1000 ml |

8.4.5 Therapie

Blutungskontrolle

Bei bestehenden Blutungen soll die Blutung, wenn möglich, bereits im präklinischen Setting gestoppt werden. Für die initiale Blutungskontrolle ist die Durchführung einer manuellen Kompression auf die Blutungsquelle empfohlen. Im Verlauf kann die additive Verwendung von Verbandmaterial angedacht werden. Bei lebensgefährlichen Hämorrhagien, welche weder auf manuelle Kompression noch auf die Anlage von Kompressionsverbänden sistiert, kann bei geeigneter Lokalisation die Anlage eines Tourniquets erwogen werden. Als unterstützende Maßnahmen können unabhängig von der Eskalationsstufe der Blutungsstillung Hämostyptika verwendet werden. (39)

Ein Beckengurt ist bei klinischem Verdacht auf instabile Beckenringverletzung oder Beckenringverletzung mit hämodynamischer Instabilität anzubringen. (39)

Wärmeerhalt

Bereits während der Rettungsphase, der klinischen Untersuchung und beim Transport in das Zielkrankenhaus müssen Maßnahmen zur Vermeidung einer akzidentiellen

Hypothermie gesetzt werden. Eine Hypothermie übt nicht nur negative Effekte auf das Gerinnungssystem aus, sondern verschlechtert im Gesamten das Outcome. Mögliche Maßnahmen für den Wärmeerhalt sind Wärmedecken, Rettungsdecken, vorgeheizte Transportmittel und vorgewärmte Infusionslösungen. (36)

Notfallnarkose

Präsentieren sich polytraumatisierte Patient*innen präklinisch mit Schnappatmung (Atemfrequenz unter 6) oder Apnoe, sollte eine Notfallnarkose mit endotrachealer Intubation und Beatmung erfolgen. Weitere Kriterien für eine Notfallnarkose im präklinischen Setting sind:

- Schweres Schädelhirntrauma definiert durch GCS <9
- Schweres Thoraxtrauma mit respiratorischer Insuffizienz (Atemfrequenz >29/min)
- Hypoxie (Sauerstoffsättigung <90%) bei Sauerstofftherapie nach Ausschluss eines Spannungspneumothorax (39)

Oxygenierung

Um eine Hypoxie zu vermeiden, sollte bei Patient*innen mit Spontanatmung aufgrund des mit dem Blutverlust einhergehenden Mangels an Sauerstoffträgern eine Sauerstoffgabe erfolgen. Es sollte eine Sauerstoffmaske, wenn möglich mit Reservoir und einer möglichst hohen Sauerstoffflussrate etabliert werden. (13)

Hinsichtlich der Ventilation bei endotracheal intubierten Patient*innen ist eine Normoventilation anzustreben. (39)

Flüssigkeitstherapie

Bestehen keine Hinweise auf einen Volumenmangel, ist keine routinemäßige Volumentherapie indiziert. Wenn eine Volumentherapie notwendig ist, sollte diese mit balancierten Vollelektrolytlösungen durchgeführt werden. Für Schwerverletzte sollte bei nicht beherrschbarer Blutung nur eine reduzierte Form der Volumentherapie durchgeführt werden. Ein mittlerer arterieller Druck von in etwa 65mmHg und ein systolischer Blutdruck von 80mmHg genügen, um den Kreislauf auf einem niedrigen Niveau stabil zu halten und die Blutung durch Zugabe von erhöhten Flüssigkeitsmengen nicht zu verstärken. (39)

Die zurückhaltende Verabreichung von Volumen mit der Toleranz einer permissiven Hypotonie stellt eine Möglichkeit der prähospitalen Volumentherapie dar. Studien konnten zeigen, dass Patient*innen im hämorrhagischen Schock, welche diese Art der Volumentherapie erhielten, einen Überlebensvorteil hatten. (40)

Blutplasma

In einer randomisierten kontrollierten Multicenter-Studie wurden Traumapatient*innen mit Hypotonie und vermuteter hämorrhagischer Genese Erythrozytenkonzentrate und Plasma verabreicht. Verglichen wurde mit einer Kontrollgruppe, welche eine 0,9% Natriumchloridlösung erhielt. Es konnte für die Interventionsgruppe kein signifikanter Überlebensvorteil bis zur Entlassung aus der Klinik nachgewiesen werden. Es werden weitere Studien für die Identifizierung von Patient*innen, welche von einer präklinischen Transfusionsstrategie profitieren würden, benötigt. (41)

Tranexamsäure

Die CRASH-2 Studie untersuchte die Auswirkungen von früher Verabreichung der Tranexamsäure bei erwachsenen Traumapatient*innen mit signifikanter Hämorrhagie. Appliziert wurde Tranexamsäure in einer Dosierung von 1g über 10min, gefolgt von einer Infusion derselben Dosis über 8h. Die Studie konnte hinsichtlich der Mortalität eine signifikante Senkung in der Interventionsgruppe verzeichnen. In der sogenannten CRASH-3 Studie wurde die Gabe von Tranexamsäure bei Patient*innen mit Schädelhirntraumata untersucht. Die Studie zeigte einen signifikanten Rückgang der Letalität für leichte bis moderate Schädelhirntraumata, jedoch nicht für schwere SHT. (39)

Bei der PATCH Studie, welche im Jahr 2023 durchgeführt wurde, wurden Personen mit einem hohen Risiko für eine Trauma bedingte Koagulopathie eingeschlossen. Verabreicht wurde auch hier 1g Tranexamsäure innerhalb von 10min, gefolgt von derselben Dosis über 8h. In der Kontrollgruppe erfolgte die Verabreichung von Natriumchlorid. Diese Studie konnte keine signifikante Verbesserung des neurologischen Outcomes nach 6 Monaten feststellen. (42)

Eine klare Empfehlung hinsichtlich der Tranexamsäure gestaltet sich in Anbetracht der Studienlage schwierig.

Die S3-Polytrauma Guideline empfiehlt aktuell die Gabe von 1g Tranexamsäure über 10 Minuten bei manifestem oder drohendem hämorrhagischem Schock. (39)

Vasopressoren

Da bei der Versorgung hämorrhagischer Patient*innen ein restriktives Flüssigkeitsregime von Vorteil ist, können bei nicht Erreichen gewünschter Blutdruckwerte Vasopressoren etabliert werden. Katecholamine führen zu einer Steigerung des Blutdruckes, dienen jedoch nicht als Ersatz für die Volumensubstitution. Das Katecholamin der ersten Wahl ist Noradrenalin aufgrund seines günstigen Wirkungsprofils. Als Katecholamin zweiter Wahl ist vor allem bei Verdacht auf abdominelle Blutung Vasopressin anzusehen. Bei fehlender Besserung auf die Flüssigkeits- und Noradrenalintherapie kann bei myokardialer Dysfunktion zusätzlich die Gabe von Adrenalin und Dobutamin indiziert sein. (34)

Analgesie

Das Durchführen einer adäquaten Analgesie ist im Rahmen der notfallmedizinischen Versorgung als ein wesentlicher Pfeiler der Traumaversorgung anzusehen. Empfohlen wird eine intravasale Verabreichung von Analgetika. Alternative Applikationsformen stellen bei Schwerverletzten die intraossäre oder auch intranasale Applikation dar. Bei ansprechbaren Personen sollte nach dem Wunsch einer Schmerzmittelgabe gefragt werden. Falls diese erwünscht ist, sollte eine Numeric Rating Skala ≤ 4 als Mindestzielwert für die Therapie angewendet werden. Medikamente, welche in der präklinischen Analgesie Verwendung finden, sind Fentanyl, Ketamin und Morphin. Alle Substanzen weisen eine annähernd vergleichbare Effektivität auf. Fentanyl und Ketamin besitzen einen rascheren Wirkungseintritt im Vergleich zu Morphin. Bei Ketamin findet nicht nur das Razemat Anwendung. Es wird ebenfalls häufig dessen S-Enantiomer verwendet. Ein Vorteil von Ketamin im Vergleich zu den oben genannten Opioiden ist, dass Ketamin bei der Bergung oder etwaigen Interventionen wie Repositionen, neben der analgetischen Komponente, die Betroffenen auch vor äußeren Reizen abschirmt. Auch bei hämodynamisch instabilen Patient*innen ist Ketamin ein praktikables Medikament. (39)

9 Diskussion

Der Schock im Allgemeinen stellt einen regelmäßig anzutreffenden Notfall in der präklinischen Versorgung dar. In vielen Fällen sind bereits in der Akutversorgung präklinische Interventionen notwendig.

Definiert ist der Schock unabhängig von der Schockform durch ein gravierendes Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Organismus. Klinisch zeigt sich der Schock als ein Kreislaufversagen, welches in einer akuten Minderperfusion des Organsystems resultiert. Es entwickelt sich ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch auf zellulärer Ebene. Hypoxie des Gewebes sowie metabolische Störungen sind die Folge. (1)

Die Einteilung der Schockformen sollte einheitlich erfolgen und hat sich im Laufe der Zeit verändert. Initial lag der Fokus bei der Beschreibung des Schocks lediglich auf dem traumatisch-hämorrhagischen Schock. In der aktuell gültigen Definition erfolgt eine Einteilung in vier Hauptgruppen.

- Kardiogener Schock
- Hypovolämischer Schock
- Obstruktiver Schock
- Distributiver Schock (2)

Die häufigste Schockform stellt mit 66% der distributive Schock dar. 62% der 66% entfallen auf die Sepsis, welche folglich die häufigste Schockform darstellt. Auf jeweils 16% belaufen sich der hypovolämische als auch der kardiogene Schock. Ein Bruchteil von 2% der Fälle entfällt auf den obstruktiven Schock.(13)

Besonders die Sepsis stellt ein Gesellschaft unabhängiges Gesundheitsproblem dar. Schätzungen gehen von in etwa 49 Millionen Sepsisfällen und in etwa 11 Millionen Sepsis assoziierten Todesfälle weltweit aus. (23)

Die Diagnostik eines Schocks gestaltet sich in der Präklinik häufig schwierig. Die strukturierte Untersuchung und das Erkennen allgemeiner Schocksymptome sind von hoher Relevanz. Im Laufe der Zeit wurden einige Diagnostikhilfen für die schnelle Diagnostik des Schocks entwickelt. Viele zeigten sich jedoch als zu unspezifisch und fanden daher keine Anwendung. Es existieren unzählige Scores für die Diagnostik der einzelnen Schockformen. Zur undifferenzierten Diagnostik besteht die Möglichkeit der Anwendung des Mottling Scores und des modifizierten Schockindex. Diese Scores sind jedoch lediglich als Hilfestellung bei der Diagnose eines Schocks anzusehen. Wichtig sind weiterhin der klinische Gesamteindruck und die apparative Diagnostik, wie Elektrokardiografie, Ultraschall und Blutgasanalyse.

Für die Therapie des Schocks ist das Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der einzelnen Schockformen unerlässlich. Für jede Schockform bestehen spezifische Therapien, welche den Notfallmediziner*innen bekannt sein sollten.

Das im Rahmen des Schocks häufig eintretende Kreislaufversagen äußert sich häufig durch Hypotonie und inadäquate Organperfusion. Hier ist bei allen Schockformen das Etablieren einer kreislaufunterstützenden Therapie von hoher Relevanz. Die bei manifestem Kreislaufversagen in der Notfallmedizin häufig angewandten Medikamente sind Vasopressoren und Inotropika. Als Vasopressoren wären Adrenalin, Noradrenalin und als Inotropikum Dobutamin zu nennen. Dieser Grundstock an Medikamenten sollte auf Notarztmitteln verfügbar sein, um die initiale Stabilisierung zu gewährleisten. Des Weiteren muss das Personal in der Anwendung dieser Substanzen geschult sein. Auch Kenntnis über etwaige Kontraindikationen und Nebenwirkungen sollten bekannt sein.

Die spezifischen Therapien der einzelnen Schockformen gehören ebenfalls zum Repertoire von Notfallmediziner*innen. Einige der Therapien befinden sich im stetigen Wandel, da für neue Interventionen und Medikationen laufend Studien durchgeführt werden. Die Datenlage in der Notfallmedizin ist weiterhin als sehr begrenzt anzusehen, weshalb für die optimale Versorgung der Patient*innen weitere Studien dringend notwendig sind.

Die Versorgung von präklinischen Schockpatient*innen stellt ein breites Spektrum an Möglichkeiten dar. Häufig ist diese jedoch aufgrund der in der Notfallmedizin zur Verfügung stehenden Mittel limitiert. Basismaßnahmen sind ein wichtiger Teil der

initialen Versorgung. Im Verlauf wird jedoch häufig eine umfangreiche Therapie notwendig. Die Therapie in der Präklinik ist stets als eine überbrückende Therapie für die weitere innerklinische Versorgung anzusehen. Da nur wenige Leitlinien für die explizite Anwendung in der Notfallmedizin existieren, sind die meisten Leitlinien lediglich als Leitfäden für die Grundzüge der Therapie anzusehen. Da sich durch neue Studien die Therapien stetig ändern, sollte auf die Aktualität der jeweiligen Therapiekonzepte geachtet und diese gegebenenfalls adaptiert werden.

10 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2023. Berlin: De Gruyter; 2023.
2. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(45):757-68.
3. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 9th ed. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2019.
4. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Physiologie. 3th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
5. Silverthorn DU. Physiologie. 4th ed. München: Pearson Studium 2021; 2009.
6. Blum HE, Müller-Wieland D. Klinische Pathophysiologie. 10th ed. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
7. Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P, Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2019.
8. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 4th ed. Berlin: Springer; 2018.
9. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann FB. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 13th ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2022.
10. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 3th ed. Berlin: Springer; 2020.
11. Brunton L, Knollmann B. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023.
12. Herdegen T. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 4th ed. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2020.
13. Wunderl M, Tharmaratnam G, Schebler K, Jacko T, Gässler H, Hossfeld B. Die vier Schockformen – Teil 1: hypovolämisch-hämorrhagischer Schock. Der Notarzt. 2019;35(04):224-35.
14. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. Intensive Care Med. 2011;37(5):801-7.
15. Singh A, Ali S, Agarwal A, Srivastava RN. Correlation of shock index and modified shock index with the outcome of adult trauma patients: a prospective study of 9860 patients. N Am J Med Sci. 2014;6(9):450-2.

16. Fandler M, Gotthardt P. Schock: Differenzialdiagnostik und Therapie in der Präklinik. *Notfallmedizin up2date*. 2020;15(01):13-5.
17. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. *Allergo J Int*. 2021;30(1):1-25.
18. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1082-123.
19. Lott C, Truhlar A, Alfonzo A, Barelli A, Gonzalez-Salvado V, Hinkelbein J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
20. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-77.
21. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49(11):e1063-e143.
22. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115(Suppl 2):37-109.
23. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K. Sepsis incidence in Germany and worldwide : Current knowledge and limitations of research using health claims data. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2022;117(4):264-8.
24. Obermaier M, Weigand MA, Popp E, Uhle F. Sepsis in out-of-hospital emergency medicine. *Notfall + Rettungsmedizin*. 2022;25(8):541-51.
25. Dodt C. Sepsis in der Notaufnahme. *Notaufnahme up2date*. 2019;1(01):83-95.
26. Bauer W, Galtung N, von Wunsch-Rolshoven Teruel I, Dickescheid J, Reinhart K, Somasundaram R. Screening auf Sepsis in der Notfallmedizin – qSOFA ist uns nicht genug. *Notfall + Rettungsmedizin*. 2023.
27. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011991.
28. Berg DD, Bohula EA, Morrow DA. Epidemiology and causes of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(4):401-8.

29. Tharmaratnam G, Wunderl M, Schebler K, Jacko T, Hossfeld B, Gässler H. Die vier Schockformen – Teil 2: kardiogener Schock. *Der Notarzt*. 2020;36(01):46-53.
30. Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, Hochman JS, Thiele H, Rao SV. Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction: A Review. *JAMA*. 2021;326(18):1840-50.
31. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023.
32. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115-51.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
34. Lier H, Bernhard M, Hossfeld B. Hypovolemic and hemorrhagic shock. *Anaesthesist*. 2018;67(3):225-44.
35. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98.
36. Oramary D, Al-Sadi O, Blum S, Schaser KD, Kleber C. Präklinische Versorgung des Polytraumas. *Op-Journal*. 2019;36(01):5-16.
37. Keane M. Triad of death: the importance of temperature monitoring in trauma patients. *Emerg Nurse*. 2016;24(5):19-23.
38. Wray JP, Bridwell RE, Schauer SG, Shackelford SA, Bebarta VS, Wright FL, et al. The diamond of death: Hypocalcemia in trauma and resuscitation. *Am J Emerg Med*. 2021;41:104-9.
39. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V.: S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung [Internet]. Version 4.0. 2022 [zitiert 16. September 2023]. Verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/187-023.html>
40. Ramesh GH, Uma JC, Farhath S. Fluid resuscitation in trauma: what are the best strategies and fluids? *Int J Emerg Med*. 2019;12(1):38.
41. Crombie N, Doughty HA, Bishop JRB, Desai A, Dixon EF, Hancox JM, et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock

receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(4):e250-e61.

42. Investigators PA-T, the ACTG, Gruen RL, Mitra B, Bernard SA, McArthur CJ, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med.* 2023;389(2):127-36.