

ARTERIELLE HYPERTONIE [I10.90]

Internet-Infos: www.hochdruckliga.de

Def: Nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2013. Eine Hypertonie liegt vor, wenn die systolischen Blutdruckwerte 140 mmHg und/oder die diastolischen Blutdruckwerte 90 mmHg übersteigen, da oberhalb dieser Werte eine therapieinduzierte Blutdruckreduktion für den Patienten von Vorteil ist.

Kategorie	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120 und	< 80
Normal	120 - 129 und/oder	80 - 84
Hoch-normal	130 - 139 und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 - 159 und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 - 179 und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180 und/oder	> 110
Isolierte syst. Hypertonie	≥ 140 und	< 90

Die Höhe des systolischen Blutdrucks ist der beste Prädiktor für Schlaganfall und KHK, der Pulsdruck (= $RR_{\text{syst.}} - RR_{\text{diast.}}$) ist der beste Prädiktor für Herzinsuffizienz und Gesamtsterblichkeit. Ein hoher Pulsdruck ist bei älteren Hochdruckpatienten mit erhöhtem Risiko für Demenzentwicklung assoziiert.

Ep.: In Europa liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie > 30 %, am häufigsten ist sie in Nordjapan. In den Industrienationen steigen der systolische Blutdruck und die Prävalenz des Hypertonus mit dem Lebensalter, während der diastolische Blutdruck ab dem 60. Lebensjahr absinkt. Die Häufigkeit des arteriellen Hypertonus ist auch abhängig vom Körpergewicht, sozioökonomischen Status und Geschlecht (häufiger bei Männern, aber zunehmend bei Frauen nach der Menopause). Auch Vitamin D-Mangel ist gehäuft mit Hypertonie assoziiert. Viele Hypertoniker wissen nichts von ihrer Erkrankung (Vorsorgeuntersuchung mit RR-Messung!). Von den bekannten Hypertonikern sind ca. 50 % unzureichend oder nicht therapiert!

PPh: Eine Hypertonie ist die Folge eines erhöhten Herzzeitvolumens („Volumenhochdruck“), eines erhöhten peripheren Widerstandes („Widerstandshochdruck“) oder beider Faktoren. In Ableitung vom Ohm-Gesetz gilt: $\text{Blutdruck} = \text{Herzzeitvolumen} \times \text{Gefäßwiderstand}$

Erhöhung des Herzzeitvolumens und Erhöhung des peripheren Widerstandes, welche sowohl über eine funktionelle Vasokonstriktion mit gesteigerter Sympathikusaktivität als auch über strukturelle Gefäßwandveränderungen (Gefäßremodeling) vermittelt wird, begünstigen sich wechselseitig. In akzelerierten Phasen (hypertensive Krisen) kann es zu fibrinoiden Arteriolenekrosen kommen, die zu Verschluss und Ischämie des nachgeschalteten Gefäßgebietes führt.

Ät.: 1. **Primäre Hypertonie** (ca. 90 % aller Hypertoniker):

Die primäre, essenzielle oder idiopathische Hypertonie ist definiert als hoher Blutdruck, bei dem sekundäre Ursachen nicht vorhanden sind (Ausschlussdiagnose!). Ein primärer Hypertonus wird in der Regel erst jenseits des 30. Lebensjahres apparent und stellt eine multifaktorielle, polygene Erkrankung dar. Ernährungsfaktoren (Übergewicht, Insulinresistenz, erhöhter Alkoholkonsum, vermehrte Kochsalzaufnahme), Stressfaktoren, Rauchen, zunehmendes Alter, Immobilität, niedriger sozioökonomischer Status sowie erniedrigte Kalium- und Kalziumaufnahme sind begünstigende Faktoren.

2. **Sekundäre Hypertonieformen** (ca. 10 % aller Hypertoniepatienten):

- Schlafapnoe-Syndrom
- Renale Hypertonie:
 - Renoparenchymatöse Erkrankungen (z.B. Glomerulonephritis, diabetische Glomerulosklerose, autosomal dominante polyzystische Nephropathie etc.)
 - Renovaskuläre Hypertonie (Nierenarterienstenose)
- Endokrine Hypertonie:
 - Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom); sekundärer Hyperaldosteronismus
 - Phäochromozytom
 - M. Cushing und Cushing-Syndrom
 - AGS, Akromegalie
 - Hyperthyreose
- Andere sekundäre Hypertonieformen:
 - Aortenisthmusstenose, Aortensklerose
 - Neurogen (z.B. bei Enzephalitis)
 - Psychogen (z.B. bei Schmerzen)
 - SLE, Vaskulitiden

- Iatrogen (Ovulationshemmer, Steroide, Erythropoetin, NSAR, Ciclosporin, Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib u.a.)
- Lakritz
- Toxisch/Drogen
- Monogenetische Hypertonieformen sind sehr selten: Liddle-Syndrom, Syndrom des apparenten Mineralokortikoidexzesses (AME), Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus, Gordon-Syndrom, Mutationen im CYP11B1- und CYP17A1-Gen, Glukokortikoidresistenz; Bilginturan-Syndrom (autosomal-dominante Hypertonie mit Bradydaktylie bei wenigen türkischen Patienten) u.a.

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES): [O13]

Vo.: Ca. 15. % aller Schwangerschaften

Risikofaktoren: Mütterliches Alter > 40 J., Mehrlingsschwangerschaft u.a.

Hypertonie während der Schwangerschaft ist assoziiert mit erhöhtem Risiko für Frühgeburten, untergewichtige und zu kleine Neugeborene. Auch ist das Risiko für perinatale Sterblichkeit von Mutter und Kind erhöht. Kinder von Müttern mit Gestationshypertonie zeigen im späteren Leben ein erhöhtes Risiko für Hypertonie und die Mütter eine erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

▪ Gestationshypertonie ohne Proteinurie:

Vo.: Bis 10 % aller Schwangeren

Nach der abgeschlossenen 20. SSW auftretende Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg ohne Proteinurie bei vorheriger Normotension. 12 Wochen nach der Geburt sind die RR-Werte wieder normal. Die Gestationshypertonie kann in ca. 25 % in eine Präeklampsie übergehen.

▪ Gestationshypertonie mit Proteinurie > 300 mg/24 h = Präeklampsie

Vo.: Bis 5 % aller Schwangerschaften nach der 20. SSW

▪ Eklampsie (bis 0,1 % aller Schwangeren): Im Rahmen der Präeklampsie auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können.

▪ HELLP-Syndrom:

Vo.: Bis 0,5 %

Trias aus Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und Thrombozytopenie als schwere Komplikation bei Präeklampsie.

▪ Chronische Hypertonie, die bereits vor der Schwangerschaft besteht:

Vo.: Bis 5 % aller Schwangeren

Präkonzeptionell diagnostizierte Hypertonie, die postpartal persistiert und ein erhöhtes Risiko von ca. 25 % zeigt für eine

▪ Pfropfpräeklampsie: Chronische Hypertonie, bei der sich nach der 20. SSW eine Proteinurie entwickelt.

Sonderformen der Blutdruckerhöhung:

1. Isolierter Praxishochdruck („Weißkittelhochdruck“):

Praxisblutdruckwerte andauernd $\geq 140/90$ mmHg, aber normale Werte im ambulanten Blutdruckmonitoring (ABDM) oder bei häuslichen Messungen.

2. Isolierter ambulanter Hypertonus (maskierter Hypertonus):

Praxisblutdruckwerte normal ($< 140/90$ mmHg), aber erhöhte Blutdruckwerte bei den häuslichen Messungen oder bei ABDM. Der Begriff ist reserviert für Patienten ohne antihypertensive Behandlung. Bei Patienten mit behandeltem Hochdruck wird die Anwesenheit eines residualen maskierten Hypertonus „maskierter unkontrollierter Hypertonus“ = MUCH genannt.

Häufiger im jüngeren Alter bei männlichem Geschlecht, Rauchern, erhöhtem Alkoholkonsum, Stress, Diabetes mellitus und familiärer Hypertoniebelastung. Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse ist etwa 2 x höher als bei Normotension.

Beurteilung des kardiovaskulären (CV) Gesamtrisikos (RF = Risikofaktor)

Das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen kann mit Hilfe von Kalkulatoren berechnet werden (siehe Kap. KHK und Kap. Lipidstoffwechselstörungen). Der PROCAM-Risikokalkulator bezieht sich auf tödliche + nichttödliche Ereignisse (Herzinfarkte, Schlaganfälle); der ESC-Risikokalkulator bezieht sich nur auf tödliche Ereignisse.

Patienten mit hohem CV-Risiko haben ein 10-Jahresrisiko von > 5 % (ESC-Score) bzw. 20 % (PROCAM-Score). Im Internet finden sich die Kalkulatoren und auch Risikotabellen.

Folgende Risikofaktoren bedeuten in jedem Fall ein hohes kardiovaskuläres Risiko: Diabetes mellitus, klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen (siehe unten), chronische Niereninsuffizienz (ab St. 3).

Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose bestimmen:

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung	Endorganschaden	Diabetes mellitus	Klinisch manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung
<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Lebensalter: Männer > 55 Jahre Frauen > 65 Jahre • Rauchen • Dyslipidämie: Gesamtcholesterin ↑ LDL-Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ↓ (siehe dort) • Abnorme Nüchtern glukose • Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskulären Erkrankungen - im Alter von < 55 Jahre (m) < 65 Jahre (w) • Bauchfettleibigkeit (Bauchumfang m ≥ 102 cm, w ≥ 88 cm) • BMI ≥ 30 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre Hypertrophie (Echo) • Sonografische Karotisveränderungen (Carotis-IMT ≥ 0,9 mm*) oder atherosklerotische Plaques) • Serum-Kreatinin ↑ bzw. Kreatinin-Clearance ↓ • GFR ↓ (MDRD-Formel) • Mikroalbuminurie (30-300 mg/24h) • Pulsdruck ** bei Älteren ≥ 60 mmHg • Pulswellengeschwindigkeit > 10 m/s • Knöchel-Arm-Index < 0,9 	<p>Eigenständiger Risikofaktor: Erhöht das Risiko allein um über 100 %!</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrovaskuläre Erkrankungen: - Ischämischer Schlaganfall - Zerebrale Blutung - Transiente ischämische Attacke • Herzerkrankungen: - KHK, Myokardinfarkt, ACS - Herzinsuffizienz - Hypertrophe Kardiomyopathie • Chronische Niereninsuffizienz mit eGFR < 30 ml/Min. Proteinurie (> 300 mg/24h) • PAVK • Fortgeschrittene Retinopathie: Hämorrhagie oder Exsudate, Papillenödem

*) IMT = intima media thickness = Intima-Media-Dicke; **) Pulsdruck = RR_{sys.} - RR_{diast.}

KL.: Beschwerden können längere Zeit fehlen, typisch ist der frühmorgendlich auftretende Kopfschmerz (bes. im Bereich des Hinterkopfes), der sich durch Höherstellen des Bettkopfes oft bessert. Bei nächtlicher Hypertonie Schlafstörungen.
Schwindel, Ohrensausen, Nervosität, Präkordialschmerz, Herzklopfen, vasomotorische Labilität, Nasenbluten, Belastungsdyspnoe. Häufig wird eine arterielle Hypertonie erst durch Komplikationen klinisch auffällig.

Ko.:

- ▶ Hypertensive Krise und hypertensiver Notfall (siehe weiter unten)
- ▶ Gefäßsystem: Eine frühzeitige Arteriosklerose entwickeln die Mehrzahl aller Hypertoniker.
 - Hypertoniebedingte Gefäßveränderungen am Augenhintergrund:
4 Stadien der hypertensiven Retinopathie (Fundus hypertonicus) nach Keith & Wagner
St. I: Funktionelle Gefäßveränderungen: Arteriolen Vasokonstriktion
St. II: Zusätzlich strukturell veränderte Gefäße: Kupferdrahtarterien mit Kaliberunregelmäßigkeiten, Salus-Gunn-Kreuzungszeichen (an den arteriovenösen Kreuzungen)
St. III: Zusätzlich Schäden der Netzhaut: Streifenhämorrhagien, weiche Exsudate ("cotton-wool"-Herde), makuläre Sternfigur (kalkspritzerartige Herde um die Makula herum)
St. IV: Zusätzlich bilaterales Papillenödem
 - Sonografischer Nachweis einer Verdickung der Wand der A. carotis (Intima-/Mediadicke ≥ 0,9 mm) oder Nachweis arteriosklerotischer Plaques
- ▶ Herz: Linksherzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit sind Todesursache bei 2/3 aller Hypertoniker. Unter hypertensiver Herzkrankheit versteht man alle krankhaften Hypertoniefolgen am Herzen:
 - Druckhypertrophie des linken Ventrikels: Anfangs konzentrische Hypertrophie, jenseits des kritischen Herzgewichtes von 500 g Übergang in exzentrische Hypertrophie mit Vermehrung der Herzmuskelfasern (Hyperplasie)
Hypertensive Kardiomyopathie (I11.90]: Diastolische Dysfunktion (Frühsymptom) und später auch systolische Funktionsstörung des Hypertonieherzens und Ausbildung einer Insuffizienz des linken Ventrikels.
Anm.: Wenn bei dekompensierter Linksherzinsuffizienz der Blutdruck fällt, spricht man von "geköpfter" Hypertonie.
Echokardiografie: Goldstandard zum Nachweis einer Linksherzhypertrophie: Septumdicke enddiastolisch > 11 mm (Messpunkt in Höhe der geöffneten Mitralklappe).
MRT hat die höchste Sensitivität und Spezifität
Röntgen: Bei leichter Linkshypertrophie keine Röntgenveränderungen im p.a.-Bild, später Verlängerung des Herzens nach links unten und Aortenelongation. Bei dekompensierter Insuffizienz des linken Ventrikels Verbreiterung des Herzens nach links.

Ekg: Rel. niedrige Sensitivität bei der Erfassung einer Linksherzhypertrophie (Sokolow-Lyon-Index: $Sv_1 + Rv_5$ oder $V_6 > 3,5$ mV), später Erregungsrückbildungsstörungen links präkordial

- Koronare Herzkrankheit (Makroangiopathie) mit ihren 5 Manifestationsformen: Angina pectoris, Herzinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Herztod
- Koronare Mikroangiopathie
- Endotheldysfunktion mit verminderter Bildung von vasodilatierendem NO (Stickstoffmonoxid) und vermehrter Bildung von vasokonstriktorisch wirkendem Angiotensin II und Endothelin

► Gehirn: Todesursache bei ca. 15 % der Hypertoniker

- Zerebrale Ischämie und Hirninfarkt meist auf dem Boden einer Arteriosklerose extra- und intrakranieller Gefäße.
- Hypertonische Massenblutung: Häufigkeitsrelation ischämischer Infarkt zu Massenblutung 85 : 15
- Akute Hochdruckenzephalopathie [I67.4]: Siehe oben

► Hypertensive Nephropathie [I12.90]- 3 Stadien:

- Mikroalbuminurie (30 - 300 mg/d oder 20 - 200 mg/l)
- Benigne hypertensive Nephrosklerose mit Albuminurie > 300 mg/d
- Arterio-arteriolosklerotische Schrumpfnieren mit Niereninsuffizienz

Über den Mechanismus einer verminderten Nierendurchblutung mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-(RAA-)Systems kann jede Hypertonie (sowohl die essenzielle wie auch die sekundäre renale Hypertonie) zu einer renalen Fixierung des Bluthochdrucks führen (sodass beispielsweise auch nach Beseitigung einer Nierenarterienstenose der Blutdruck erhöht bleibt).

► Bauchaortenaneurysma: 10 % der männlichen Hypertoniker > 65 J. (siehe dort)

► Aortendissektion: Ca. 80 % der Patienten sind Hypertoniker (siehe dort)

► Maligne Hypertonie:

- Diastolischer Blutdruck > 120 - 130 mmHg
- Aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks bei Langzeitmessung
- Vaskuläre Schäden, insbes. Augenhintergrundveränderungen St. III - IV
- Entwicklung einer Niereninsuffizienz

Maligne Hypertonien können sich auf dem Boden jeder Hochdruckform entwickeln.

Bei maligner Hypertonie kommt es zu einer sekundären malignen Nephrosklerose.

Hi.: Im Bereich der Vasa afferentia kommt es zu fibrinoiden Arteriolonekrosen. An den Interlobulärarterien findet sich eine proliferative Endarteriitis mit zwiebelschalenartiger Anordnung verdickter Intimazellen um das Gefäßlumen ("onion-skin"-Läsion) und Gefäßverschlüssen mit ischämischer Verödung der Glomeruli.

Therapieziel: Diastolischer Blutdruck 100 bis 110 mmHg innerhalb 24 h

Unbehandelt versterben 50 % der Betroffenen innerhalb eines Jahres!

Diagnostik der arteriellen Hypertonie:

1. Bestimmung des Schweregrades der Hypertonie
2. Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie
3. Erkennen von:
 - Weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren
 - Klinischen Organschäden
 - Folge- und Begleiterkrankungen

Blutdruckmessung:

- Messung des Blutdrucks durch den Arzt („Gelegenheitsmessung“ oder „Praxismessung“)
- Selbstmessung unter häuslichen Bedingungen durch den Patienten
- Ambulante 24-Std. -Blutdruckmessung
- Blutdruckmessung unter definierter Belastung

Messmethoden:

1. Direkte (blutige) Methode mit Statham-Druckwandler: Intensivstation, Op., Herzkatheter
2. Indirekte, sphygmomanometrische Methode nach Riva-Rocci (RR)

Blutdruckmessgeräte:

- Mechanische Geräte mit Auskultation der Korotkoff-Geräusche
- Oszillometrisch messende Vollautomaten (werten meist Pulswellenform des arteriellen Blutflusses aus)
- Automatische Handgelenkmessgeräte

Blutdruckmessungen am Handgelenk sind ungenauer als Oberarm-Messgeräte. Blutdruckmessgeräte für den Finger sind ungeeignet.

Die mit dem Prüfsiegel der Deutschen Hochdruckliga e.V. ausgezeichneten Geräte finden sich unter: www.hochdruckliga.de/messgeraete-mit-pruefsiegel.html

Regeln zur Blutdruckmessung:

- Blutdruckmessung im Liegen oder Sitzen (möglichst 3 - 5 Min. vorher Ruhe): Den zur Messung benutzten Arm in Herzhöhe lagern bei leichter Beugung im Ellbogen (bei durchgestrecktem Arm sind die Messwerte um ca. 10 % höher).
- Blutdruckmanschette anlegen, Unterrand 2,5 cm über der Ellenbeuge
- Mikrofon an der Innenseite des Oberarms über der Schlagader platzieren
- Manschette bis 30 mmHg über den systolischen Blutdruck aufpumpen
- Manschettendruck langsam um 2 mmHg pro Sekunde ablassen
- Der systolische Druck wird beim ersten hörbaren Korotkoff-Geräusch abgelesen, der diastolische Druck beim Verschwinden des Geräusches. Bei sofort hörbaren Geräuschen wird die Luft ganz abgelassen und nach 1 - 2 Minuten neu aufgepumpt auf höhere Druckwerte (nicht sofort nachpumpen!).
- Mindestens einmal an beiden Armen messen; Messung mindestens 1 x wiederholen
- Bei erhöhten Blutdruckwerten stets auch den Femoralispuls kontrollieren und bei abgeschwächten Pulsen den Blutdruck am Oberschenkel messen, wo die Werte höher sein müssen als am Arm (30 - 40 mmHg Unterschied). Hypotonie an den Beinen bei Hypertonie an den Armen findet sich bei Aortenisthmusstenose.
- Zur Erfassung einer orthostatischen Hypotonie, z.B. im Rahmen einer autonomen Neuropathie oder unter medikamentöser Therapie, erfolgt eine Messung des Blutdrucks nach dem Aufstehen aus liegender Position (sofort und nach zwei Minuten).
- Wenn man mit der üblichen Blutdruckmanschette misst, stimmt der Messwert nur bei normalen Oberarmumfängen (ca. 24 - 32 cm). Bei wesentlich dickeren Oberarmen ist der Wert ca. 10 mmHg zu hoch und bei sehr dünnen Oberarmen ist der Wert zu niedrig, sofern man keine angepasste Manschette benutzt: Oberarmumfang 24 - 32 cm → Manschette 13 x 24 cm; Oberarmumfang 33 - 41 cm → Manschette 15 x 30 cm.
- Bei erhöhtem HZV bzw. Hyperzirkulation können die Korotkoff-Töne bis 0 mmHg hörbar sein (z.B. Schwangerschaft, Fieber, Anämie). In diesen Fällen liest man den diastolischen Wert ab beim Leiserwerden der Korotkoff-Geräusche.

Beachte: Bei Hypertonie Gefahr der Fehlmessung durch soq. auskultatorische Lücke: Verschwinden der Korotkoff-Töne unterhalb des systolischen Blutdruckwertes: Ursache von fälschlich zu niedrig gemessenen RR-Werten! Daher Blutdruckmanschette immer hoch genug aufblasen und Kontrolle des Auskultationsbefundes durch gleichzeitige Radialis palpation!

Falsch erhöhte Werte misst man bei der Mönckeberg-Mediasklerose = M. Mönckeberg:

Ablagerung von Hydroxylapatit-Kristallen in der Media von Arterien vom muskulären Typ; Folge: Verminderte Kompressibilität der Arterien, besonders der Beine → Knöchel-Arm-Index bei der Diagnostik einer PAVK nicht verwertbar.

1. Primär - 2. Sekundär bei Diabetes mellitus

Di.: Röntgen: Skelettartige feingranulierte Gefäßverschattung, spangenartige Verkalkungen im CT, echogene Stufen in der Duplexsonografie

Blutdruckdifferenzen zwischen beiden Armen > 20/15 mmHg (syst./diast.) liegen außerhalb des Referenzbereiches und müssen abgeklärt werden. Patienten haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Vorkommen:

1. Aortenbogensyndrom durch Arteriosklerose, selten Vasculitis (Takayasu-Arteriitis, siehe dort)
2. Stenose/Verschluss der A. subclavia (z.B. durch Halsrippe oder Schlüsselbeinexostose)
3. Aortenisthmusstenose mit Abgang der A. subclavia sinistra distal der Stenose
4. Aortendissektion
5. In der Mehrzahl d.F. findet sich jedoch keine Ursache.

Di.: Voraussetzung für die Diagnose und Beurteilung des Schweregrades der Hypertonie sind mindestens 3 Blutdruckmessungen an zwei verschiedenen Tagen. In den meisten Fällen muss auch die Selbstmessung durch den Patienten und in speziellen Fällen die ambulante Blutdrucklangzeitmessung (ABDM) für die Diagnostik verwendet werden.

Praxismessung ≥ 140 / 90 mmHg	Selbstmessung ≥ 135/85 mmHg	24 h-Messung (Mittelwert) Tagesprofil ≥ 135/85 mmHg
----------------------------------	--------------------------------	--

Vorteile bei häuslicher Blutdruckselbstmessung:

- Aufdeckung einer Praxishypertonie (bei normalen Werten zu Hause)
- Bessere Reproduzierbarkeit der Messwerte
- Bessere Therapieüberwachung und Therapietreue
- Erfassung von Therapieeffekten bei der Einstellung und der Langzeittherapie

Eine Blutdruckselbstmessung durch den Patienten sollte vermieden werden, wenn sie zu Angstgefühlen führt oder zu „Bedarfs“behandlung des Patienten führt, abweichend von ärztlichen Empfehlungen.

Vorteile bei 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM = ambulante Blutdruckmessung):

- Aufdeckung einer Praxishypertonie („Weißkittel“-Effekt)
- Aufdeckung eines gestörten Tag-/Nachtrhythmus
- Screening auf sekundäre Hypertonie (Verdacht auf sekundäre Hypertonie bei Non-Dippern)
- Bessere Einschätzung des kardiovaskulären Risikos
- Optimierung der Therapieüberwachung (Vermeidung von Über- und Untertherapie)
- Aufdeckung einer Schwangerschafts-induzierten Hypertonie bei erhöhten Praxismessungen.

Normalwerte bei ABDM:

- Tagesmittelwert: $\leq 135/85$ mmHg
- Nachtmittelwert: $\leq 120/70$ mmHg
- 24-Stundenmittel: $\leq 130/80$ mmHg
- Normale Nachtabsenkung („Normal Dipper“)
Nächtliche Blutdrucksenkung $> 10\%$ und $< 20\%$ des Tagesmittelwertes der ABDM
- Verminderte nächtliche Blutdruckabsenkung („Non-Dipper“):
Nächtliche Blutdruckabsenkung $> 0\%$ und $< 10\%$ des Tagesmittelwertes der ABDM
- Inversion des Tag/Nacht-Rhythmus („Inverted Dipper“ oder „Reversed Dipper“):
Nächtliche Blutdruckabsenkung $< 0\%$ des Tagesmittelwertes bzw. nächtlicher Blutdruckanstieg mit einer Inversion des Tag/Nacht-Rhythmus.

Die wichtigsten Ursachen für fehlende Nachtabsenkung des Blutdruckes sind:

- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Sekundäre Hypertonie
- Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Diabetes mellitus (Nephropathie)
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
- Schlaflose Patienten können auch eine fehlende Nachtabsenkung zeigen.

Merke: Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität korreliert am besten mit den nächtlichen Blutdruckwerten und mit dem mittleren Blutdruck im ambulanten Blutdruckmonitoring. Für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos ist die Praxis-Messung am wenigsten geeignet.

Basisprogramm zur Hypertoniediagnostik:

1. Anamnese:

- Dauer und Maxima bekannt erhöhter Blutdruckwerte, bisherige Diagnostik
- Hypertoniebeschwerden/-komplikationen: Kopfschmerzen, Ohrensausen, Herzklopfen, Belastungsdyspnoe u.a.
- Medikamentenanamnese: Antihypertonika (NW ?), blutdrucksteigernde Medikamente (z.B. NSAR, Kortikosteroide, Ovulationshemmer, Erythropoetin)
- Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Kaffeekonsum, Drogen
- Frühere Erkrankungen, Begleiterkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom
- Familienanamnese: Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenerkrankungen

2. Untersuchung und Diagnostik:

- Blutdruck an beiden Armen (!), Pulsstatus (an Armen + Beinen \rightarrow Aortenisthmusstenose ?), abdominale Auskultation (evtl. paraumbilikales Geräusch bei Nierenarterienstenose), evtl. Fundoskopie
- Blutdruck-Selbstmessung protokollieren lassen
- ABDM (24 h-Messung)
- Lab: Harnstatus mit Test auf Mikroalbuminurie, Kreatinin i.S., Serumelektrolyte (Kalium ?)
Screening auf weitere Risikofaktoren für eine vorzeitige Arteriosklerose (Blutzucker, Cholesterin, HDL-/LDL-Cholesterin, Triglyzeride u.a., siehe Kap. KHK)

3. Diagnostik auf sekundäre Hypertonie:

- Ind: Junge Patienten, schwere Hypertonie, die mit einer 3er-Kombination nicht zu normalisieren ist, Non-Dipper/reversed Dipper, Endorganschäden u.a.
- Bei Verdacht auf Nierenerkrankung Nierendiagnostik
- Bei Verdacht auf Phäochromozytom: Katecholaminmetabolite (Metanephrine) im Plasma/Urin
- Bei Verdacht auf Cushing-Syndrom Dexamethason-Kurztest (siehe dort)
- Bei Hypokaliämie (die nicht therapiebedingt ist) Ausschluss eines Conn-Syndroms (siehe dort)
- Bei Verdacht auf Nierenarterienstenose: Farbduplexsonografie
- Bei Verdacht auf Schlafapnoe-Syndrom Polysomnografie

4. Diagnostik subklinischer Organschäden: z.B.

- Herz \rightarrow Ekg, Echo (linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion ?)
- Extrakranielle Arterien \rightarrow Doppler/Sono (Arteriosklerose? Stenosen?)
- Bauchaorta, Beinarterien \rightarrow Pulse, Sono, Knöchel-Arm-Index
- Nieren \rightarrow Ausscheidung von Albumin im Urin, Kreatinin(-Clearance)

5. Kardiovaskuläres 10-Jahresrisiko ermitteln (Siehe Kap. KHK)

Th.: Bei der Indikationsstellung zur Hochdruckbehandlung spielen 3 Aspekte eine Rolle:

- Blutdruckhöhe (systolisch, diastolisch, Blutdruckamplitude, nächtliches Blutdruckverhalten)
- Individuelles KHK-Risiko, z.B. nach PROCAM- oder ESC-Score ermittelt (siehe dort)
- Hypertensive Organschäden

Wichtigstes Ziel ist die Verminderung des kardiovaskulären Risikos. Entscheidend ist die dauerhafte Blutdrucknormalisierung, unabhängig davon, wie sie erreicht wird!

Zielblutdruckwerte (ESH, ESC 2013)	
Alter < 80 J.: < 140/90 mmHg	Alter > 80 J.: < 150/90 mmHg
Zielblutdruck bei chronischen Nierenerkrankungen (KDIGO 2012)	
- ohne Albuminurie ≤ 140/90 mmHg	
- mit Albuminurie ≤ 130/80 mmHg ^{*)}	

*) Diese tiefere Blutdruckgrenze findet sich in anderen Leitlinien nicht.

SPRINT-Studie: Durch Absenkung des Zielblutdruckwertes auf ≤ 120 mmHg systolisch lassen sich kardiovaskuläre Ereignisse, Todesfälle und Herzinsuffizienz am stärksten reduzieren. Allerdings zum Preis von mehr NW. Ob die SPRINT-Studie die Leitlinie ändert, bleibt abzuwarten.

A. Kausale Therapie einer sekundären Hypertonie (z.B. Beseitigung einer Aortenisthmus- oder Nierenarterienstenose, Behandlung einer endokrinen Hypertonie).

B. Symptomatische Therapie

► **Allgemeinmaßnahmen = Basistherapie jeder Hypertonie!**

- Gewichtsnormalisierung: BMI ca. 25 kg/m², Bauchumfang < 102 cm (m) und < 88 cm (w)
- Salzarme Diät (5 - 6 g NaCl/d): Keine kochsalzreichen Speisen, Speisen nicht zusätzlich salzen. Keine Salzstreuer benutzen. Bis zu 50 % aller Hypertoniker sind salzempfindlich und profitieren mit Blutdrucksenkung von einer salzarmen Diät. Salzarme Diät vermindert auch die Hypokaliämiegefahr durch Diuretika. Verwendung von Diätsalz auf der Basis von KCl: Kalium wirkt blutdrucksenkend.
- Mediterrane Kost (viel Obst, Gemüse, Salat; wenig tierisches Fett, fischreiche Ernährung, Nüsse, Verwendung von Olivenöl) vermindert das Herzinfarktisiko um 50 % und senkt den Blutdruck!
- Weglassen hypertoniebegünstigender Medikamente (NSAR, Kortikosteroide, Ovulationshemmer, Erythropoetin u.a.) - sofern möglich
- Regulierung der Lebensweise: Rauchen einstellen, Kaffeekonsum sparsam, Alkoholkonsum reduzieren (≤ 30 g Alkohol/d für Männer und ≤ 20 g/d für Frauen), Antistress-Training und Entspannungsübungen
- Dynamisches Ausdauertraining, z.B. Walken, Laufen, Schwimmen (3 - 4 x/Woche über 30 - 45 Min.) vermindert das Herzinfarktisiko um 50 % und senkt den Blutdruck um 13/8 mmHg.
- Warme Bäder, milde Saunaanwendung (ohne anschließende Kaltwasser- oder Eis Anwendung, die den Blutdruck erhöht).
- Beseitigung bzw. Behandlung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus).

Merke: Allein durch Ausschöpfung der genannten Allgemeinmaßnahmen lassen sich 25 % der leichten Hypertonien (Schweregrad 1) normalisieren!

► **Medikamentöse Therapie:**

Folgende Therapiestrategien können primär eingesetzt werden in Abhängigkeit von der Situation des Patienten:

- Stufentherapie: Beginn mit Monotherapie und Zugabe eines weiteren Antihypertensivums bei unzureichender Effektivität
- Primäre Kombinationstherapie in niedriger Dosierung: z.B. Diuretikum + ein weiteres Antihypertonikum der 1. Wahl: Für eine primäre Kombinationstherapie sprechen ein erheblich über den Zielwerten liegender Blutdruck (> 20/10 mmHg) sowie Begleiterkrankungen, die ohnehin eine Kombinationstherapie erforderlich machen (z.B. KHK, Herzinsuffizienz).

Eine fixe Kombination von 2 Antihypertonika erhöht die Therapietreue. Die Mehrzahl der Hypertoniker benötigen zum Erreichen der Zielblutdruckwerte eine Kombinationstherapie aus 2 oder mehr Antihypertensiva.

Merke: Die 5 Medikamente der 1. Wahl sind Thiazide, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), langwirksame Kalziumantagonisten und Betablocker. Für die Medikamente der 1. Wahl ist ein prognostischer Vorteil (Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von Hypertonikern) bewiesen.

Hinsichtlich der Betablocker gibt es Leitlinien (z.B. England), die diese Mittel nicht mehr als Antihypertonika der ersten Wahl empfehlen, da Studien (LIFE, ASCOT) eine geringere Senkung zerebrovaskulärer Folgeerkrankungen zeigten. Diese Daten beziehen sich aber nur auf Atenolol. Bei Postinfarktpatienten oder Herzinsuffizienz sind Betablocker aus prognostischer Sicht unverzichtbar.

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker können das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie und nicht-diabetischer Nierenerkrankungen verzögern. Eine Kombination von beiden wird aber nicht empfohlen. Eine Kombination von Betablockern und Diuretika kann zu einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage führen.

Auswahl des Antihypertonikums nach Begleiterkrankungen:

Begleiterkrankung (Beispiele)	Günstige (+) /ungünstige (-) Antihypertonika	Erklärung
Herzinsuffizienz	(+) ACE-Hemmer, ARB (+) Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol (+) Diuretika (-) Verapamil	Vor- und Nachlastsenkung, Prognoseverbesserung Vorlastsenkung Negativ inotrope Wirkung
Bradykardie	(-) Betablocker (-) Verapamil (-) Clonidin	Negativ chronotrope Wirkung
Koronare Herzkrankheit	(+) Kardioselektive Betablocker	Antianginöse Wirkung Prognoseverbesserung
Zustand nach Herzinfarkt	(+) Betablocker (+) ACE-Hemmer, ARB	Prognoseverbesserung
Arterielle Verschlusskrankheit	(-) Betablocker	Verschlechterung der AVK (KI!)
Lipidstoffwechsel	(-) Betablocker (-) Thiazide	} Trigylzeride + VLDL ↑
Metabol. Syndrom Diabetes mellitus	(+) ACE-Hemmer, ARB (-) Betablocker, Diuretika	Nephroprotektiv; stoffwechselneutral Erhöhtes Diabetesrisiko
Gicht	(-) Diuretika	Harnsäureanstieg
Asthma bronchiale	(-) Betablocker	Bronchospastische Nebenwirkung
Niereninsuffizienz	(-) Kaliumsparende Diuretika (+) Schleifendiuretika	Gefahr der Hyperkaliämie (KI!)

Die medikamentöse Therapie ist i.d.R. eine Dauertherapie über Jahre, meist über das gesamte weitere Leben des Patienten. Gute Kooperation zwischen Arzt und Patient sind Voraussetzung zum Erfolg. Man sollte die Patienten vor Beginn der Behandlung informieren, dass im Anfang Nebenwirkungen (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Antriebsarmut u.a.) - präparateunabhängig - auftreten können, diese aber nach Blutdrucknormalisierung i.d.R. wieder verschwinden. Zur Verlaufskontrolle eignen sich Blutdruckselbstkontrollen sowie ABDM.

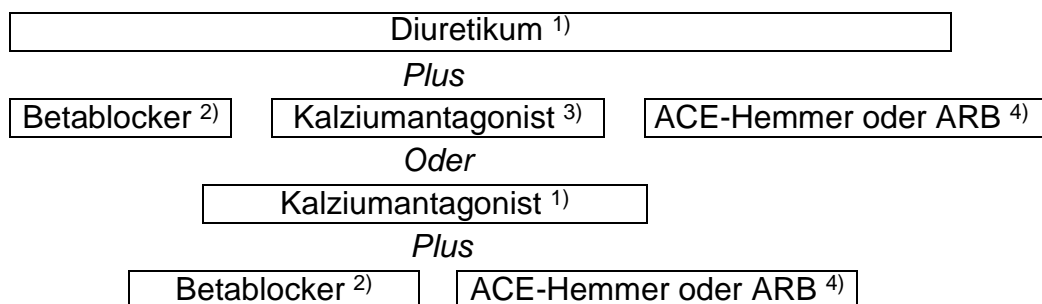
Der Blutdruck soll nicht zu rasch/zu stark gesenkt werden (→ Sturzgefahr durch Orthostase), Antihypertonika nicht abrupt absetzen (Rebound-Gefahr mit Blutdruckanstieg).

Merke: Ziel ist es, den Blutdruck zu normalisieren mit dem nebenwirkungsärmsten Mittel.

Die Auswahl richtet sich nach individueller Verträglichkeit, Begleiterkrankungen und evtl. Interaktionen mit anderen Medikamenten, die der Patient einnimmt. Aufgrund des zirkadianen Blutdruckverhaltens mit Höchstwerten am Morgen und Tiefstwerten im Schlaf sollten Antihypertensiva morgens nach dem Wachwerden genommen werden; evtl. weitere Dosen in Abhängigkeit vom RR-Tages- und Nachtprofil.

ABDM-Messungen lassen erkennen, ob eine abendliche Dosis eines Antihypertensivums erforderlich ist oder nicht (z.B. bei normalen Druckwerten in der Nacht). Nächtliche Hypotonien müssen vermieden werden, insbesondere bei älteren Patienten! (Gefahr der zerebralen Ischämie und des orthostatischen Kollapses beim Aufstehen mit evtl. Frakturfolgen!)

▪ Empfohlene Zweifach-Kombinationen:



¹⁾ Als Diuretikum wird meist HCT (12,5 - 25 mg/d) eingesetzt, wobei eine Kombination mit Amilorid möglich ist (unter Kontrolle des Serum-Kaliums).

²⁾ Betablocker nicht kombinieren mit Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ wie Diltiazem und Verapamil

3) Nur lang wirkende Kalziumantagonisten

4) ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker = Angiotensin II-Antagonisten = AT1-Blocker = Sartane
Eine Kombination von ACE-Hemmern und ARB wird wegen ungünstiger Ergebnisse in der ONTARGET-Studie nicht empfohlen.

Die Kombination Betablocker + Diuretikum zeigt ein erhöhtes Diabetesrisiko.

■ **Dreifach-Kombinationen:**

Kommt es nach Austestung verschiedener Zweierkombinationen nicht zu einer Blutdrucknormalisierung, fügt man ein geeignetes 3. Antihypertonikum hinzu. Die beste Kombination scheint hierbei Diuretikum + Kalziumantagonist + ACE-Hemmer (oder ARB) zu sein.

■ **Therapieresistenz (resistente Hypertonie):**

Def.: Eine arterielle Hypertonie gilt als therapieresistent (therapierefraktär), wenn sie sich durch eine tatsächlich durchgeführte 3fach-Therapie nicht leitliniengerecht einstellen lässt.

Hypertoniker mit echter Therapieresistenz haben ein um 50 % erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Vo.: Prävalenz bis ca. 20 % aller Hypertoniker

Diagnosefehler:

- Unerkannte sekundäre Hypertonie (Diagnostik einleiten)
- Unerkannte Weißkittelhypertonie oder maskierter Hypertonus
- Messfehler (falsche Manschettenbreite, Gerät defekt oder nicht geeignet)
- Unerkannte Veränderung des Hypertonus (engmaschige Kontrolle, Reevaluation)
- Selten maligne Hypertonie (siehe oben)

Therapiefehler:

- Mangelnde Compliance (lange Verschreibungsintervalle, NW, zu viele Tabletten)
- Missachtung von Allgemeinmaßnahmen (siehe oben)
- Medikamenteninteraktionen: Einnahme von Medikamenten, die eine Hypertonie begünstigen (Östrogene, Glukokortikosteroide, NSAR u.a.)
- Substanzmissbrauch (Drogen, andere Medikamente)

Maßnahmen bei echter Resistenz (nach Ausschluss therapierbarer Ursachen):

Überprüfung der bisherigen Antihypertensivakombination und Modifikation des Therapieschemas; Vierfach-Kombination und Einsatz von Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon); Spironolacton hat sich dabei gut bewährt.

Bei Bedarf wird als 4. Mittel ein Antihypertonikum der Reserve eingesetzt.

Therapie in Erprobung:

- Renale Sympathikusdenervierung (RSD): Verödung sympathischer Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien mittels intravasaler Radiofrequenzablation. Ein Wirksamkeitsnachweis konnte in der Simplicity-HTN-3-Studie nicht sicher belegt werden.
- Barorezeptorstimulation des Karotissinusknötens ist eine experimentelle Therapie zur Blutdrucksenkung mit rel. hoher Komplikationsrate.

Antihypertonika der 1. Wahl (mit gesichertem prognostischen Nutzen):

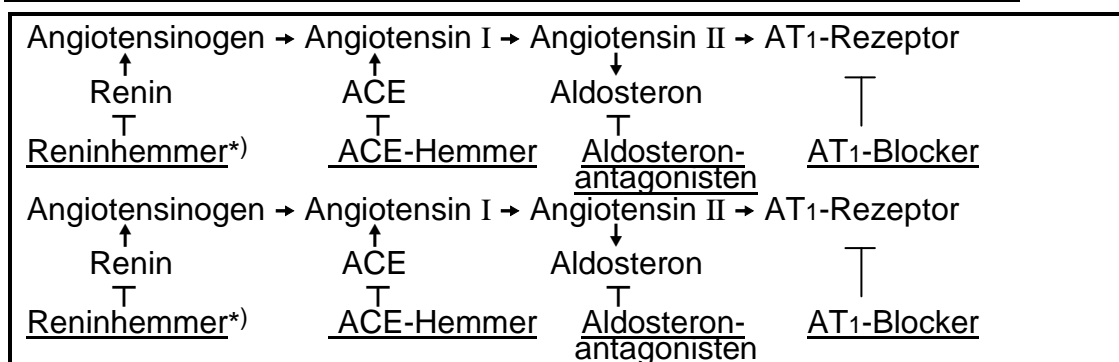
- **Diuretika** werden als Antihypertonika niedrig dosiert (z.B. Chlortalidon oder HCT 12,5 - 25 mg/d). Durch Dosissteigerung wird keine weitere Blutdrucksenkung erzielt. Diuretika werden oft als Kombinationspartner mit anderen Antihypertonika eingesetzt. Diuretika wirken ungünstig bei Diabetes mellitus. (Einzelheiten: Siehe Kap. Herzinsuffizienz)

Beachte: Vorsicht bei der Kombination von HCT und Schleifendiuretikum. Hierbei kommt es durch eine sequenzielle Nephronblockade zu einer starken Natriuresis!

- **Betablocker:** Die ESC-Leitlinien zählen Betablocker weiterhin zu den 5 Antihypertonika der ersten Wahl (die englischen und US-Leitlinien tun das nicht mehr). Bei Postinfarktpatienten oder Herzinsuffizienz sind Betablocker aus prognostischer Sicht unverzichtbar.

Bevorzugt für die antihypertensive Therapie werden Beta1-selektive Betablocker ohne sympathomimetische Eigenwirkung (Einzelheiten: Siehe Kap. Antiarrhythmika).

- **Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):**



*) Mittel der Reserve

Eine Kombination von ACE-Hemmern und ARB sollte unterbleiben (ungünstige Studienergebnisse)

■ **ACE-Hemmer (Prilate):**

Wi.: Blockierung des Angiotensin-Converting-Enzyme, das Angiotensin I in das vasokonstringierende Angiotensin II umwandelt → Folgen:

- Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes durch verminderte Angiotensin-II-Produktion
- Verminderung der durch Angiotensin II induzierten Stimulation des sympathikoadrenergen Systems bzw. der Katecholaminfreisetzung
- Drosselung der Aldosteron- und ADH-Sekretion und damit Verminderung der Natrium- und Wasserretention mit nachfolgender Volumenabnahme
- Hemmung des Abbaus des Vasodilatators Bradykinin (→ synergistische Wirkung)
- Hemmung der aldosteroninduzierten Myokardfibrose, Hemmung des Gefäßremodellings (über Bradykinin)
- Prognoseverbesserung bei Patienten mit Herzinsuffizienz
- Senkung der kardiovaskulären Mortalität bei kardiovaskulären Risikopatienten
- Verzögerung des Fortschreitens einer diabetischen Nephropathie

Die kardioprotektive Wirkung wird durch gewebständige Wirkungen der ACE-Hemmer u.a. im Herz und in den Blutgefäßen erklärt (Gewebe-Renin-Angiotensin-System). Die Mehrzahl der ACE-Hemmer sind Prodrugs, die erst in der Leber zu biologisch aktiven "Prilaten" hydrolysiert werden. Captopril und Lisinopril sind aktive Wirksubstanzen. ACE-Hemmer verursachen keine negativen Veränderungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels.

WW: Hyperkaliämie bei Kombination von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, Ciclosporin oder Cotrimoxazol. Evtl. Wirkungsverminderung der ACE-Hemmer durch NSAR. Bei gleichzeitiger Lithiumtherapie kann der Serumlithiumspiegel steigen. Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol ist das Leukopenierisiko erhöht. Bei Diabetikern und gleichzeitiger Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetika wurden Hypoglykämien beobachtet (→ evtl. Dosis reduzieren).

NW: Reizhusten ist rel. häufig (5 -10 %), wird durch Bradykinin vermittelt und verursacht Therapieabbrüche; Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Störungen; Hyperkaliämie (nicht mit kaliumretinierenden Diuretika kombinieren). Andere NW sind selten: Störungen des Geschmacksinns, Proteinurie, Nieren-/Leberfunktionsstörungen, Cholestase, Exantheme, Leukopenien, Agranulozytose, Angioödem (Th.: Icatibant - siehe dort), Vaskulitis, allergische Lungenveränderungen, Myalgien, erhöhtes Hypoglykämierisiko bei Diabetikern u.a.

Bei Patienten mit stimuliertem Renin-Angiotensin-System (z.B. Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose, Diuretikabehandlung) kann es zu Beginn der Therapie zu bedrohlichem Blutdruckabfall kommen → daher mit kleinster Dosis beginnen! Bei Niereninsuffizienz müssen die Dosen reduziert werden.

Urin-, Kreatinin- und Blutbildkontrollen sind angezeigt.

Ind: Arterielle Hypertonie, Zustand nach Herzinfarkt, Herzinsuffizienz

KI: Schwangerschaft (Risiko der ACE-Hemmer-Fetopathie), Stillzeit, beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere, Transplantatniere, gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika, Hyperkaliämie, gleichzeitige immunsuppressive Therapie, Unverträglichkeitsreaktionen (Husten, Angioödem), Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min), Aorten- und Mitralstenose, obstruktive hypertrophische Kardiomyopathie, Hyposensibilisierungsbehandlung u.a.

Freiname	Handelsnamen z.B.	Wirkungsdauer bei einmaliger Gabe (h)	mittlere Tagesdosis (mg)
Captopril	Generika	bis 12	12,5 - 50
Cilazapril	Dynorm®	bis 18	2,5 - 5
Enalapril	Generika	bis 18	5 - 20
Benazepril	Generika	bis 24	5 - 20
Fosinopril	Generika	bis 24	5 - 20
Lisinopril	Generika	bis 24	5 - 20
Moexipril	Fempress®	bis 24	3,75 - 15,0
Perindopril	Generika	bis 24	4 - 8
Quinapril	Generika	bis 24	5 - 20
Spirapril	Quadropril®	bis 24	3 - 6
Trandolapril	Udrik®, Tarka®	bis 24	1 - 2
Ramipril	Generika	bis 48	2,5 - 5

■ **Angiotensin II-Antagonisten = Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) = AT₁-(Rezeptor-)Antagonisten = AT₁-Rezeptorblocker = AT₁-Blocker = Sartane:**

Wi: AT₁-Rezeptorblocker hemmen die Wirkung von Angiotensin II am AT₁-Rezeptor → Blutdrucksenkung und Hemmung des Gefäßremodellings. Studien, die eine Verbesserung der klinischen Endpunkte belegen, liegen vor (z.B. ONTARGET-Studie für Telmisartan)

NW: Selten Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinale NW, Diarrhö (Olmesartan-Enteropathie); Hyperkaliämie (WW siehe ACE-Hemmer), Kreatininerhöhung, Leberfunktionsstörungen. Husten und

Angioödem werden im Gegensatz zu ACE-Hemmern nur sehr selten beobachtet (wegen fehlender Wirkung auf den Bradykininabbau); Einzelfälle von Stomatitis, Geschmacksverlust, Parästhesien u.a.

KI: Schwangerschaft (Risiko der Sartan-Fetopathie), Stillzeit, beidseitige Nierenarterienstenose, primärer Hyperaldosteronismus, Aorten- und Mitralklappenstenose, Hyperkaliämie, Leberinsuffizienz, Cholestase u.a.

- Ind:** 1. Arterielle Hypertonie
 2. Herzinsuffizienz (Losartan, Valsartan, Candesartan) bei Unverträglichkeit oder KI von ACE-Hemmern
 3. Nach Herzinfarkt bei Unverträglichkeit/KI von ACE-Hemmern

Freiname	Handelsname z.B.	Mittlere Tagesdosis (mg)
Azilsartan	Edarbi®	40 - 80
Candesartan	Generika	4 - 32
Eprosartan	Generika	600
Irbesartan	Generika	75 - 300
Losartan	Generika	50 - 100
Olmesartan	Votum®; Olmetec®	10 - 40
Telmisartan	Micardis®, Kinzalmono®	40 - 80
Valsartan	Generika	80 - 320

Bei der Therapie der Herzinsuffizienz oder nach Herzinfarkt wird mit der kleinsten Dosis begonnen und in Abhängigkeit von der Verträglichkeit langsam höher dosiert; das gilt auch für ACE-Hemmer und Betablocker.

■ **Kalziumantagonisten (KA):**

Wi.: Die im Handel befindlichen L-Kanal-Antagonisten blockieren die L-(long lasting)Kalziumkanäle an den Gefäßen → arterielle Vasodilatation (Nachlastsenkung)

1. KA vom Non-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem, Gallopamil)
 Sie wirken an Gefäßen und Herz! Am Herzen wirken sie negativ ino-, chrono-, dromo- und bathotrop. Sie zählen zu den Klasse IV-Antiarrhythmika (siehe dort) und dürfen nicht mit Betablockern kombiniert werden (Gefahr von AV-Block u./o. Bradykardie)
2. KA vom Dihydropyridin-(DHP-) = Nifedipin-Typ:
 Dihydropyridine sind gefäßselektiv; die Senkung des peripheren Widerstands kann zu einer Reflextachykardie führen und pektanginöse Beschwerden provozieren! Sie dürfen mit Betablockern kombiniert werden, wodurch die Reflextachykardie vermieden werden kann.

Freiname	Handelsname, z. B.	Mittlere Tagesdosis (mg)
Amlodipin	Generika	1 x 5
Felodipin	Generika	1 x 5
Isradipin	Vascal®	1 x 5
Lercanidipin	Generika	1 x 10
Manidipin	Manyper®	1 x 10
Nifedipin	Generika	2 x 20
Nilvadipin	Nivadil®, Escor®	1 x 8
Nisoldipin	Baymycard®	1 x 10
Nitrendipin	Generika	1 x 20

Beachte: Kurzwirksame KA zeigen in einigen Studien ungünstige prognostische Wirkung und sind daher zur Therapie der KHK und Hypertonie nicht indiziert; bei instabiler Angina pectoris und akutem Herzinfarkt sind sie sogar kontraindiziert. Indikationen für kurzwirksame KA sind supraventrikuläre Tachykardie (Verapamil) und Prinzmetalangina (Koronarspasmus). - Für die antihypertensive Therapie sollten nur lang wirksame Kalziumantagonisten eingesetzt werden.

NW: Flush, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, allergische Reaktionen, Parästhesien, Knöchelödeme, selten Blutbildveränderungen u.a.

KI: Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), instabile Angina pectoris und akuter Herzinfarkt, Schwangerschaft, Stillzeit u.a.

Zusätzliche KI für KA vom Non-Dihydropyridin-Typ: Kranker Sinusknoten, AV-Block > I°, Bradykardie; gleichzeitige Therapie mit Betablockern, Vorhofflimmern bei WPW-Syndrom u.a.

WW: Erhöhung des Digoxin-Plasmaspiegels → evtl. Dosisreduktion von Digoxin und Konzentrationsbestimmung im Plasma.

Eine Kombination von Betablockern und Verapamil/Diltiazem ist rel. kontraindiziert wegen Summation der negativ chronotropen und dromotropen Wirkung (Gefahr des AV-Blockes, insbesondere bei vorgeschädigtem Reizleitungssystem und der Bradykardie).

■ Antihypertonika der Reserve (ohne gesicherten prognostischen Nutzen):

1. Alpha₁-(Rezeptoren)Blocker: Doxazosin, Bunazosin, Prazosin, Terazosin, Urapidil
Nachdem Doxazosin in der ALLHAT-Studie hinsichtlich der Entwicklung einer Herzinsuffizienz ungünstiger abgeschnitten hat als das Diuretikum Chlortalidon, sollten Alpha₁-Blocker nicht zur Monotherapie der Hypertonie verwendet werden.
2. Zentral wirkende Sympathikolytika (Antisymphotonika):
 - Alpha₂-(Rezeptor-)Agonisten: Clonidin
Wi.: Stimulation der Alpha₂-Adrenorezeptoren (und evtl. Imidazol-Rezeptoren des Hirnstamms)
→ Zentral postsynaptisch: Sympathikussenkung; peripher präsynaptisch: Verminderte Noradrenalin-Freisetzung über gesteigertes, negatives Feedback. RR ↓, HF ↓, HZV ↓
NW: Sedierung, Mundtrockenheit, Orthostasereaktion, Obstipation, Bradykardie, Schlafstörungen, evtl. Alpträume, Potenzstörungen, depressive Verstimmung.
Merke: Plötzliches Absetzen kann Blutdruckkrisen auslösen! Zu hohe Dosierungen können über periphere Alpha₁-Rezeptoren den Blutdruck steigern!
Ind: Clonidin bei hypertensiver Krise/Notfall
KI: Sick-Sinus-Syndrom, Bradykardie, AV-Block > I°, Depressionen, Leber- oder Niereninsuffizienz, Schwangerschaft u.a.
Dos: 0,15 - 0,9 mg/d
 - Moxonidin: Soll eine erhöhte Affinität zu Imidazolinrezeptoren der Medulla oblongata besitzen. Da es keinen Einfluss auf das RAAS hat, kann bei stationärer Hypertonieabklärung eine passagere Moxonidin-Einstellung sinnvoll sein.
 - Methyldopa
Wi.: α-Methyldopa wird metabolisiert zu α-Methylnoradrenalin; dieser "falsche Neurotransmitter" stimuliert im ZNS zentrale α₂-Rezeptoren und dadurch die Empfindlichkeit des Barorezeptorenreflexes → reflektorische Sympathikolyse.
NW: Allergien, Coombs-positive autoimmunhämolytische Anämie, medikamentös induzierter Lupus, Sedierung, Mundtrockenheit, Natrium- und Wasserretention, Orthostasereaktion, Leberschäden, Potenzstörungen, Gynäkomastie, psychische Störungen u.a.
Unter Einnahme von Methyldopa kommt es zu falsch positiven Werten der Katecholamine im Urin!
Ind: Nur noch Schwangerschaftshypertonie
KI: Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Depressionen
Dos: 2 - 3 x täglich 250 mg oral; Methyldopa nicht abrupt absetzen (Gefahr der Blutdruckkrise); Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Kontrolle von Blutbild, Coombs-Test, evtl. Anti-Histon -Ak
3. Arteriöläre Vasodilatoren:
Wi.: Arteriöläre Vasodilatation durch direkte Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur.
Ind: Therapierefraktäre Hypertonien, Dihydralazin auch bei Schwangerschaftshypertonie
 - Dihydralazin (Nepresol®)
NW: Reflektorische Tachykardie mit evtl. Auslösung einer Angina pectoris → mit Betablockern kombinieren; Orthostase, Kopfschmerzen, gastrointestinale NW; die Häufigkeit eines medikamentös induzierten Lupus ist dosisabhängig (keine Tagesdosen > 100 mg!). Langsamazetylierer sind besonders gefährdet. Gesteigerte Na⁺ und H₂O Retention: Kombination mit Diuretikum.
KI: z.B. koronare Herzkrankheit
 - Minoxidil (Lonolox®): Stärkster peripherer Vasodilatator
NW: Reflektorische Tachykardie, Natrium- und Wasserretention → daher immer Kombination mit Diuretikum und Betablocker, häufig Hypertrichose (störende NW bei Frauen) u.a.
KI: z.B. koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, rel. kontraindiziert bei Frauen wegen Hypertrichose
4. Reninhemmer (Renininhibitoren): Aliskiren (Rasilez®)
Wi.: Durch Hemmung des Enzyms Renin wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I gehemmt. Die Spiegel von Angiotensin II und Aldosteron sinken. Wirkdauer bis 24 h. Prognostischer Nutzen nicht bewiesen.
NW: Oft Diarrhö, gel. Hautausschlag, selten Angioödem, periphere Ödeme, Kaliumanstieg u.a.
KI: Gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB zeigte ungünstige Resultate (ALTITUDE-Studie bei Typ 2-Diabetikern)
Dos: Mittlere Tagesdosis 150 - 300 mg

Regeln für die antihypertensive Therapie älterer Patienten:

- Auch bei Patienten > 80 J. ist eine Hypertonietherapie indiziert und führt zu einer Reduktion der Gesamtmortalität sowie der Komplikationen durch Herzinsuffizienz und Schlaganfall.
- Vorsichtige langsame Blutdrucksenkung. Zielwert 140 - 150/90 mmHg

- Verzicht auf Normalisierung des Blutdrucks, wenn anhaltende Störungen des Allgemeinbefindens oder Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie, insbesondere Orthostase mit Sturzrisiko, auftreten.
- Wahl des Antihypertensivums unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen.
- Behandlungsbeginn mit niedrigen Dosen und einfachem Therapieschema (Compliance!)
- Auch eine isolierte systolische Hypertonie sollte medikamentös behandelt werden (bevorzugt mit Diuretika und Kalziumantagonisten).
- Regelmäßige Blutdruckkontrollen, auch im Stehen. Ein orthostatischer Blutdruckabfall mit Symptomen ist zu vermeiden (Gefahr von orthostatischem Kollaps, Sturz und Fraktur).
- Regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Frage nach subjektiven Nebenwirkungen und Kontrolle wichtiger Laborparameter (z.B. Kalium, Kreatinin, Blutzucker u.a.)
- Nutzung von Blutdruck-Selbstmessungen (mit Protokollen) und ABDM

Therapie der Schwangerschaftshypertonie:

- Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Internisten/Nephrologen
- Bei leichter Gestationshypertonie ambulante Therapie, Schonung, Alkohol- und Nikotinkarenz
- Bei Präeklampsie stationäre Therapie
- Tägliche Selbstmessung des Blutdrucks morgens + abends (oft auch nächtliche Hypertonie!) + Kontrollen von Körpergewicht, Urinbefund, Nierenfunktion, Leberenzymen, Thrombozyten
- Die Indikation für eine medikamentöse Therapie asymptomatischer Schwangerer wird bei RR-Werten $\geq 160/105$ mmHg gesehen.
- Zielblutdruck: $< 150/100$ mmHg
- Geeignete orale Antihypertensiva in der Schwangerschaft:
 - Mittel der 1. Wahl: Methyldopa
 - Mittel der 2. Wahl: Beta₁-selektive Betablocker (Metoprolol), Kalziumantagonisten (retardiertes Nifedipin).
Anm.: HCT zeigte in Studien keine Nachteile, ist also nicht kontraindiziert (wie früher gesagt wurde).
 - ACE-Hemmer und AT₁-Blocker sind kontraindiziert!
 - In der Stillzeit sind Dihydralazin und Methyldopa am geeignetsten.
- Notfalltherapie der Eklampsie mit generalisierten Krämpfen:
 - Magnesiumsulfat: 2 - 5 g langsam i.v. oder Diazepam: 5 - 10 mg langsam i.v.
 - Dihydralazin: 6,25 mg oder Urapidil 12,5 mg i.v.

Merke: Die einzige mögliche kausale Therapie der Präeklampsie ist die frühestmögliche Beendigung der Schwangerschaft; bei HELLP-Syndrom sofortige Schwangerschaftsabbruch! Die konservative stationäre Therapie bis zur Entbindung besteht in parenteraler antihypertensiver + antikonvulsiver Therapie (siehe oben).

Kochsalzrestriktion ist bei Schwangerschaftshypertonie nicht indiziert, da hierdurch (wie auch durch Diuretika) das Plasmavolumen abnimmt und die Uterusdurchblutung ungünstig beeinflusst wird. - Die prophylaktische Behandlung der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie mit ASS in niedriger Dosis + Ketanserin (ein Serotonin-2-Rezeptorblocker, in den Niederlanden im Handel) scheint das Risiko einer Präeklampsie und des perinatalen Fruchttodes zu vermindern.

Prg: Durch dauerhafte Absenkung des Blutdrucks auf Normalniveau lassen sich kardiovaskuläre Komplikationen vermindern: Linksherzinsuffizienz (- 50 %), Schlaganfälle (- 40 %), Herzinfarkte (- 25 %), Todesfälle an Herzinfarkt + Schlaganfall (- 20 %).

Hypertensive Krise und hypertensiver Notfall [I10.91]

Def: Hypertensive Krise: Kritischer Blutdruckanstieg ($> 180/120$ mmHg) ohne Symptome eines akuten Organschadens. - Memo: Unterschiedliche Grenzwerte in der Literatur!

Hypertensiver Notfall: Kritischer Blutdruckanstieg mit vitaler Gefährdung durch Organschäden: Hochdruckenzephalopathie, intrakranielle Blutungen, retinale Blutungen, Papillenödem, akute Linksherzinsuffizienz, Lungenödem, instabile Angina pectoris, Herzinfarkt, Aortendissektion. Blutdruckmessung an beiden Armen, engmaschige Kontrolle!

Th.: • Bei hypertensiver Krise reicht es, den Blutdruck nach 30 Min. Ruhe zu kontrollieren und innerhalb von 24 h durch orale Gabe von Antihypertensiva zu senken. Der Blutdruck darf nicht massiv und abrupt gesenkt werden, insbes. bei Patienten mit kardialen oder zerebrovaskulären Erkrankungen. Bei akutem Schlaganfall ist der Blutdruck in 50 % d.F. reaktiv erhöht und normalisiert sich bei 2/3 der Patienten innerhalb von 24 - 48 h. Eine Indikation zur vorsichtigen Blutdrucksenkung besteht nur bei wiederholten Blutdruckwerten $> 200/110$ mmHg oder bei hypertensivem Notfall mit vitaler Bedrohung durch hypertensive Enzephalopathie, Angina pectoris oder Lungenödem. Stets schonende RR-Senkung, nicht mehr als ca. 20 % gegenüber dem Ausgangswert!

- Bei einem hypertensiven Notfall muss die Therapie sofort beginnen, Einleitung durch den Notarzt und unverzügliche Klinikeinweisung mit Notarztbegleitung!
Senkung des Blutdrucks um maximal 30 % innerhalb der ersten Stunde!
Ausnahmen: Akute Linksherzinsuffizienz (dann innerhalb 15 Min. < 140/90 mmHg) oder Aortendissektion (< 120 mmHg systolisch anstreben); intrazerebrale Blutung (< 140 mmHg systolisch innerhalb 1 h). Bei ischämischem Insult Blutdruck nicht < 160 mmHg senken.
Oberstes Gebot: Primum nihil nocere! (Dem Patienten keinen Schaden zufügen!)
- 1. Ambulante Erstbehandlung (Therapiealternativen mit Wirkungseintritt nach ca. 10 Minuten):
 - Nitroglyzerin (Glyceroltrinitrat): z.B. Nitrolingual® als Spray
Mittel der 1. Wahl bei Angina pectoris, Linksherzinsuffizienz, Lungenödem
Dos: 2 - 3 Hübe je 0,4 mg
 - Kurz wirkende Kalziumantagonisten (z.B. Nifedipin oder Nitrendipin in schnell resorbierbarer Form) sind bei akutem Koronarsyndrom und Herzinfarkt kontraindiziert.
Dos: 5 mg oral (Kapsel zerbeißen oder hinunter schlucken)
 - Urapidil: Dos: 25 mg langsam i.v.
 - Clonidin: Dos: 0,075 mg langsam i.v. oder s.c.
 - Zusätzlich: - Bei Zeichen der Überwässerung Gabe von Furosemid (20 - 40 mg i.v.).
- Bei Linksherzinsuffizienz sitzende Lagerung des Patienten u.a.
 Eine Wiederholung der Medikation ist bei allen genannten Medikamenten möglich.
- 2. Stationäre Therapie auf Intensivstation:
 - Fortsetzung der ambulant begonnenen Therapie per infusionem (Nitroglyzerin, Urapidil, Clonidin oder Dihydralazin) unter engmaschiger Blutdruckkontrolle; dabei wird die Infusionsgeschwindigkeit auf hochnormale bis leicht erhöhte Blutdruckwerte titriert. Dos: z.B. Nitroglyzerin 1 - 5 mg/h und mehr.
 - Zusätzliche Gabe von 20 - 40 mg Furosemid i.v., sofern keine KI vorliegen (z.B. Dehydratation)
 - Bei hypertensiver Krise infolge terminaler Niereninsuffizienz: Höhere Furosemiddosen, Hämodialyse

RENOVASKULÄRE HYPERTONIE [I15.00]

- Def:** Eine renovaskuläre Hypertonie wird verursacht durch signifikante einseitige oder doppelseitige Nierenarterienstenose (NAST). Häodynamisch relevant ist ein Stenosegrad ab 65 - 70 %. Von ischämischer Nephropathie spricht man bei eingeschränkter Nierenfunktion infolge einer NAST.
- Vo.:** 1 % aller Hypertonien; bei Patienten mit Hypertonie > 65 J. beträgt die Prävalenz ca. 7 %.
- Ät.:** 1. Arteriosklerotische Nierenarterienstenose (ANAST) (75 %): m > w; höheres Alter
2. Fibromuskuläre Stenose (25 %): w > m; jüngeres Alter; in 60 % bilateral
3. Selten andere Ursachen: z.B. Aneurysma der A. renalis; Arteriitis (z.B. Panarteriitis nodosa, Takayasu-Arteriitis)
- Pg.:** Eine Nierenarterienstenose mit einer Lumeneinengung von 60 % und mehr führt zum Goldblatt-Effekt (= Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) mit renovaskulärer Hypertonie. Die ANAST entwickelt sich meist sekundär auf dem Boden einer primären Hypertonie und evtl. weiteren arteriosklerotischen Risikofaktoren.
- KL.:** Als klinische Kriterien, die auf eine Nierenarterienstenose hindeuten, gelten:
1. Schwer einzustellende Hypertonie trotz Einsatz von ≥ 3 verschiedener Antihypertensivaklassen; fehlende nächtliche Blutdrucksenkung
 2. Hypertonie bei gesicherter Atherosklerose (KHK, AVK oder zerebrovaskuläre Erkrankung)
 3. Hypertonie mit epigastrischem Strömungsgeräusch, paraumbilikal oder an den Flanken
 4. Plötzlich auftretendes Lungenödem im Rahmen einer hypertensiven Krise („flash pulmonary edema“) oder wiederholte Phasen von akuter Herzinsuffizienz
 5. Plötzlicher Beginn einer Hypertonie insbesondere vor dem 25. oder nach dem 50. Lebensjahr
 6. Verschlechterung der Nierenfunktion (Kreatininanstieg > 30 - 50 %) nach Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin II-Rezeptorblocker
 7. Hypertonie und Nierenschumpfung oder Größendifferenz der Nieren > 1,5 cm
- Di.:** 1. Screeningverfahren, die nur bei Vorhandensein der o.g. klinischen Kriterien zur Anwendung kommen sollten:
- Farbdopplersonografie (bestes Screeningverfahren, jedoch abhängig von der Erfahrung des Untersuchers). Stenosehinweise sind V_{max} A. renalis ≥ 2 m/s, intrarenaler Widerstandsindex (RI) < 0,5, Seitendifferenz des RI > 5 %.

- Spiral-CT (Strahlenbelastung und potenziell nephrotoxische Röntgenkontrastmittel: Relative KI bei GFR < 30 ml/min)
- MR-Angiografie (bei GFR < 30 ml/min ist die Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel kontraindiziert → Gefahr der nephrogenen systemischen Fibrose).

2. Diagnosesicherung:

Intraarterielle digitale Subtraktionsangiografie (i.a.-DSA) ist Goldstandard: Ermöglicht die Abschätzung einer hämodynamisch relevanten Stenose bei systolischem transstenotischen Druckgradienten > 10 - 15 %, evtl. ergänzend intravaskuläre Sonografie. Die DSA sollte nur bei gleichzeitiger Möglichkeit zur Ballonkatheterdilatation erfolgen und wenn der Patient mit evtl. PTA einverstanden ist!

- Th.:**
- Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der stenosierten Nierenarterie mit oder ohne Stent
Ind: 1. Fibromuskuläre Stenose: PTA ohne Stent
 2. Bei ANAST > 70 % ist die PTA-Stent-Therapie meist nicht indiziert. Indikation bei therapierefraktärer Hypertonie oder bei rasch progredienter Niereninsuffizienz oder nach hypertoniebedingtem Lungenödem. Bei einem intrarenalen Widerstandsindex = RI ≥ 0,8 profitieren die Patienten oft nicht mehr von einer Beseitigung der Stenose.
Ko.: Intimadissektion, Cholesterinembolien, Restenosierung (> 30 % d.F. bei arteriosklerotischer Stenose), Nierenfunktionsverschlechterung durch Kontrastmittelanwendung
 - Bei den übrigen Fällen mit hohem Alter, hoher Komorbidität, RI-Wert > 0,8 konservative Therapie mit mehreren Antihypertensiva unter Verwendung von ACE-Hemmern oder ARB
Ergebnisse nach Angioplastie bzw. Operation: Blutdrucknormalisierung in ca. 75 % d.F. bei fibromuskulärer Stenose, jedoch nur in ca. 20 % bei arteriosklerotischer Stenose (oft fixierte nephrogene Hypertonie). In der CORAL-Studie zeigte sich keine prognostische Verbesserung durch Stenttherapie. Die Prognose der ischämischen Nephropathie ist ungünstig: 5-Jahres-Mortalität ca. 50 %.

PHÄOCHROMOZYTOM [D35.0] (benigne); [C74.1] (maligne)

Vo.: Ca. 0,1 % aller Hypertonien; Inzidenz: < 1/100.000/Jahr. Medianes Alter bei den sporadischen Formen 40 - 50 J., bei den hereditären Formen < 40 J.

Def: Phäochromozytome sind katecholaminproduzierende neuroendokrine Tumoren des chromaffinen Gewebes des Nebennierenmarks oder der extraadrenalen Paraganglien. 2/3 der Phäochromozytome sezernieren Adrenalin + Noradrenalin. Extraadrenal gelegene Tumoren oberhalb des Zwerchfells bilden nur Noradrenalin, maligne Phäochromozytome bilden auch Dopamin. 90 % der adrenalen Tumore sind gutartig; 10 % sind maligne (bei extraadrenalen Tumoren ca. 30 %).
 90 % sind einseitig, 10 % sind doppelseitig.
 80 % der Phäochromozytome sind im Nebennierenmark lokalisiert, der Rest extraadrenal im Bereich des abdominellen oder thorakalen Grenzstranges (Paragangliom). Bei Kindern sind 1/3 der Tumoren extraadrenal.

Phäochromozytome sind in bis zu 25 % d.F. hereditär:

1. Multiple endokrine Neoplasie (MEN), Typ 2 (Mutation des RET-Protoonkogens)
2. von-Hippel-Lindau-Syndrom Typ 2 (Mutation im VHL-Gen)
3. Neurofibromatose Typ 1 (M. Recklinghausen; Mutation des Neurofibromatose Typ 1-Gens)
4. Familiäres Paragangliom (Mutation der Gene für die mitochondrialen Enzyme SDHB, SDHC, SDHD)
5. Weitere Genmutationen: SDHA, SDHAF2, TMEM127, MAX

KL.:

- Paroxysmale Hypertonie mit Blutdruckkrisen (50 % bei Erwachsenen)
- Persistierende Hypertonie (50 % bei Erwachsenen - bei Kindern jedoch 90 %)

Bes. während einer Blutdruckkrise, die manchmal durch Palpation des Abdomens ausgelöst werden kann, klagt der Patient oft (75 %) über Kopfschmerzen, Schwitzen, Herzklopfen, Tremor, innere Unruhe, evtl. Abdominal- oder Flankenschmerzen. Evtl. paradoxer Blutdruckanstieg nach Gabe von Betablockern.

Weitere Befunde:

- Blasse Haut!
- Hyperglykämie und Glukosurie (1/3 d.F.)
- Leukozytose
- Gewichtsverlust (Hypermetabolismus)

Beachte: Gewichtszunahme und Gesichtsröte sprechen gegen ein Phäochromozytom. Bei den nicht paroxysmalen Fällen mit Dauerhypertonie ist die Diagnose schwieriger.

- DD:**
- Blutdruckkrisen anderer Genese, insbes. bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz
 - Bei Hyperglykämie Diabetes mellitus
 - Hyperthyreose
 - Kokain- oder Amphetaminmissbrauch

Di.:

▶ Verdächtige Klinik: Hypertonie (-krisen) mit Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Gesichtsblässe, 24 h-Blutdruckmessung (fehlende Nachtabsenkung)

▶ Nachweis einer autonomen Katecholaminüberproduktion:

Eine biochemische Diagnostik sollte bei folgenden Patienten vorgenommen werden:

- Patienten mit neu aufgetretener therapieresistenter Hypertonie
- Patienten mit paradoxer Blutdruckreaktion während Anästhesie oder operativer Eingriffe
- Patienten mit einer hereditären Prädisposition bezüglich eines Phäochromozytoms
- Asymptomatische Patienten mit einem Inzidentalom der Nebennieren
- Patienten mit plötzlichen Panikattacken

Aufgrund der niedrigen Prävalenz des Phäochromozytoms wird ein biochemisches Screening bei asymptomatischen Patienten mit Hypertonie i.d.R. nicht durchgeführt.

Beachte: 2 Wochen vor Labordiagnostik interferierende Medikamente möglichst absetzen (z.B. Sympathomimetika, Alpha-Blocker, Antidepressiva, Clonidin). Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Sartane brauchen nicht unbedingt abgesetzt zu werden.

Leitlinie der Endocrine Society 2013:

1. Bestimmung der freien Plasma-Metanephrine unter strengen Abnahmebedingungen (Legen einer Venüle, mind. 30 Min. Ruhelagerung des Patienten vor Blutabnahme). Ein Phäochromozytom wird wahrscheinlich bei einzelnen Werten > 3fachem der Norm oder gleichzeitig erhöhtem Metanephrin und Normetanephrin.
2. Alternativ können auch die fraktionierten Metanephrine im angesäuerten 24 h-Urin bestimmt werden.
3. Bei Verdacht auf Phäochromozytom/Paragangliom zusätzliche Bestimmung von 3-Methoxytyramin, Dopamin und Homovanillinsäure im Plasma
4. Bestätigungstest:
Ind: Bei klinischem Verdacht auf Phäochromozytom und nur mäßig erhöhten Katecholaminmetaboliten
Clonidin-Hemmtest (Voraussetzung: systolische Blutdruckwerte > 120 mmHg): Nach Gabe von Clonidin sinkt durch zentrale Hemmung des sympathischen Nervensystems bei gesunden Probanden die Plasmakonzentration der Katecholaminmetaboliten, nicht dagegen bei autonomer Katecholaminsekretion infolge eines Phäochromozytoms.
5. Lokalisationsdiagnostik:
 - (Endo-)Sonografie
 - CT oder MRT des Abdomens (Sensitivität ca. 95 % und Spezifität ca. 75 %)
 - Szintigrafie oder SPECT (Single Photonen-Emissions-CT) mit ¹²³Jod-MIBG (Metajodbenzylguanidin) zum Ausschluss oder Nachweis extraadrenaler Phäochromozytome. Bei negativem MIBG-Befund kann bei fortbestehendem Tumorverdacht auch eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie durchgeführt werden.
 - Ein ¹⁸F-DOPA-PET kann zum Einsatz kommen, falls die genannten Verfahren negativ ausfallen, der Tumorverdacht aber weiter besteht, bes. bei ektopen Tumoren.
6. Genetische Beratung und Diagnostik auf MEN 2-Syndrom bei nachgewiesenem Phäochromozytom (siehe dort). Bei negativem Befund entfällt die Suche nach weiteren Tumoren anderer Organe sowie das Familienscreening.

Th.: Laparoskopische Tumorentfernung (falls das nicht geht: operativ).
Beim unilateralen Phäochromozytom unilaterale Adrenalectomie. Bei MEN-2-Syndrom und bilateralen Tumoren bilaterale subtotale (organerhaltende) Adrenalectomie (zur Vermeidung einer lebenslangen Substitution von Glukokortikoiden).

Folgende Punkte sind zu beachten:

- "No touch"-Technik (um Ausschüttung von Katecholaminen zu verhindern)
- Präoperative Alphablockade (Phenoxybenzamin); bei Tachyarrhythmie in Kombination mit Betablockern (aber nur nach suffizienter Alphablockade)
- Präoperative Volumenauffüllung (zur Prophylaxe eines postoperativen Blutdrucksturzes)
- Postoperativ auf Hypoglykämie achten!
- Nachuntersuchungen in den ersten 5 Jahren

Ansonsten konservative Therapie:

- Therapie einer hypertonen Krise: Siehe dort
- Bei Inoperabilität: Therapie mit Alphablockern (Phenoxybenzamin, Prazosin) oder α -Methyl-p-Tyrosin = MPT (Demser[®], in Deutschland nicht zugelassen), das die Tyrosinhydroxylase und somit die Synthese von Katecholaminen hemmt.

- Bei metastasierendem Phäochromozytom: Bei ¹²³J-MIBG-positiven Metastasen: ¹³¹J-MIBG-Therapie (Ansprechrate ca. 25 %); ansonsten bestehen folgende Therapieoptionen: Chemoembolisation von Lebermetastasen, palliative Chemotherapie

Prg: > 50 % der Patienten mit benignem Phäochromozytom werden nach der Operation normotensiv, bei den übrigen Fällen liegt zusätzlich eine essenzielle Hypertonie vor. Im Langzeitverlauf zeigen ca. 15 % der Patienten ein Rezidiv; deshalb sind Kontrolluntersuchungen indiziert.

Conn-Syndrom als Ursache einer Hypertonie: Siehe Kap. Endokrinologie / Stichwortverzeichnis

**CHRONISCHE ARTERIELLE HYPOTONIE [I95.9]
UND ORTHOSTATISCHE HYPOTONIE [I95.1]**

- Def:**
- Arterielle Hypotonie: RR < 100 mmHg systolisch.
Eine regulative Hypotonie findet sich bei gut trainierten Menschen: Der Kreislauf befindet sich bei ihnen in Ruhe in einer parasympathikotonen Schonstellung.
 - Orthostatische Hypotonie (OH):
Gestörte Blutdruckregulation: Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mmHg oder des diastolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg im Stehen innerhalb von 3 Min. nach dem Aufstehen im Vergleich zu den Ruhewerten nach 4 Minuten Liegen. Ursache ist ein Versacken des venösen Blutes in den Beinen und im Splanchnikusgebiet. Dabei kann es zu Symptomen zerebraler Minderperfusion kommen: Schwindel, Benommenheit, Sehstörungen, Kopfschmerzen, evtl. Synkope. Bei intaktem autonomen Nervensystem kommt es reaktiv zu Sympathikusaktivierung mit Tachykardie, Blässe, kalten Extremitäten, Schweißausbruch, evtl. Übelkeit. Bei Erkrankungen mit Störung des autonomen Nervensystems fehlen diese reaktiven Symptome. Die Ruheblutdruckwerte können dabei hypo-, normo- oder sogar hypertont sein, sodass der Ruheblutdruck für die Diagnose nicht entscheidend ist! Bis zu 50 % der Patienten haben im Liegen hypertone Werte.

Anm.: Die Autoregulation der Hirndurchblutung, die über Tonusveränderungen der kleinen Hirngefäße die Hirndurchblutung im Bereich von 70 - 180 mmHg konstant erhält (Bayliss-Effekt), funktioniert nicht mehr vollständig bei arteriosklerotisch erstarrten Hirngefäßen; hier kann es schon bei plötzlichem Abfall des systolischen Druckes < 120 mmHg zu neurologischen Ausfallerscheinungen mit Sturzgefahr kommen.

Ep.: Orthostatische Hypotonien werden bei älteren Menschen > 65 J. in 25 % beobachtet.

Einteilung und Ätiologie:

A) Arterielle Hypotonie

1. Primäre (essenzielle) Hypotonien (häufigste Form):
Bevorzugt junge Frauen von leptosomalem Habitus, familiäre Häufung wird beobachtet. Harmloser Befund, keine Krankheit.
2. Sekundäre Hypotonien:
 - Medikamentös induziert: z.B. Psychopharmaka, Antiarrhythmika, Antihypertonika, Diuretika, Koronarmittel, Vasodilanzien
 - Endokrin bedingt: Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz, HVL-Insuffizienz, Hypoaldosteronismus
 - Kardiovaskulär bedingt: z.B. Aortenstenose, Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie, restriktive Perikarditis
 - Immobilisation, lange Bettlägerigkeit, nach Infektionskrankheiten
 - Hypovolämie und Hyponatriämie unterschiedlicher Genese

B) Orthostatische Hypotonie

1. Im Rahmen einer Hypotonie, insbesondere sekundäre H.
2. Varikosis und postthrombotisches Syndrom
3. Störungen des autonomen Nervensystems mit asympathikotoner OH (fehlende reaktive Sympathikusaktivierung): z.B.
 - Diabetische autonome Neuropathie (häufig!)
 - Polyneuropathien verschiedener Genese, M. Parkinson
 - Isolierte autonome Insuffizienz (Bradbury-Egglestone-Syndrom)
 - Multisystematrophie (Shy-Drager-Syndrom u.a.)
 - Baroreflexversagen
 - Dopamin-β-Hydroxylase-Mangel, u.a.

} selten

Nach dem Verhalten von Puls und Blutdruck im Schellong-Stehversuch 3 Reaktionstypen:

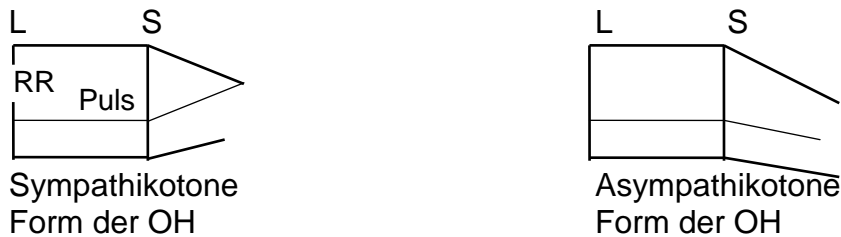
- Sympathikotone OH = häufigster Typ (2/3 aller Fälle)
Abnahme des systolischen Blutdrucks > 20 mmHg bei unterschiedlichem Verhalten des diastolischen Blutdrucks, Anstieg der Pulsfrequenz um mehr als 16/min.
- Asympathikotone OH:
Absinken des systolischen (> 20 mmHg) und diastolischen Blutdruckes (> 10 mmHg), Pulsfrequenz gleich bleibend oder abfallend
- Orthostase-Intoleranz (Syn. Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom = POTS):
Pulsanstieg > 30/Min oder HF-Anstieg > 130/Min ohne Hypotonie

Schellong-Test:

10 Minuten Liegen (L) + 10 Minuten Stehen (S), Messen von Blutdruck + Puls im Abstand von 1 Minute (oder als Schnelltest nach 1, 3 und 5 Minuten)

Normale Reaktion:

Blutdruckabfall systolisch < 20 mmHg/diastolisch < 10 mmHg. Da das Kreislaufverhalten eine Tagesrhythmik zeigt, sollte der Schellong-Test zu verschiedenen Tageszeiten wiederholt werden.



- KL.:**
1. Art. Hypotonie: Eine arterielle Hypotonie hat meist keinen Krankheitswert. Ausnahme: Es treten Symptome der zerebralen Minderdurchblutung und Leistungsminderung auf:
 - Nachlassen der Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, lange morgendliche "Anlaufzeit", Störung der Konzentrationsfähigkeit
 - Depressive Verstimmung, innere Unruhe, Schlafstörung
 - Kalte Hände und Füße (DD: Vegetative Dystonie)
 2. Orthostatische Hypotonie und Orthostase-Intoleranz:
Schwindelgefühl, Schwarzwerden oder Flimmern vor den Augen beim Aufstehen aus dem Bett oder beim Bücken, evtl. orthostatischer Kollaps (Synkope): Plötzlicher Blutdruckabfall infolge akuter Verminderung des venösen Rückstromes zum Herzen mit Bewusstseinsstrübung oder kurzfristigem Bewusstseinsverlust. Ko.: Frakturen!
 - Kopfschmerzen, Ohrensausen
 - Kardiale Sensationen: Herzklopfen, Schmerzen in der Herzgegend, Beklemmungsgefühl

Di. der Hypotonie: Anamnese, Klinik, Schellong-Test, 24 h-Blutdruckmessung, kausale Diagnostik

- Th.:**
- a) Kausal: Bei den symptomatischen Hypotonien: z.B. Weglassen von Medikamenten, die eine Hypotonie oder Orthostasereaktion verursachen (z.B. Diuretika, Psychopharmaka u.a.)
 - b) Symptomatisch: Niedriger Blutdruck per se ist keine Behandlungsindikation. Bei Beschwerden infolge Hypotonie (hypotoner Symptomenkomplex) genügen meist Allgemeinmaßnahmen.
1. Allgemeinmaßnahmen:
 - Vermehrte Kochsalzzufuhr (z.B. Salzbutterbrot zum Frühstück) + vermehrte Flüssigkeitszufuhr (2 - 3 l/d); häufigere, kleine Mahlzeiten - KI: Herzinsuffizienz
 - Kreislauftraining (Sport)
 - Massagen, Hydrotherapie (Kneipp)
 - Schlafen mit um 20 Grad angehobenem Oberkörper vermindert eine evtl. Hypertonie im Liegen, die nächtliche Diurese und Orthostasereaktion am Morgen
 - Langsames Aufstehen nach Bettruhe
 - Kompressionsstrumpf(hosen)
 - Bei Neigung zu OH Überkreuzen der Beine im Stehen oder evtl. Hockstellung
 2. Medikamente (ohne Evidenz für Nutzen)
 - Sympathomimetika (Alpha-Adrenorezeptoragonisten):
z.B. Midodrin (Gutron®), Etilefrin
NW: Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, innere Unruhe, Zitterigkeit, Piloerektion, Angina pectoris bei KHK, Miktionsstörung bei Prostatahypertrophie
KI: KHK, Herzrhythmusstörungen, Prostatahypertrophie, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Schwangerschaft und Stillzeit (Ausnahme: Etilefrin KI nur im 1. Trimenon der Schwangerschaft)

Ind.: Hypo- und asympathikotone OH

Dos: z.B. Etilefrin 5 - 10 mg 1 - 3 x/d

- Mineralokortikosteroide: Fludrocortison (Astonin® H)

Wi.: Natriumretention mit Vermehrung des zirkulierenden Blutvolumens

NW: Hypokaliämie, Natrium-/Wasserretention, evtl. mit Ödemen und Gewichtszunahme, Hypertonie, Depressionen, Akne

KI: Herzinsuffizienz u.a.

Ind: Asympathikotone OH (in Kombination mit Sympathomimetika)

Dos: 0,1 mg/d (initial evtl. mehr)

SYNKOPE [R55]

Def: Plötzlich einsetzender, spontan reversibler Bewusstseins- und Tonusverlust infolge zerebraler Minderperfusion mit oder ohne Hinstürzen. In 20 % kommt es dabei zu Verletzungen.

Ep.: Ca. 40 % aller Menschen erleiden in ihrem Leben mindestens eine Synkope.

Einteilung (ESC und DGK):

1. Reflexvermittelte Synkopen:

- Neurokardiogene Synkope (NCS): = Vasovagale Synkope (VVS): Häufigste Form der Synkope bei gesunden Personen.

Prodromi einer NCS: Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Herzklopfen, Schwitzen, Blässe, Übelkeit u.a.

Pg.: Angst, Schmerz und Stress lösen eine Reflexkaskade aus mit Verminderung der Sympathikus- und Zunahme der Parasympathikusaktivität → Blutdruckabfall und Bradykardie → NCS (Emotionssynkope).

Di.: Kipptischversuch.: Der auf einem Kipptisch fixierte Patient wird nach 15 Min. Liegen um 60 - 80° passiv aufgerichtet und bis zu 45 Minuten so positioniert. Tritt eine Synkope ein, ist der Test positiv und beweist die vasovagale Synkope.

- Karotis-Sinus-Syndrom mit Synkopen

- Hustensynkope

- Miktionsynkope } pressorische Synkopen

- Lachsynkope

2. Orthostatische Synkope: Auslösende Faktoren sind plötzliches Aufstehen aus liegender Position oder längeres Stehen

Pg.: Versagen des vasokonstriktorischen Reflexes im Bereich der Kapazitätsgefäße (Venen) der Beine.

3. Kardiovaskuläre Synkope:

- Arrhythmogene Synkope durch Bradyarrhythmien, Morgagni-Adams-Stokes-Anfall, Tachyarrhythmien

- Synkopen durch Herz-/Lungenerkrankungen: z.B. Synkopen bei Aortenstenose, HOCM, Lungenembolie

DD: Andere Ursachen eines Bewusstseinsverlustes:

Hypoxie, Hyperventilation/Hypokapnie, epileptische Anfälle, TIA (bei vertebrobasilärer Ischämie), dissoziativ-psychogene Anfälle (ungewöhnliche Verrenkungen in der Attacke, Augenschluss, psychische Auffälligkeiten u.a.)

Nichtepileptische Sturzanfälle (drop attacks) ohne Bewusstseinsverlust

Anamnese und Gesamtablauf des Anfalls sind dabei wichtig und zu erfragen!

Di.: - (Fremd-)anamnese (am wichtigsten!): Genaue Umstände der Bewusstlosigkeit erfragen!

- Medikamentenanamnese

- Klinik / Labor / Blutdruck / 12-Kanal-Ekg/Loop-Rekorder

Anamnese / Befund	Diagnose
Schmerz oder andere emotionale Stresssituationen, langes Stehen mit prämonitorischen Symptomen wie „weiche Knie“ oder „flaues Gefühl im Bauch“	Vasovagale Synkope (NCS = neurocardiogenic syncope)
Synkope unmittelbar nach dem Aufstehen. Abfall des systolischen Blutdrucks im Stehen > 20 mmHg bzw. auf < 90 mmHg	Orthostatische Synkope
<u>Pathologisches EKG:</u> <ul style="list-style-type: none">• Sinusbradykardie < 40/min• Sinusknotenstillstand > 3 Sekunden• AV-Block Grad II/III (Typ Mobitz)• Wechselnder Links- und Rechtsschenkelblock	Arrhythmogene Synkope (Morgagni-Adams-Stokes-Anfall)

Weitere Diagnostik:

Test	Vermutete Diagnose
Kipptisch-Untersuchung	NCS (vasovagale Synkope)
Schellong-Test	Orthostatische Synkope
Echokardiografie Ergometrie Langzeit-EKG Event-Loop-Rekorder	Arrhythmogene Synkope (Morgagni-Adams-Stokes- Anfall)

- Ergänzende Diagnostik: Ausschluss eines Karotis-Sinus-Syndroms (siehe dort); evtl. neurologisches Konsil, evtl. elektrophysiologische Untersuchung (EPU) bei V.a. arrhythmogene Synkope

- Th.:**
- der orthostatischen Synkope:
Flachlagerung mit angehobenen Beinen; weitere Einzelheiten: Siehe Kap. „Orthostatische Hypotonie“
 - Optionen zur Prophylaxe einer NCS:
 - Erlernen Prodromi zu erkennen und durch rechtzeitiges Setzen/Hinlegen eine NCS zu vermeiden. Isometrische Übungen: Kreuzen der Beine, Anspannen der Gesäßmuskulatur (physikalische Gegendruckmanöver). Jendrassik-Handgriff (Finger ineinander haken und mit beiden Armen kräftig nach außen ziehen). Salz- und Flüssigkeitszufuhr; Absetzen von Medikamenten mit blutdrucksenkender NW. Meiden von Dehydratation, Stress, Alkoholkonsum, heiße Räume u.a. Auslösern
 - Verordnung von Kompressionsstrümpfen/-hosen
 - Kipptisch-Training in spezialisierten Kliniken oder Stehtraining
 - Arrhythmogene Synkopen: Therapie der kardialen Grundkrankheit, Indikation zur Herzschrittmacher-/ICD-Therapie prüfen.

Prg: Reflexvermittelte Synkopen und orthostatische Synkopen haben eine gute Prognose (sofern kein Unfall passiert).
Arrhythmogene Synkopen bei strukturellen Herzerkrankungen haben ein erhöhtes Sterberisiko durch plötzlichen Herztod in Abhängigkeit von der kausalen Erkrankung.

ANHANG:

SCHWINDEL (VERTIGO) [R42]

Vo.: Nach Kopfschmerzen zweithäufigste Ursache für ärztliche Konsultationen, Prävalenz im Alter zunehmend (bis zu 40 % der über 80-jährigen - Lebenszeitprävalenz mittelschweren und schweren Schwindels bis zu 30 %)

Def: Unangenehm empfundene verzerrte Wahrnehmung (Scheinwahrnehmung) des umgebenden Raumes oder von Bewegungen, häufig mit vegetativen Symptomen (insb. Übelkeit und Brechreiz) vergesellschaftet. Schwindel entsteht durch gestörtes Zusammenspiel von visueller, vestibulärer und somatosensorischer Wahrnehmung.

Schwindelformen (allgemein): Bewegungsschwindel (Dreh-, Schwank-, Liftschwindel) und unsystematischer Schwindel (Benommenheitsgefühl ohne Bewegungskomponente); Attacken- oder Dauerschwindel

Formen vestibulären Schwindels:

1. Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

Ep.: Im höheren Alter zunehmend: Bis zu 10 % bei 80-jährigen; w : m = 2 : 1

PPh: Kanalolithiasis/Kupulolithiasis der Bogengänge

KL.: Drehschwindelattacken (< 30 Sek. andauernd) mit oder ohne Übelkeit und Oszillopsien (Scheinbewegungen der Umwelt), ausgelöst durch Kopfwendung (insb. morgens)

Di.: Körperliche Untersuchung mit Lagerungsmanövern nach Dix-Hallpike und Supine-Roll-Test (Auslösung des Nystagmus bei Störung im posteriorem Bogengang nach einigen Sekunden, für 15 - 30 Sekunden anhaltend, crescendo-decrescendoartiger Verlauf, rasches Abklingen von Nystagmus und Schwindel in Ruhe; bei gestörtem horizontalen Bogengang kaum ermüdbarer Nystagmus, Auftreten ohne Latenz, linear-horizontaler Nystagmus)

Prg: Klingt häufig spontan innerhalb von Wochen ab, persistiert unbehandelt in 30 % d.F.

Th.: Lagerungsmanöver nach Epley und Semont (sog. Befreiungsmanöver) für posterioren Bogengang, „Barbecue“-Rotation für horizontalen Bogengang

2. Neuritis vestibularis

Syn: Neuropathia vestibularis, Neuronitis vestibularis

Ep.: Inzidenz 3,5/100.000/J. Einwohner, Krankheitsgipfel 30. - 60. Lj.

PPh: Akuter einseitiger teilweiser oder vollständiger Vestibularisausfall unklarer Genese

KL.: Akut einsetzend Tage bis Wochen anhaltend, starker Dauerdrehschwindel mit Verstärkung bei Kopfwendung, Oszillopsien, ipsiversive Fallneigung, Übelkeit und Erbrechen, keine Hörstörung, horizontaler Spontannystagmus zur gesunden Seite (verstärkt beim Blick zum Nystagmus); pathologischer Halmagyi-Kopfpulstest (rasche Kopfdrehung und Fixation eines stationären Punktes); im Verlauf ggf. benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel ipsilateral oder phobischer Schwankschwindel

Th.: Antivertiginosa (z.B. Dimenhydrinat) nur innerhalb der ersten 48 h, sonst Verzögerung der zentralen Kompensation; Methylprednisolon initial 100 mg/d, Reduktion alle 4 Tage um 20 mg; physikalische Therapie und Physiotherapie

3. Bilaterale Vestibulopathie

At.: • Idiopathisch (50 %): Bei einem erheblichen Teil der idiopathischen bilateralen V. findet sich eine klinische Trias mit zerebellärer Funktionsstörung, Downbeatnystagmus und Polyneuropathie.

• Sekundär: Ototoxische Aminoglykoside, M. Ménière, Meningitis u.a. Ursachen

KL.: Bewegungsabhängiger Schwankschwindel und Gangunsicherheit; Oszillopsien mit Unschärfsehen bei Kopfbewegungen oder beim Gehen; Störung des Raumgedächtnisses

Di.: Nach rascher horizontaler Kopfdrehung Refixationssakkaden; Sturzgefahr bei Romberg-Versuch und Tandemstand; evozierte Potenziale, beidseits pathologischer Halmagyi-Kopfpulstest

Th.: Vermeidung ototoxischer Medikamente; physikalische Therapie, evtl. Therapieversuch mit Kortikosteroiden

4. Vestibularisparoxysmie

PPh: Hirnstammnahe Kompression des VIII. Hirnnerven

KL.: Kurze Dreh-/Schwankschwindelattacken, akutes spontanes Auftreten

Di.: Nachweis eines Gefäß-Nerven Kontaktes des N. vestibulocochlearis (cMRT)

Pro: Prophylaktische Behandlung mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin

5. M. Ménière

Ep.: Lebenszeitprävalenz 0,5%, Häufigkeitsgipfel: 40. - 60. Lj., m > w

PPh: Endolymphhydrops des Labyrinths

KL.: Drehschwindelattacken mit Übelkeit/Erbrechen, einseitige Hörminderung (Tiefenbereich), Tinnitus, Ohrdruck, im Verlauf bis 50 % beidseits

Di.: Audiometrie, AEP

Th.: Evidenzlage zur Therapie unsicher, ggf. Hochdosistherapie mit Betahistin (bis zu 3 x 48mg)

6. Zentral vestibuläre Störungen (zerebrovaskulär, Hirnstammläsionen, zerebelläre Läsionen, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson etc.)

Formen nicht-vestibulären Schwindels:

1. Internistische Ursachen, z.B.:

- Nichtkardial: Orthostatischer Schwindel (häufig bei ca. 20 % der > 65jährigen), Hyperventilation, Panikattacken, Anämie, Hypoglykämie, postinfektiös, Hypoxie, medikamentös (blutdrucksenkende Mittel, Sedativa, Antidepressiva, Antiepileptika u.a.)

- Kardial: Synkopen (siehe dort), Herzrhythmusstörungen (Tachy-/Bradykardien), strukturelle Herzkrankungen mit vermindertem Herzminutenvolumen (z.B. Myokardinfarkt, Klappenvitien, Kardiomyopathien)

2. Somatoformer Schwindel/phobischer Schwankschwindel (siehe auch Post-fall-Syndrom):

KL.: Fluktuierender Dauerschwank- und Benommenheitsschwindel, seltener Drehschwindel; oft diffuse Symptomatik (Benommenheit, Leere im Kopf, Angst); subjektive Gang- und Standunsicherheit; häufig im Verlauf Kombination mit anderen somatoformen Störungen

Th.: Psychotherapie, anfangs ggf. SSRI (ggf. kurzfristig Anxiolytika, z.B. Lorazepam), Gangschulung

3. Okulärer Schwindel (Störungen der Okulomotorik, Visusstörungen)

4. Zervikogener Schwindel:

Ausschlussdiagnose, Besserung durch physikalische Maßnahmen und Krankengymnastik

SCHOCK [R57.9]

Def.: Klinischer Ausdruck eines Kreislaufversagens, welches zu einer inadäquaten zellulären Sauerstoff-Nutzbarmachung führt. Akute Minderperfusion vitaler Organsysteme, die zu einem globalen Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf auf zellulärer Ebene führt mit Hypoxie der Gewebe und metabolischen Störungen.

Pg.: Dem Blutdruckabfall im Schock folgt kompensatorisch eine Ausschüttung von Katecholaminen mit Herzfrequenzanstieg und Engerstellung von Arteriolen und venösen Kapazitätsgefäßen. Daher kann initial der arterielle Blutdruck noch normal sein. Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von α - und β -Rezeptoren erfolgt eine Umverteilung der zirkulierenden Restblutmenge (Zentralisation) um die Durchblutung lebenswichtiger Organe, wie Herz, Gehirn, Lunge und Leber zu gewährleisten. Bei Minderperfusion von Organen mit Gewebshypoxie kommt es zellulär zu einem Umschalten von aerober auf anaerobe Energiegewinnung mit Ausbildung einer Hyperlaktatämie und metabolischen Azidose. Entwicklung von Organdysfunktionen (siehe Abschnitt septischer Schock).

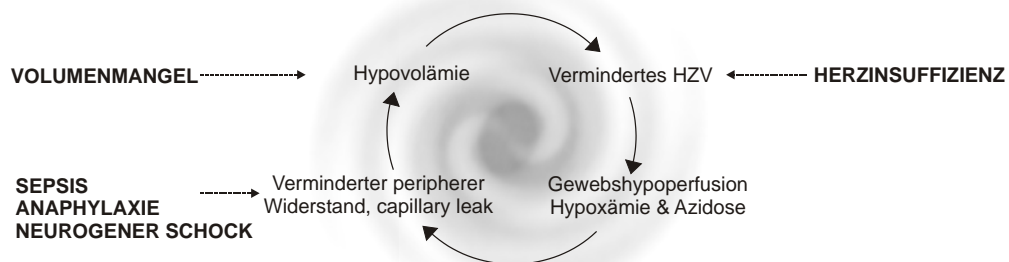
- Ät.:**
1. Hypovolämie („Hypovolämischer Schock“) [R57.1]
 - Interner Flüssigkeitsverlust
 - Externer Flüssigkeitsverlust
 2. Kardiale Faktoren („Kardiogener Schock“) [R57.0]
 - Akuter Myokardinfarkt
 - Endstadium Kardiomyopathie
 - Fortgeschrittene Herzklappenerkrankung
 - Myokarditis
 - Kardiale Arrhythmien
 3. Obstruktive Faktoren
 - Lungenembolie
 - Herzbeutel tamponade
 - Spannungspneumothorax
 4. Distributive Faktoren („Distributiver Schock“)
 - Schwere Sepsis („Septischer Schock“)
 - Anaphylaxie durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren („Anaphylaktischer Schock“) [T78.2]
 - Neurogener Schock

Ad 1. - 3.: Niedriges Herz-Zeit-Volumen (Niedrige Fluss-Zustände), daher inadäquater Sauerstofftransport

Ad 4.: Typisch hohes Herz-Zeit-Volumen, Hauptdefizit in der Peripherie, verminderter systemischer Widerstand und veränderte Sauerstoffausschöpfung

Oft häufig Kombination dieser Mechanismen

Schockspirale: Der Circulus vitiosus kann unterschiedliche Ursachen haben. Einmal begonnen, schreitet das Geschehen ohne adäquate therapeutische Intervention mit zunehmender Dynamik kontinuierlich fort!



KL.: Klinische, hämodynamische, bildgebende und biochemische Zeichen

Schockindex = Puls / RR_{sys}. (> 1 Schock)

ad 1. - 3.: Feucht-kühle, blasse Haut, Durst, Oligurie

ad 2.: Feuchte Rasselgeräusche über den basalen Lungenabschnitten, Dyspnoe

ad 4.: Anaphylaxie: Vier Schweregrade der anaphylaktischen Reaktion:

0: Lokal begrenzte kutane Reaktion ohne klinische Bedeutung

I: Allgemeinsymptome (Schwindel, Kopfschmerz, Angst u.a.) + Hautreaktionen (Flush, Juckreiz, Urtikaria u.a.)

II: Zusätzlich: Blutdruckabfall + Tachykardie sowie gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen u.a.), leichte Dyspnoe

III: Zusätzlich: Bronchospasmus (Asthmaanfall) und Schock, selten auch Larynxödem mit inspiratorischem Stridor

IV: Atem-, Kreislaufstillstand

Ko.: Mehrorgandysfunktion (reversibel) bzw. Mehrorganversagen (irreversibel)

DD: Bei hypovolämischem Schock ZVD erniedrigt, bei kardialer Ursache meist erhöht! Beim Volumenmangel kollabierte Venen, bei kardialen Faktoren und Obstruktion gestaute Venen, gut zu beurteilen am Zungengrund und am Hals.

Di.: Basiert auf klinischen, hämodynamischen und biochemischen Zeichen

3 Komponenten:

1. Arterielle Hypotension assoziiert mit Tachykardie: $RR_{\text{sys}} < 90 \text{ mmHg} + \text{MAP} < 70 \text{ mmHg}$

2. Gewebshypoperfusion

- Kutan (kalte und klamme Haut, Vasokonstriktion und Zyanose, Niedrig-Flusszustände)

- Renal (Urinmenge $< 0,5 \text{ ml/kg KG/h}$)

- Neurologisch (veränderter Bewußtseinslage, Desorientiertheit, und Verwirrtheit)

3. Hyperlaktatämie ($> 1,5 \text{ mmol/l}$): Abnormalen zellulären Sauerstoffmetabolismus anzeigend

• Anamnese: Nach Trauma mit Blutverlust hypovolämischer Schock wahrscheinlich

• Körperliche Untersuchung: Hautfarbe und Temperatur, Jugularvenenfüllung, periphere Ödeme

• Klinische Untersuchungen: Echo (bei jedem Patienten im Schock): Perikarderguss; Größe und Pumpfunktion linker und rechter Ventrikel; atemabhängige Füllung der Vena cava; Kalkulation des aortalen Velocity-time Integrals als Maß für Schlagvolumen

Th.: Therapieziele Hämodynamik:

• Arterieller Druck

- MAP von 65 - 70 mmHg, ggf. höher in Abhängigkeit vom Erreichen einer Wiederherstellung der Gewebepfusion, beurteilbar durch Urinproduktion, Hautdurchblutung, kognitive Funktion

- Herz-Zeit-Volumen und Sauerstoffangebot

• HZV: Nach Korrektur einer Hypoxie und einer schweren Anämie ist das HZV die Hauptdeterminante des Sauerstoffangebots

Messung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SvO_2)

• SvO_2 : Erniedrigt bei Patienten mit Niedrig-Fluss-Zuständen (hypovolämischer und kardiogener Schock) oder Anämie

SvO_2 : Normal oder erhöht bei Patienten mit distributivem Schock (anaphylaktischer und septischer Schock)

• Blutlaktatkonzentrationen

Bei Niedrig-Fluss-Zuständen liegt der primäre Mechanismus für die Hyperlaktatämie in der Gewebshypoxie mit Entwicklung eines anaeroben Metabolismus. Serielle Laktatbestimmungen sind sinnvoll. Bei effektiver Therapie sollten die Laktatkonzentrationen innerhalb von Stunden abfallen. Ein Abfall von über 20 % innerhalb von 2 Stunden war mit einer reduzierten Krankenhausletalität verbunden.

Vier Therapiephasen:

1. Rettungsphase

Ziel: Minimalen Blutdruck und HZV erzielen, vereinbar mit akutem Überleben.

Minimales Monitoring: Arterielle Druckmessung und ZVK

Lebensrettende Prozeduren: Traumachirurgie, Perikarddrainage, Revaskularisation bei akutem Myokardinfarkt, Antibiose bei Sepsis. Behandlung der zugrundeliegenden Ursache

2. Optimierungsphase

Zelluläre Sauerstoffverfügbarkeit erhöhen. Adäquate Wiederherstellung des Kreislaufs.

Messung der SvO_2 (gemischtvenöse O_2 -Sättigung) und der Laktatkonzentrationen zur Therapiesteuerung, evtl. HZV Monitoring

3. Stabilisierungsphase

Organdysfunktionen vermeiden. Komplikationen minimieren. Organunterstützende Maßnahmen

4. Deeskalationsphase

Entwöhnung von vasoaktiven Substanzen. Spontane Polyurie bewirken, Flüssigkeitselimination durch Diuretika oder Ultrafiltration, um negative Flüssigkeitsbilanz zu erzielen.

Wiederherstellung der Kreislaufsfunktion schon während der Ursachenabklärung! Das initiale Management ist problemorientiert!

Schnelle Korrektur der Ursache:

- Kontrolle einer Blutung

- Perkutane Koronarintervention bei Koronarsyndrom

- Thrombolyse oder Embolektomie bei massiver Lungenembolie

- Antibiose und Fokussanierung bei septischem Schock

- Arterielle Kanüle zum Monitoring des arteriellen Blutdrucks und zur Blutabnahme

- Zentraler Venenkatheter zur Infusion von Flüssigkeit und von vasoaktiven Substanzen sowie zur Steuerung der Volumentherapie

VIP-Regel:

- Ventilation (Sauerstoffgabe)
- Infusion (Wiederherstellung des Flüssigkeitsstatus)
- Pumpen (Gabe vasoaktiver Substanzen)

• Unterstützung der Atmung:

Sofortige Sauerstoffgabe, um Sauerstoffangebot zu erhöhen und pulmonale Hypertension zu vermeiden. Endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung bei schwerer Atemnot, Hypoxämie, oder persistierender bzw. sich verschlechternder Azidose ($\text{pH} < 7,30$). Zusätzlicher günstiger Effekt durch Verringerung des Sauerstoffbedarfs der Atemmuskulatur und der linksventrikulären Nachlast durch intrathorakale Druckerhöhung.

• Wiederherstellung des Flüssigkeitsstatus: Flüssigkeitsgabe, um den mikrovaskulären Blutfluss und das Herz-Zeit-Volumen zu verbessern. Ziel: Herz-Zeit-Volumen soll Vorlast-unabhängig sein, d. h. auf dem Plateauteil der Frank-Starling Kurve.

Flüssigkeits-Belastungs-Test durchführen, um die aktuelle Reaktion des Patienten auf Volumengabe zu bestimmen, z. B. passives Anheben der Beine.

1. Art der Flüssigkeit: Erste Wahl Kristalloide
2. Infusionsgeschwindigkeit: Initial 300 - 500 ml in 20 - 30 Minuten
3. Ziel der Flüssigkeitsgabe festlegen: Anstieg des arteriellen Druckes, Senkung der Herzfrequenz, Steigerung der Urinmenge
4. Sicherheitsgrenzen bestimmen, um Lungenödem zu vermeiden, z.B. ZVD einige mmHg oberhalb des Ausgangswertes

• Vasoaktive Substanzen:

Bei schwerer Hypotension und Persistenz trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution

Akzeptierte Praxis: Vorrübergehende Gabe vasoaktiver Substanzen während laufender Flüssigkeitsrekonstitution. Adrenerge Agonisten: Schnelles Ansprechen, hohe Potenz, kurze Halbwertszeit, leichte Dosisadjustierung.

- Noradrenalin: 1. Wahl, da α -adrenerge Eigenschaften, jedoch geringe β -adrenerge Effekte hilfreich, um HZV aufrechtzuerhalten (üblicherweise 0,1 - 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$).
- Dobutamin: 1. Wahl, um HZV zu steigern, v.a. β -adrenerg, nicht mehr als 20 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$

Cave: Dopamin nicht empfohlen. Adrenalin zeigte erhöhte Arrhythmierate u.a. nachteilige Effekte.

• Massivtransfusion:

Def.: Verlust bzw. Austausch des zirkulierenden Blutvolumens innerhalb von 24 h, Verlust bzw. Austausch von 50 % des zirkulierenden Blutvolumens innerhalb von 3 h, anhaltender Blutverlust mit 150 ml/min, Transfusion von ≥ 10 Erythrozytenkonzentraten (EK) in 24 h, Substitutionsbedarf > 2 EK in 15 Min.

Kritische Werte für die Gerinnung werden erreicht bei Verlust von 150 % des Blutvolumens für Fibrinogen, sowie von 200 % des Blutvolumens für Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten.

Stufenschema bei Massivtransfusion: 2.000 - 3.000 ml Vollelektrolytlösung + 5 EK, anschließend 5 EK + 5 Fresh Frozen Plasma (FFP), gefolgt von jeweils 5 EK + 5 FFP + 1 Thrombozytenkonzentrat (TK). Falls die Blutgruppe noch nicht bekannt ist, kann im Notfall verabreicht werden: Initial 4 - 6 EK „0 rh neg“ + 4 - 6 FFP der Blutgruppe AB (enthält weder anti-A noch anti-B) + 3 - 4 g Fibrinogen. Mindestens 1-stündliche Bestimmung von Blutgasanalyse, ionisiertem Calcium, Hb, Thrombozytenzahl, INR, PTT und Fibrinogen. Bei initial vorhandener Koagulopathie wird die Gabe von 3 - 4 g Fibrinogen, 15 ml/kg KG FFP sowie 2 Einheiten Thrombozyten empfohlen.

- Bei Polytraumatisierten mit Massivtransfusion wird eine permissive Hypotension erwogen, d.h. bei Patienten ohne ZNS Trauma ein $\text{MAP} \geq 65$ mmHg (systol. RR 80 - 100 mmHg), sowie bei Patienten mit Schädelhirntrauma ein $\text{MAP} \geq 90$ mmHg. Bei isotonen Vollelektrolytlösungen soll mindestens das 2 - 3fache des Verlustes infundiert werden.

Anm.: Die Gabe kolloidalen Volumenersatzes kann erwogen werden, der prognostische Nutzen ist aber nicht belegt.

- Ein gepooltes TK aus 4 Vollblutspenden enthält ca. $2 - 4 \times 10^{11}$ Thrombozyten. Die Therapieziele liegen bei einem Hb von 8 - 10 g/dL, sowie bei $> 50 \times 10^9/\text{L}$ für Thrombozyten.
- Als Antifibrinolytikum kann Tranexamsäure 1 g als Bolus, gefolgt von 1 g/8 Stunden als Infusion verabreicht werden.
- Das in den FFP zur Konservierung enthaltene Natriumzitat führt zu einer Komplexbildung mit Calcium. In der Praxis werden 2 Ampullen Calciumgluconat 10 % zur Kompensation des Citrats für jeweils 4 FFP appliziert.

- **Risiko von Blutprodukten:** Kontamination von Blutprodukten mit Bakterien, Parasiten und Viren und deren Übertragung wird mit ca. 1 : 3 Mio. angegeben und ist damit sehr niedrig. Das Risiko einer bakteriellen Kontamination ist bei Thrombozytenkonzentraten höher als bei Erythrozytenkonzentraten oder FFP, da Thrombozytenkonzentrate bei Raumtemperatur gelagert werden ($22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), wodurch bakterielles Wachstum begünstigt wird. Das Risiko für die Übertragung von Hepatitis B beträgt ca. 1 : 100.000 bis 1 : 1 Mio., von Hepatitis C weniger als 1 : 10 Mio., sowie von HIV ca. 1 : 10 Mio.

Transfusion related acute lung injury (= TRALI) mit Permeabilitätslungenödem durch Leukozyten-Ak im Spender-FFP ist als Komplikation sehr selten geworden, seit Frauen (Ak-Bildung im Rahmen der Schwangerschaft bzw. peripartal) als Spender für FFP nicht mehr genommen werden.

- **Anaphylaxie - Therapie:**

- Lagerung flach, Beine evtl. angehoben, O₂-Gabe
- Weitere Antigenzufuhr stoppen, i.v.-Nadel nach Kontrastmittelapplikation liegen lassen! Großlumiger venöser Zugang.
- Epinephrin (Adrenalin): Dos. Suprarenin®: 1 ml = 1 mg Epinephrin → 1 ml der Lösung mit 9 ml NaCl 0,9 % auf das 10fache verdünnen → 1 ml der 10fach verdünnten Lösung = 0,1 mg Adrenalin.
Bei nicht reanimationspflichtigen Patienten sofort 0,3 - 0,5 mg i.m. Bei drohender Kreislaufdekomensation 0,1 mg i.v. (i.v.-Gabe kann nach einigen Minuten wiederholt werden).
- Rasche Volumensubstitution in ausreichender Menge (bei kardial suffizienten Erwachsenen 2.000 - 3.000 ml in 30 Minuten)
- Prednisolon: 500 - 1.000 mg i.v. (Wirkung erst nach 10 - 30 Minuten!)
- Histaminantagonisten:
 - H₁-Antagonisten: z.B. Clemastin (Tavegil®) 2 mg i.v.
 - H₂-Antagonisten: z.B. Ranitidin 50 mg i.v.

Ergänzende Maßnahmen:

- Bei Bronchospasmus: Rasch wirksame Beta2-Sympathomimetika als Spray u.a. (siehe Kapitel Asthma)
- Bei Anschwellen der oberen Atemwege ggf. Intubation, bei Atemwegsverlegung durch Larynxödem Koniotomie als Ultima ratio
- Bei Kreislaufstillstand (Grad IV der anaphylaktischen Reaktion): Kardiopulmonale Reanimation
- Patienten mindestens 24 h stationär überwachen, da bis zu 20 % aller anaphylaktischen Reaktionen zweiphasig verlaufen mit einem Intervall von 1 - 24 h (selten länger).

Pro: Beratung, Schulung, Notfallausweis und Notfallset; spezifische Immuntherapie bei Bienen- oder Wespenallergie; Meidung von ACE-Hemmern und Betablockern (die den Verlauf der allergischen Reaktion verschlimmern können) u.a.

Anm.: Septischer Schock: Siehe nächstes Kapitel. Die übrigen Schockursachen sind in den entsprechenden Organkapiteln dargestellt.

Prg: Hohe Morbidität und Mortalität, daher frühzeitiges Erkennen und aggressives Management essentiell für Prognose von Schockzuständen.

SEPSIS [A41.9]

Internet-Links: www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx → Surviving Sepsis Campaign (SSC): International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012;
www.sepsis-gesellschaft.de → S-2k-Leitlinien zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis von 2010

Def: ACCP/SCCP Konsensus Konferenz Kriterien von 1992:

Sepsis = SIRS + Infektion

SIRS = systemic inflammatory response syndrome = generalisierte Entzündungsreaktion

Infektion: Klinisch hinreichender Verdacht (z.B. Darmperforation, Pleuraempyem, eitriger Liquor) ohne oder mit mikrobiologischer Sicherung

Klinische Manifestation SIRS: ≥ 2 Symptome:

- Temperatur > 38 °C oder < 36 °C
- Herzfrequenz > 90/Min
- Atemfrequenz > 20/Min oder PaCO₂ < 32 mmHg
- Leukozyten > 12.000 mm³ < oder < 4.000 mm³; > 10 % unreife Granulozyten (Stäbe)

Schwere Sepsis = Sepsis + Organdysfunktion(en)

Septischer Schock:

- Persistierende arterielle Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution
- Vasopressoren, um Hypotension zu vermeiden - keine andere Ursache für Hypotension

Sepsis-3-Definitionen 2016:

Diese wurden von 31 Fachgesellschaften befürwortet, sind jedoch noch in Diskussion.

Die neuen Definitionen reflektieren die gegenwärtige pathophysiologische Sichtweise, v.a. bezüglich dessen, was eine Sepsis von einer unkomplizierten Infektion unterscheidet. Mit den neuen Definitionen sollen daher Patienten mit v.a. eine Infektion schnell als Risikopatienten für eine Sepsis mit signifikant erhöhter Letalität erfasst werden. Als septischer Schock wird die Sepsis-Subgruppe definiert, in der zugrundeliegende zirkulatorische, zelluläre und metabolische Anormalitäten mit signifikant größerem Letalitätsrisiko assoziiert sind als bei einer Sepsis alleine. Der Begriff SIRS wird in der Sepsis-3-Definition nicht mehr verwendet.

Sepsis wird definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche durch eine dysregulierte Immunantwort der Patienten auf eine Infektion verursacht wird.

- Patienten in der Ambulanz, Notaufnahme und auf Normalstation mit v.a. eine Infektion: Risiko für eine Sepsis und Letalität 3 - 14 x erhöht, wenn ≥ 2 Parameter des quick SOFA (qSOFA) erfüllt: 1. Atemfrequenz $\geq 22/\text{Min}$, 2. Verwirrtheit und/oder 3. systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg.
- **Sepsis** = v.a. Infektion + lebensbedrohliche Organdysfunktion = akute Veränderung ≥ 2 Punkte im Gesamt SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment), Letalität $> 10\%$
- **Septischer Schock** = Sepsis + Serum Laktat > 2 mmol/l + Vasopressor-abhängige Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution (um MAP ≥ 65 mmHg zu halten), Letalität $> 40\%$.

- Ep.:**
- Prävalenz der Sepsis 76 - 110/100.000 erwachsene Einwohner in Deutschland
 - Prävalenz schwere Sepsis/septischer Schock auf Intensivstationen: 16 %

Ät.: Eine Sepsis ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der entsteht, wenn die Antwort des Körpers auf eine Infektion (Bakterien, Pilze, Viren, Parasiten) sein eigenes Gewebe schädigt.

Hauptursachen einer Sepsis: Pulmonal, intraabdominal, urogenital, Haut- und Weichteile

Blutkulturen in 20 - 30 % positiv, bei 1/3 Kulturen vom potentiellen Infektionsort negativ, weltweit in ca. 55 % gramnegative/grampositive Erreger, in ca. 20 % Pilze isoliert.

Häufigste Erreger:

- Gramnegativ: Escherichia coli, Klebsiellae, Pseudomonas aeruginosa
 - Grampositiv: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae
- S. aureus-Nachweis in Blutkulturen bedeutet fast immer S. aureus-Blutstrominfektion (SABSI) und praktisch nie Kontamination, in 10 - 15 % Methicillin-resistente Stämme (MRSA), Inzidenz: ca. 15 - 35/100.000/a. Häufigste Eintrittspforten: Infizierte intravasculäre Katheter (ZVK, Port, PVK), Respirationstrakt, im Urin bei SABSI im Sinne einer sekundären Ausscheidung über die Nieren in ca. 15 %. Endokarditis in $> 5\%$ (nosokomiale SABSI) ggf. mit septisch-embolischen Komplikationen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Spondylodiscitis, Meningitis, Abszesse in parenchymatösen Organen.

Pg.: Sepsis ist eine fazettenreiche Wirtsantwort auf eine Infektion, die signifikant durch endogene Faktoren verstärkt werden kann. Eine Sepsis beinhaltet die frühzeitige Aktivierung pro- und anti-inflammatorischer Antworten. Patienten mit einer Sepsis sind sehr heterogen bezüglich der Quelle der Infektion und den auslösenden Mikroorganismen (Menge und Virulenz), Alter, genetischem Hintergrund, Komorbiditäten, chronischer Medikation und Lebensführung. Daraus resultiert eine hohe Variabilität bezüglich der Immunantwort, der Überlebensrate und dem Nutzen potentieller Therapien.

Pathophysiologie der Organschädigungen: „Four Hit Model“:

- „first hit“ = akute Verletzung/akuter Infekt (z.B. Pneumonie)
- „second hit“ = Multiorgandysfunktionssyndrom (z.B. Ischämie-Reperfusion, toxische Sauerstoffmetabolite, Verlust kapillärer Endothel-Barrierfunktion)
- „third hit“ = global increased permeability syndrome (GIPS)
- „fourth hit“ = negative kumulative Flüssigkeitsbilanz und resultierende Hypovolämie (oft iatrogen).

Entscheidender Wendepunkt 3. Tag nach Schockbeginn. Auf distributiven Schock (arterielle Vasodilatation und transkapillärer Albuminverlust) folgende hämodynamische Stabilisierung mit „Verschließen“ des kapillären Lecks, Wiederherstellung der Diurese und Mobilisation von extravaskulärer Flüssigkeit.

KL.: Diagnostische Kriterien für Sepsis und septischen Schock: Siehe Sepsis-3-Definitionen

SOFA-Score-Punkte	1	2	3	4
<u>Lunge</u> PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 mit maschineller Beatmung	< 100
<u>Gerinnung</u> Thrombozyten x 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<u>Leber</u> Bilirubin, mg/dl µmol/l	1,2 - 1,9 20 - 32	2,0 - 5,9 / > 4 33 - 101 / > 70	6,0 - 11,9 102 - 204	> 12,0 > 204
<u>Herz/Kreislauf</u> Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosierung)*)	Dopamin 5,1 - 15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1*)	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1*)
<u>ZNS</u> Glasgow Coma Scale	13 - 14	10 - 12	6 - 9	> 6
<u>Niere</u> Kreatinin, mg/dl µmol/l oder Diurese	1,2 - 1,9 110 - 170	2,0 - 3,4 171 - 299	3,5 - 4,9 300 - 400 oder < 500 ml/d	> 5,0 > 440 oder < 200 ml/d

*) Adrenerge Substanzen für mindestens 1 h (Dosierung in µg/kg x Min)

Ko.: Mehrorgandysfunktion (reversibel) bzw. Mehrorganversagen (irreversibel)

Fulminante Verlaufsformen der Sepsis:

- Meningokokkensepsis (petechiale Hautblutungen und Verbrauchskoagulopathie, evtl. mit bilateraler Nebennierennekrose „Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom“)
- Sepsis nach Splenektomie (siehe OPSI-Syndrom)
- Landouzy-Sepsis: Septische Verlaufsform der Tuberkulose bei Immunsuppression
- Toxic shock syndrome (TSS)
 - Staphylokokken-assoziiertes TSS durch TSS-Toxin 1 bei vaginalen Infektionen, z.B. „Tamponassoziertes Schocksyndrom“ (Bildung von Exotoxin C, Enterotoxin F); gynäkologisches Konsil
 - Streptokokken-assoziiertes TSS durch Enterotoxine von Bakterien der Gruppe A-Streptokokken (GAS) bei nekrotisierender Faszitis oder Myositis; chirurgisches Konsil

DD: Bei hypovolämischem Schock ZVD ↓, bei Herzversagen meist ↑! Volumenmangel: Kollabierte Venen; kardiogener Schock: Gestaute Venen. Gut zu beurteilen: Venen Zungengrund und Hals

Di.: Siehe Definition und Klinik. Echokardiographie mittels TEE bei allen SABSI-Patienten. DUKE-Kriterien der Endokarditis beachten (s. dort). Alleiniges TTE nur bei unkomplizierten SABSI-Fällen nach strenger Def. sowie bei KI zur TEE. Falsch-negative TTE-Befunde in bis zu 20 %!

Th.: Die SSC 2012-Empfehlungen stellen die Basis für das Management dieser Patienten dar, durch deren Umsetzung die Letalität gesenkt werden konnte, v.a. die beiden SSC Bündel:

SSC Bündel 2012 < 3 h (Sofort beginnen und innerhalb von < 3 Stunden erreichen.)

- Laktat messen (Hyperlaktatämie erhöht unabhängig vom Vasopressorbedarf das Letalitätsrisiko)
- Blutkulturen vor Gabe von Antibiotika
- Breitspektrum-Antibiotika (hierbei ist die adäquate antibiotische Therapie entscheidend)
- 30 ml/kg KG Kristalloide bei Hypotension bzw. Laktat ≥ 2 (- 4) mmol/L

SSC Bündel 2012 < 6 h (Sofort beginnen und innerhalb von < 6 h erreichen.)

- Vasopressoren (bei Hypotonie, die nicht auf initiale Flüssigkeitsgabe reagiert), MAP ≥ 65 mmHg
Bei vorbestehendem arteriellen Hypertonus höhere MAP Werte anstreben (z. B. 80 - 85 mmHg), da weniger Nierendysfunktion und Bedarf an Nierenersatzverfahren nachgewiesen.
- Bei persistierender arterieller Hypotension trotz Volumengabe (septischer Schock) oder initiales Laktat ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL)
 - ZVD messen (Therapieziel: ZVD 8 - 12 mmHg)
 - Zentralvenöse Sättigung messen (ScvO₂) (Therapieziel: ≥ 70 %)
- Wiederholte Laktatmessung, wenn initiales Laktat erhöht war. (Therapieziel: Normalisierung)

Besser als ZVD-Steuerung ist die titrierte personalisierte Flüssigkeitszufuhr unter Monitoring des Ansprechens der Patienten, wie Vorlasttests, z.B. der Fußhebetest (passive leg raising test) oder der end-expiratorische Verschlussstest (15 Sekunden endexpiratorischer Verschlussdruck erhöht die Vorlast), sowie funktionelle hämodynamische Messungen, wie Schlagvolumen-Variabilität (SVV) oder Pulsdruck-Variabilität (PPV). Ein konservatives, auf den distributiven Schock folgendes Flüssigkeitsmanagement (conservative late fluid management, CLFM) mit negativer Bilanz

an zwei aufeinander folgenden Tagen innerhalb der ersten Woche ist ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben. Bei Patienten, die nicht spontan ausschwemmen: Aktiver Flüssigkeitsentzug (late goal directed fluid removal) mit Diuretika (Furosemid) bzw. Nierenersatzverfahren, EVLWI.

SSC 2012 Empfehlungen I - III:

Nach evidenzbasierter Medizin im GRADE-System: Nur 2 Empfehlungsgrade: Stark: Empfehlung (1); schwach: Vorschlag (2); Qualität der Beweislage (Evidenz) (A hoch – D niedrig):

I. Initiale Wiederherstellung und Infektionsbelange

A. Initiale Wiederherstellung der Organperfusion

- Bei Hypoperfusion (Hypotension nach initialem Flüssigkeitsbolus) oder Laktat ≥ 2 (- 4) mmol/l (1C)
- Wiederholte Laktatmessung, wenn initiales Laktat erhöht war.

B. Routine-Screening potentiell infektiöser Schwerkranker im Krankenhaus(1C)

C. Diagnose Infektion

- Geeignete mikrobiologische Kulturen von klinisch indizierten Orten vor Antibiotikagabe, ohne signifikante Verzögerung des Beginns der Antibiose (1C)
- ≥ 2 Blutkulturen (aerob + anaerob), ≥ 1 perkutan, 1 aus jedem Gefäßzugang > 48 h (1C)
- Bildgebung, um Infektionsquelle zu bestätigen

D. Antimikrobielle Therapie

- Initial kalkulierte antimikrobielle Therapie i.v. < 1 h nach potentieller Ursache. Urs. (Bakterien, Pilze, Viren) (1B)
- Antimikrobielles Regime täglich reevaluieren und nach klinischer Besserung deeskalieren (1B)
- Procalcitonin / Biomarker, um Antibiose abzusetzen, wenn kein Infektionsnachweis (2C).
- Empirische Kombinationstherapie für max. 3 - 5 Tage nur bei neutropenischen Patienten (2B) und multiresistenten Keimen (Acinetobacter und Pseudomonas spp.)
- SABS: s. Therapie Endokarditis

E. Identifikation und Kontrolle der Infektionsquelle

- Intervention zur Fokuskontrolle innerhalb ersten 12 h (1C) (neueste Daten: < 6 h Letalität \downarrow)
- Fokussanierung: Entfernung infizierter Katheter und Fremdmaterial, Abszessdrainage, Laparotomie/Laparoskopie (UG)

F. Prävention Infektion

- Orale Desinfektion mit Antiseptikum zur Mundpflege (2B), weniger Ventilator-assoziierte Pneumonien
- Halbaufrechte Körperposition, Händedesinfektion, Hygienemaßnahmen

II. Hämodynamische Unterstützung und adjuvante Therapie

G. Flüssigkeitstherapie

- Kristalloide sind erste Wahl (1B), ≥ 30 ml/kg KG Kristalloide (1C)
- Hydroxyäthylstärke (HAS, HES) für Volumentherapie wird nicht empfohlen (1B)!
- Volumenbelastung solange hämodynamische Verbesserung nachweisbar ist.

H. Vasopressoren

- Noradrenalin Vasopressor der 1. Wahl (1B)
- Allen Patienten mit Vasopressoren möglichst arteriellen Katheter legen
- I. Inotrope Therapie: Dobutamin 1. Wahl bei myokardialer Dysfunktion (1C)

J. Steroide

- Ohne Schock oder bei auf Volumengabe und Vasopressoren reagierendem Schock: Keine Steroide
- Persistierender Schock: kontinuierlich i.v. 200 mg Hydrocortison/Tag (2C), Ausschleichen
Risiko von Hyperglykämie, Hyponatriämie. Abbau vermindert: ggf. nur 30 - 60 mg/Tag nötig.

III. Supportive Therapie

K. Blutprodukte: Substitution Erythrozyten bei Hb < 7 g/dl (Ziel 7 - 9) (1B), keine FFP ohne Blutung/invasive Prozeduren(2D), Thrombozytengabe bei < 10.000 /ml ohne, > 50.000 /ml mit Blutung

M. Maschinelle Beatmung der Sepsis-induzierten akuten Lungenschädigung (ARDS): Siehe dort

N. Sedierung, Analgesie; Neuromuskuläre Blockade (möglichst vermeiden)

O. Glukose Kontrolle - BZ alle 1 - 2 h, wenn stabil alle 4 h; Ziel: Blutzucker ≤ 180 mg/dl (1A),

P. Nierenersatzverfahren: kontinuierliche bei hämodynamisch instabilen Patienten (2D)

Q. Bikarbonattherapie - Keine Azidosepufferung, solange pH $\geq 7,15$ (2B)

R. Prophylaxe tiefe Venenthrombose - Kreatinin-Clearance < 30 ml/min LMWH (2C) / UFH (1A)

S. Stressulcus Prophylaxe: mit Risikofaktoren: H₂-Blocker (1B), Protonen-Pumpen-Inhibitoren (2D)

T. Ernährung: Oral oder enteral < 48 h (2C), volle kalorische Ernährung in 1. Woche vermeiden.

Prg: Ca. 40 % Sepsis-Überlebende beeinträchtigt (critical illness polyneuropathy [CIP], CI myopathy [CIM], neurokognitive Einschränkungen, post traumatic stress disorder [PTSD], Depressionen. Marmorierungsscore der Haut am Knie Mikrozirkulationsstörungen (Mottling-Score) korreliert mit Überleben: Score 0 = keine, 1 = Münzgröße; 2 = nicht oberhalb Kniescheibe, 3 = nicht oberhalb Mitte Oberschenkel, 4 = nicht oberhalb des Leistenbandes, 5 = oberhalb des Leistenbandes.

Gesamtletalität in Deutschland 2013 ohne 10 %, mit schwerer Sepsis 40 %, im septischen Schock bei 48 %. Letalität 20 % bei nosokomialer und bis 40 % bei ambulant erworbener SABS.

Cave: Hyperlaktatämie erhöht unabhängig vom Vasopressorbedarf das Letalitätsrisiko.

Schwere Sepsis und septischer Schock sind die dritthäufigste Todesursache im Krankenhaus!
Jeder Zeitverlust vor Beginn einer effektiven Therapie verschlechtert die Prognose!