

Wahl des Therapie-Regimes nach individuellen Kriterien

Indikationen zur Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, charakterisiert durch Insulinresistenz und zunehmendes Beta-Zellversagen. Während das Ausmaß der Insulinresistenz in der Regel nur mäßigen Schwankungen unterliegt, bedingt primär das progrediente Beta-Zellversagen die Notwendigkeit der Therapieeskalation im Verlauf des Diabetes mellitus.

Die Indikation zur Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes besteht bei Versagen einer oralen Therapie, kann unter bestimmten Gegebenheiten aber auch Primärtherapie sein. Sondersituationen, wie Infektionserkrankungen, chirurgische Eingriffe oder Gestationsdiabetes können weitere Indikationen für den Beginn einer dann zumindest vorübergehenden Insulintherapie sein. Der Therapieeinstieg mit einem Basalinsulin (in Kombination mit oralen Antidiabetika) ist sinnvoll bei erhaltener Beta-Zell-Restfunktion. Der Ausbau hin zu einer Basis-Bolus-Therapie (intensiviert konventionelle Therapie) wird notwendig bei zunehmendem Beta-Zellversagen und imitiert in physiologischer Form das normale Sekretionsmuster der Beta-Zelle. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Mischinsulintherapie (konventionelle Therapie) eine Alternative darstellen.

Je nach Ausmaß der Stoffwechsellage und Insulinresistenz variiert die Einstiegsdosis in einem Bereich von 0,15–0,5 E/kg KG. Circa 40–50 % sind als Basalinsulin und 50–60 % als Mahlzeiteninsulin (prandiales Insulin) notwendig. Die Insulindosisanpassung (Titration) muss systematisch erfolgen, in der Regel zunächst mit der Optimierung des Nüchternblutzuckerwertes, gefolgt von präprandialen Blutzuckerwerten, zuletzt die postprandialen Blutzuckerwerte. Die Wahl des Therapie-Regimes und des Insulintyps muss nach individuellen Kriterien, das heißt nach Blutzuckertagesprofil, Alter, Diabetesdauer, persönlichen Fähigkeiten, Lebensumständen, Compliance und dem individuellen Therapieziel getroffen werden.

In Deutschland werden 27 % aller Diabetiker mit Insulin behandelt, davon 16 % in Monotherapie und 11 % in einer Kombination mit oralen Antidiabetika [1]. Die Einstellungsqualität vieler Patienten mit Typ-2-Diabetes ist insgesamt jedoch nicht ausreichend und erfüllt nur selten die empfohlenen Therapieziele der Deutschen Diabetes Gesellschaft (siehe **Tabelle 1**). So haben nur circa 40 % der Diabetiker HbA_{1c}-Werte unter 7 % und nur 26 % einen HbA_{1c} unter 6,5 % [2]. Eine Analyse der Daten zeigt, dass insbe-

sondere die Umstellung auf Insulin häufig zu lange herausgezögert wird. So beträgt die durchschnittliche Diabetesdauer bis zum Beginn einer Insulintherapie in Deutschland über neun Jahre. In den letzten wenigen Jahren haben neue Insuline sowie ein besseres Verständnis bezüglich der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes mellitus die Optionen hinsichtlich eines praktikableren und effektiveren Einsatzes von Insulin für niedergelassene Ärzte erheblich verbessert.

Diese Übersicht beschreibt die Pathophysiologie von basaler und prandialer Insulinsekretion bei Typ-2-Diabetes, diskutiert die Indikationen der Insulintherapie, beschreibt die Charakteristika zur Verfügung stehender Insuline und gibt eine Übersicht über alle gebräuchlichen Therapie-Regime mit praktischen Handlungsanweisungen.

● Pathophysiologie der Beta-Zelle

Die Blutglukose setzt sich aus den aus der Nahrung resorbierten Kohlehydraten und der in der Leber gebildeten Glukose (Glukoneogenese) zusammen. Hierbei wirken die Glukosekonzentration und der Glukoseanstieg als direkter Stimulus auf die Insulinfreisetzung [3]. Der postprandiale Glukoseanstieg, der bis zu 30-fach höher sein kann als die zwischen den Mahlzeiten in der Leber gebildete Glukose, löst eine Insulinfreisetzung mit typischen Charakteristika aus. Die erste Phase der Insulinsekretion dauert etwa zehn Minuten und ist primär für die Suppression der hepatischen Glukoseproduktion verantwortlich. Die zweite Phase der Insulinsekretion, Dauer circa zwei Stunden, ist für die Abdeckung der Mahlzeiten-Kohlehydrate verantwortlich.

Schon vor Manifestation des Diabetes mellitus (Prädiabetes) kommt es primär zu einer Störung der ersten Phase, im weiteren Verlauf der Erkrankung zusätzlich zu einem graduellen Verlust der zweiten Phase. Zwischen den Mahlzeiten besteht eine kontinuierliche Sekretion von Insulin, welches für verschiedene Stoffwechsellagevorgänge zuständig ist (basales Insulin). Die Insulinausschüttung der normalen Beta-Zelle korreliert mit der Höhe des Blutzuckerspiegels. Bei über längere Zeit erhöhten Blutzuckerspiegeln kommt es zu einer Abnahme der Insulinantwort, die in frühen Stadien reversibel ist, dem so genannten Beta-Zell-Erschöpfen,

Tab. 3 Vorgehen bei Bedtime/BOT Insulintherapie

Wer?	Wie?
Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA_{1c} persistierend über 3 Monate > 7% • Nüchternblutzucker > 110 mg/dl (> 6,1 mmol/l) 	Start mit Basalinsulin 8–10 E <ul style="list-style-type: none"> • Titration der Insulindosis alle 2–5 Tage bis der Nüchtern-Zielwert < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l) erreicht ist • Bei NPH-Insulin notwendig: gelegentliche BZ-Kontrollen um 2.00 Uhr, Dosissteigerung nur bei Werten > 120 mg/dl (6,7 mmol/l)

Tab. 4 Titrationsschema Bedtime/BOT (mod. nach [14])

Nüchternblutzucker	Dosissteigerung
> 180 mg/dl (10,0 mmol/l)	+ 8 E
> 160 mg/dl (8,9 mmol/l)	+ 6 E
> 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	+ 4 E
> 120 mg/dl (6,7 mmol/l)	+ 2 E
< 80 mg/dl (4,4 mmol/l)	- 2 E

Tab. 5 Vorgehen bei Mischinsulintherapie (konventionelle Insulintherapie, CT)

Wer?	Wie?
Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA_{1c} persistierend über 3 Monate > 7% • Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika • ausgeprägte postprandiale BZ-Spitzen (von Vorteil hier: Mischinsulin mit 50% schnell wirksamem Anteil) • ICT nicht umsetzbar 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} < 7,5% Startdosis 0,2 E/kg KG/Tag, Insulinverteilung: 2/3 morgens, 1/3 abends • HbA_{1c} > 7,5% Startdosis 0,3 E/kg KG/Tag, Insulinverteilung: 2/3 morgens, 1/3 abends • Dosisanpassung durch Erhöhung um jeweils 10–20% der jeweiligen Dosis

Tab. 1 Zielwerte bei Diabetes mellitus

Parameter	Zielwert
HbA _{1c}	< 6,5%
Nüchtern-Glukose	< 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l)
postprandiale Glukose	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dl (< 5 mmol/l)
Triglyceride	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
Blutdruck	< 130/80 mmHg

Tab. 2 Pharmakokinetik (Angaben näherungsweise)

Insulin	Wirkbeginn (min.)	Wirkmaximum (h)	Wirkdauer (h)
Kurzwirksame Insuline			
Normalinsuline	30–60	2	4–6
Analog-Insuline			
• Insulin Glulisin Apidra®	5–10	1	3–4
• Insulin Lispro Humalog®, Liprolog®	5–10	1	3–4
• Insulin Aspart NovoRapid®	5–10	1	3–4
Langwirksame Insuline			
NPH-Insuline	1–2	4–6	10–16
Analog-Insuline			
• Insulin Detemir (Levemir®)	1–2	6–8	16–20
• Insulin Glargin (Lantus®)	1–2	–	20–24
Mischinsuline			
NPH-Mischinsuline 30/70	30–60	zweifach	10–16
NPH-Mischinsuline 50/50	30–60	zweifach	10–16
Analogmischinsulin			
• Humalog Mix25®, Liprolog Mix25®	5–10	zweifach	10–16
• Humalog Mix50®, Liprolog Mix50®	5–10	zweifach	10–16
• NovoMix30®	5–10	zweifach	10–16
Inhalatives Insulin			
Exubera®	5–10	1	4–6

hervorgerufen durch die Glukose-Toxizität [4]. Beim manifesten Diabetes mellitus Typ 2 ist die erste Phase der Insulinausschüttung verloren, die zweite Phase inadäquat und verzögert. Häufig produziert die Beta-Zelle bereits vor Diagnosestellung des Diabetes überproportional viel Insulin zur Kompensation der Insulinresistenz, im Verlauf jedoch kommt es zum beschriebenen Verlust der Beta-Zell-Kapazität [5]. Bei der klinischen Diagnosestellung sind bereits 50 % der normalen Beta-Zell Funktion verloren. In der UKPD-Studie konnte gezeigt werden, dass die Funktion kontinuierlich weiter abnimmt und die Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Insulin diesen Prozess nicht aufhalten kann [6]. Neue Studienergebnisse mit Thiazolidindionen geben Hinweise darauf, dass dieser Prozess erheblich verzögert wird [7]. Die vor der Markteinführung stehenden Substanzen aus der Klasse der Inkretine zeigen in tierexperimentellen Studien eine Tendenz zur Regeneration beziehungsweise Zunahme der Beta-Zell Masse [8].

● Therapieoptionen

Insuline werden unterteilt in langwirksame und kurzwirksame Insuline. Sowohl bei lang- als auch kurzwirksamen Insulinen wird zudem zwischen traditionellen Human- und Analog-Insulinen unterschieden. Mischinsuline, deren langwirksamer Anteil immer einem NPH-Insulin (neutrales Protamin Hagedorn) entspricht, können als kurzwirksame

Insuline sowohl humanes Normalinsulin als auch kurzwirksame Analog-Insuline beinhalten (siehe **Tabelle 2**). Traditionelles langwirksames Insulin (NPH-Insulin) weist im Vergleich zu langwirksamen Analog-Insulinen (Insulin Detemir, Insulin Glargin) eine höhere Variabilität der Wirkung auf [9]. Weiterhin ist die Rate an Hypoglykämien erhöht, bedingt durch das Wirkprofil mit einem Wirkungsmaximum nach 4–6 Stunden [10]. Humane Normalinsuline haben den Nachteil eines notwendigen, in der Regel 30-minütigen Spritz-Ess-Abstandes, um aufgrund der langsameren Anflutung eine bessere Kontrolle der postprandialen Blutzuckerspitzen zu ermöglichen. Mischinsuline setzten eine adäquate Therapieführung hinsichtlich des Zeitpunkts und der Menge der Nahrungsaufnahme voraus.

● Therapie-Regime

Idealerweise imitiert die Insulintherapie die normale physiologische Insulinsekretion, beziehungsweise unterstützt in Phasen des Defizits. In der Praxis muss die Insulintherapie auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten sein, das heißt gezielt Probleme im Blutzuckertagesprofil angehen, persönliche Fähigkeiten, Lebensumstände, Compliance und das individuelle Therapieziel mit berücksichtigen.

Bedtime Insulintherapie (NPH), Basal unterstützte orale Therapie (BOT)

Unter Fortführung der oralen Medikation wird ein Basalinsulin (NPH zwischen 22.00 und 23.00 Uhr, Insulin

Glargin zu einem fixen beliebigen Zeitpunkt, Insulin Detemir zum Abendessen oder vor dem Zubettgehen) gegeben. Besonders effektiv ist die Kombination von Basalinsulin mit zwei verschiedenen oralen Antidiabetika [11]. Hinsichtlich der Effektivität zeigen sich NPH, Insulin Glargin und Insulin Detemir vergleichbar, jedoch ist die Zahl an Hypoglykämien bei langwirksamen Analog-Insulinen um bis zu 40 % reduziert [11, 12]. Geeignet ist diese Therapie bei ausreichender Beta-Zell-Restfunktion und erhöhten Nüchtern-Glukose-Werten. Gesteuert wird diese Therapieform durch Titration bis zum Erreichen des Nüchtern-Zielwertes von unter 100 mg/dl (5,6 mmol/l). Dieser Nüchtern-Zielwert ist häufig Voraussetzung, um einen HbA_{1c} unter 7 % zu

erlangen. Zudem ist die Nüchtern- (und präprandiale) Blutzuckerkonzentration relevant für die Beta-Zellfunktion. Bereits bei Nüchtern-Glukosekonzentrationen von 130–140 mg/dl (7,2–7,8 mmol/l) liegt bereits eine halb maximale Stimulation der Beta-Zelle vor [13]. Das praktische Vorgehen ist in **Tabelle 3** und **Tabelle 4** (14) aufgeführt.

rung des Blutzuckerprofils herbeiführen. Diese Therapieform ist verhältnismäßig unflexibel, akzeptable Ergebnisse sind durch adäquate Therapieführung hinsichtlich Zeitpunkt und der Menge der Nahrungsaufnahme möglich. Die Mischinsulintherapie hat Vorteile gegenüber der Bedtime/BOT-Therapie, falls Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika vorliegen oder ausgeprägte postprandiale Blutzuckeranstiege bei guten Nüchternwerten auffallen. Die Effektivität beider Therapieformen ist hinsichtlich des HbA_{1c}-Wertes vergleichbar, jedoch ist mit der Mischinsulintherapie eine größere Zahl von Hypoglykämien, vermehrte Gewichtszunahme und ein höherer Insulinbedarf verbunden [15, 16]. Die

dialen Blutzuckerwert eine Dosisanpassung (Korrektur) durchgeführt werden. Weiterhin kann mit dieser Therapieform gezielt die Dosis bei geplanter körperlicher Aktivität reduziert werden (z. B. Reduktion der Mahlzeiten-Insulindosis vor körperlicher Aktivität um 30–50 %). Das Vorgehen ist in **Tabelle 6** beschrieben.

Intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT, Basis-Bolus Therapie)

Die ICT ist der Goldstandard der Insulintherapie. Hierunter sind die besten Ergebnisse zu erzielen. Je näher der HbA_{1c}-Wert dem Zielbereich kommt, desto relevanter sind postprandiale Blutzuckerspitzen [17]. Eine Bedtime/BOT-Insulintherapie kann bei Nicht-Erreichen des HbA_{1c}-Zielwertes sukzessive (zunächst ein kurzwirksames Insulin zur Problemzeit) oder komplett eingeleitet werden [18]. Kurzwirksame Insulin-Analoga sind bei ausgeprägten postprandialen Blutzuckerspitzen (> 140–160 mg/dl; 7,8–8,8 mmol/l) oder Hypoglykämieeigung dem Normalinsulin überlegen. Besonders effektiv, bei gleichzeitig reduzierter Hypoglykämierate, ist die Kombination aus kurz- und langwirk-

samen Insulinanaloga [19]. Wenn möglich sollte Metformin fortgeführt werden. Dosisanpassungen sind wie im vorigen Absatz aufgeführt möglich. Die Einstiegsdosierung ist in **Tabelle 7** aufgeführt.

● **Conclusio**

Der Einstieg in die Insulintherapie stellt nach wie vor eine große Hürde bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus dar. Mithilfe neuer Insuline sowie praktikabler Schemata ist es für Ärzte und Patienten einfacher möglich, nach Nicht-Erreichen des Therapieziels mit der Insulintherapie zu beginnen. Sollte der Patient nicht zu überzeugen sein, bleibt als Alternative die inhalative Form des Insulins. Zwar zeigen Insulin-Analoga verschiedene Vorteile

gegenüber den traditionellen Human-Insulinen, der Nachweis von Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte steht jedoch noch aus. In den nächsten wenigen Jahren werden verschiedene Studien hier neue Daten liefern. Neben einer optimalen Blutzuckerregulation muss jedoch immer wieder auf die Notwendigkeit einer umfassenden, multimodalen Therapie hingewiesen werden. Durch konsequente, multimodale Therapie hinsichtlich Blutzucker, Lipide und Blutdruck kann die Mortalität bei Typ-2-Diabetes um 50 % reduziert werden, was eindrucksvoll in der Steno-2-Studie belegt wurde (20).

Dr. med. Thorsten Siegmund

Tab. 6 Vorgehen bei prandialer (supplementärer) Insulintherapie

Wer?	Wie?
Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA_{1c} persistierend über 3 Monate > 7 % • ausgeprägte postprandiale BZ-Spitzen • akzeptable (< 160 mg/dl, < 8,9 mmol/l) Nüchtern-Glukose 	<ul style="list-style-type: none"> • Startdosis: Nüchtern-Glukose x 0,2 = Tagesinsulindosis • Aufteilung der Dosis im Verhältnis 2:1:1 • Dosis titration durch Erhöhung um jeweils 10–20 % der jeweiligen Dosis bis der folgende präprandiale Blutzuckerwert bei 90–120 mg/dl (5–6,7 mmol/l) liegt • Beginn mit einem Basalinsulin, sollte die Nüchtern-Glukose nach 3 Wochen > 110 mg/dl (5,6 mmol/l) sein

Tab. 7 Vorgehen bei intensiviert konventioneller Insulintherapie (ICT, Basis-Bolus Therapie)

Wer?	Wie?
Typ-2-Diabetes <ul style="list-style-type: none"> • Unter (multipler) oraler Therapie HbA_{1c} persistierend über 3 Monate > 7 % • als primäre Therapiewahl • als Ausbau der Bedtime/BOT-Therapie • geht gezielt Nüchtern-Glukose und postprandiale Blutzuckerspitzen an 	Insulinnaiv <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} < 7,5 % - Startdosis gesamt 0,3 E/kg KG/Tag Insulinverteilung: 40 % Basal-Insulin 60 % kurzwirksames Insulin (Verteilung im Verhältnis von 2:1:1) <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} > 7,5 % - Startdosis gesamt 0,4 E/kg KG/Tag Insulinverteilung: 40 % Basal-Insulin 60 % kurzwirksames Insulin (Verteilung im Verhältnis von 2:1:1) Vortherapie Bedtime/BOT <p>Dosisreduktion Basalinsulin um 20 %</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} < 7,5 % - Startdosis prandiales Insulin 0,2 E/kg KG (Insulinverteilung von 2:1:1) • HbA_{1c} > 7,5 % - Startdosis prandiales Insulin 0,3 E/kg KG (Insulinverteilung von 2:1:1) • Dosis titration durch Erhöhung um jeweils 10–20 % der jeweiligen Dosis

erlangen. Zudem ist die Nüchtern- (und präprandiale) Blutzuckerkonzentration relevant für die Beta-Zellfunktion. Bereits bei Nüchtern-Glukosekonzentrationen von 130–140 mg/dl (7,2–7,8 mmol/l) liegt bereits eine halb maximale Stimulation der Beta-Zelle vor [13]. Das praktische Vorgehen ist in **Tabelle 3** und **Tabelle 4** (14) aufgeführt.

Mischinsulintherapie (CT, konventionelle Insulintherapie)

Wenn möglich unter Fortführung von Metformin Beginn mit zweimal täglich Mischinsulin. Bei ausgeprägter postprandialer Blutzucker-Problematik ist ein Mischinsulin mit höherem schnell wirksamen Insulin Anteil vorteilhaft, gegebenenfalls kann auch ein Analog-Mischinsulin eine Verbesse-

Einstiegsdosierung ist in **Tabelle 5** aufgeführt.

Prandiale (supplementäre) Insulintherapie

Diese Therapieform zeichnet sich durch große Flexibilität aus und ist gut geeignet bei ausgeprägten postprandialen Blutzuckerspitzen und noch akzeptabler Nüchtern-Glukose, in der Regel also in einer frühen Phase des Diabetes mellitus. Wenn möglich sollte Metformin fortgeführt werden. Das Insulin wird physiologisch gezielt zur Mahlzeit gespritzt. Je nach Fähigkeiten des Patienten kann mit fixen Dosen gearbeitet werden oder bei stark variierenden Mahlzeitengrößen die Dosis an den Kohlehydratanteil der jeweiligen Mahlzeit angepasst werden (BE-Faktoren). Zudem kann abhängig vom präpran-

Kurs beim

1. DEUTSCHEN INTERNISTENTAG
Aktuelle Diabetologie für die tägliche Praxis
des Typ-2-Diabetes



Möchten Sie mehr über den aktuellen Stand bei Diagnose und Therapie des Typ-2-Diabetes wissen?

Informieren Sie sich im Kurs „Aktuelle Diabetologie für die tägliche Praxis des Typ-2-Diabetes“ beim 1. Deutschen Internistentag! Im Kurs werden Sie zunächst über Pathogenese (vom metabolischen Syndrom zur Gefäßerkrankung), Früherkennung und Prävention bei Typ-2-Diabetes auf den neuesten Stand gebracht. Im Anschluss daran wird auf Ernährungstherapie und die oralen Antidiabetika eingegangen. Dabei wird auch Innovationen auf dem Tablettenmarkt Rechnung getragen. Natürlich spielt die Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes eine wichtige Rolle. Auch

auf diabetische Folgeschäden unter besonderer Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos wird ausführlich eingegangen werden. Anschließend bleibt noch genügend Zeit, in einer Round-Table-Diskussion mit den Referenten offene Fragen zu besprechen und Probleme aus der täglichen Praxis zu diskutieren. Eine CME-Zertifizierung für den Kurs ist beantragt.

Der Kurs findet am Freitag, dem **26. Oktober 2007**, von 9.00–16.00 Uhr statt. Die Kursleitung hat *Prof. Dr. H. Mehnert, München*, inne. Weitere Referenten sind *Dr. K. Funke, Potsdam*, *Prof. Dr. O. Schnell, München* und *Dr. P. Schwarz, Dresden*.

In den Kursgebühren ist der Eintritt zum 1. Deutschen Internistentag für den Kurstag enthalten. Weitere Informationen und Anmeldung unter www.deutscherinternistentag.de

Dr. Thorsten Siegmund ist leitender Oberarzt an der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie am Städtischen Klinikum Bogenhausen in München.

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von **BDI aktuell**.

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Zeitschrift *Notfall & Hausarztmedizin* 2007; 33: 140-144. Alle Rechte vorbehalten.

Inadäquate systemische Gewebepfusion schnell beheben

Diagnostik und Therapie des akuten Myokardinfarkts mit kardiogenem Schock

Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist mit etwa 70 % der akute Myokardinfarkt. Trotz Fortschritten in der Infarkttherapie liegt die Sterblichkeit bei manifestem Schock weiterhin bei 50-70 %. Primär-diagnostik nach klinischer Untersuchung und EKG ist die Echokardiografie, die auch differenzialdiagnostische Ursachen abklären kann. Die effektive Therapie des infarktbedingten kardiogenen Schocks besteht aus drei Bausteinen: einer allgemeinen intensivmedizinischen Behandlung (Kreislaufstabilisierung, Oxygenierung), einer schnellstmöglichen Reperfusionstherapie (PCI) und – falls erforderlich dem Einsatz von mechanischen Unterstützungssystemen wie zum Beispiel der intraaortalen Gegenpulsationspumpe (IABP).

Der kardiogene Schock ist ein Zustand einer inadäquaten systemischen Gewebepfusion bedingt durch eine verringerte Förderleistung des Herzens infolge einer funktionellen Einschränkung oder einer mechanischen Behinderung trotz ausreichendem Volumenstatus. Hauptursache des kardiogenen Schocks ist der akute Myokardinfarkt, etwa 8–9 % der Betroffenen erleiden einen kardiogenen Schock. Risikofaktoren für eine Schockentwicklung im Rahmen des akuten Myokardinfarktes sind: Alter, Diabetes, Zustand nach Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschluss-

krankheit (pAVK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Vorderwand- oder Hinterwandinfarkt mit rechtsventrikulärer Beteiligung. Bei den meisten Patienten entwickelt sich ein kardiogener Schock erst innerhalb mehrerer Stunden (median 4,6 Stunden [3]), wobei häufig ein myogenes Pumpversagen zugrunde liegt. Entwickelt sich der Schock akut, deutet dies dagegen eher auf eine mechanische Komplikation hin.

Diagnostik

● Erste Maßnahme ist das EKG

Zur Ermittlung der Ursache von thorakalen Schmerzen oder bei jedem unklaren Schockgeschehen (siehe Tab. 2 und 3) sollte sofort ein Zwölfkanal-EKG geschrieben werden. Sieht man signifikante ST-Streckenhebungen oder einen Linksschenkelblock (mit

tes, Klappendysfunktion oder Perikardtamponade sind ebenso rasch zu detektieren wie eine Rechtsherzbelastung bei akuter Lungenembolie. Gelegentlich lässt sich auch eine Dissektionsmembran in der Aorta ascendens darstellen.

● Laborwerte

Als Aufnahmelaborwerte bestimmt man zunächst Blutbild, Quickwert/INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Aspartataminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT), Laktatdehydrogenase (LDH), Creatinkinase (CK), CK-MB, und Troponin (T oder I). Im weiteren Verlauf sollten die Gerinnungsparameter und das Blutbild mindestens einmal täglich kontrolliert werden. Eine höhere Kontrollfrequenz erfordern CK und CK-MB: Deren Serumwerte sollten zumindest so lange alle sechs Stunden ermittelt werden, bis deren Maximum erreicht ist. Dies hilft dabei, die Größe des Infarktareals abzuschätzen. Mit einer Erhöhung der kardialen Troponine T und I ist etwa vier Stunden nach Eintritt des Myokardschadens zu rechnen. Ein Anstieg der CK-MB ist nach vier bis sechs Stunden zu erwarten. Eine tägliche Kontrolle der Entzündungsparameter, wie dem C-reaktiven Protein (evtl. Procalcitonin), halten wir zur frühzeitigen Detektion und Therapie eines entzündlichen Geschehens, häufig einer (Stauungs-)Pneumonie (siehe **Kasuistik**), für notwendig. Ebenso täglich sollten die Nieren- (Kreatinin, Harnstoff) und die Leberfunktion (Bilirubin, ASAT, ALAT) kontrolliert werden. Nach ausgeprägtem Schockgeschehen sind häufig extreme (bei erfolgreicher Schocktherapie rasch reversible) Erhöhungen von ALAT, ASAT, LDH und CK zu sehen.

● Laktat und Sauerstoffsättigung

Der Laktatwert und auch die zentralen Sauerstoffsättigungen geben Aufschluss über die Schwere des Schockgeschehens. Wesentlich besser als der Blutdruck zeigen sie die Perfusion der Endorgane an. Der Normwert der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ist über 70 %, der der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung liegt über 65 %. Sind die Werte niedriger, ist dies ein Zeichen für eine Gewebeshypoperfusion. Wichtig erscheint uns vor allem der Verlauf dieser Parameter, da damit das Ansprechen auf die Therapie oder ein Therapieversagen zu

typischer Angina pectoris), ist das weitere Vorgehen klar: Ein solches Bild erfordert eine schnellstmögliche Koronarangiografie.

Bei jedem Hinterwandinfarkt sollten die rechtspräkordialen Ableitungen erfasst werden, um eine rechtsventrikuläre Beteiligung erkennen zu können. EKG-Kriterium ist dabei eine ST-Streckenhebung in rV4 von mindestens 1 mm. Dies ist etwa bei 30 % der Hinterwandinfarkte der Fall. Auch ausgeprägte ST-Streckenhebungen sollten eine rasche Koronarangiografie nach sich ziehen, da hierbei häufig ein Verschluss des Ramus circumflexus (RCX), ein Hauptstammäquivalent oder eine koronare Mehrgefäßerkrankung vorliegen.

● Transthorakale Echokardiografie

Die neben dem EKG wichtigste Maßnahme zur initialen Abklärung eines kardiogenen Schocks ist die Echokardiografie. Hiermit lässt sich bettseitig sofort die globale linksventrikuläre Funktion beurteilen. Regionale Wandbewegungsstörungen, mechanische Komplikationen eines Myokardinfark-



Abb. 1 Marmorierte Haut - ein klinisches Zeichen des kardiogenen Schocks

krankheit (pAVK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Vorderwand- oder Hinterwandinfarkt mit rechtsventrikulärer Beteiligung.

Bei den meisten Patienten entwickelt sich ein kardiogener Schock erst innerhalb mehrerer Stunden (median 4,6 Stunden [3]), wobei häufig ein myogenes Pumpversagen zugrunde liegt. Entwickelt sich der Schock akut, deutet dies dagegen eher auf eine mechanische Komplikation hin.

● Pathophysiologie

Die Reduktion der kardialen Auswurfleistung bei ausreichendem Blutvolumen führt zu einem deutlichen Blutdruckabfall mit konsekutiver Minderperfusion der Endorgane (siehe Tab. 1). Kompensatorisch erfolgen eine Stimulation des Sympathikus, also eine Steigerung von Herzfrequenz und Kontraktilität, eine renale Flüssigkeitsretention (Steigerung der Vorlast) sowie eine periphere Vasokonstriktion zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks (Steigerung der Nachlast). Diese Mechanismen erhöhen jedoch alle den myokardialen Sauerstoffbedarf,

Die Reduktion der kardialen Auswurfleistung führt zu ...

1. systolischem Blutdruck < 90 mmHg über mindestens 30 Minuten bei ausreichender Vorlast, verbunden mit
2. Zeichen der Organminderperfusion
 - Kaltschweißigkeit
 - Unruhe, Verwirrtheit
 - Dyspnoe
 - livide, marmorierte Haut
 - Oligurie
 - Laktaterhöhung
 - erniedrigte arterielle und zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Tab. 1 Klinisches Bild des kardiogenen Schocks

mögliche Ursachen

Myokardinfarkt und kardiogener Schock (% nach [3])

- linksventrikuläres Pumpversagen (≥ 40 % der linksventrikulären Masse ischämisch) (78,5 %)
- Hinterwandinfarkt mit rechtsventrikulärer Beteiligung (2,8 %)
- mechanische Komplikationen**
- Ventrikelseptumruptur (3,9 %)
- Ruptur der freien Ventrikelwand \pm Perikardtamponade
- akute Mitralsuffizienz bei Papillarmuskeldysfunktion bzw. -ruptur (6,9 %)
- Rhythmusstörungen**

Tab. 2 Differenzialdiagnose

weitere Ursachen können sein ...

myogen

- Kardiomyopathien
- akute Peri-Myokarditis
- Pharmakokardiotoxizität bzw. -intoxikationen
- septische oder postpartale Kardiomyopathie

mechanisch

- dekompensiertes Vitium
- Endokarditis (akute Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz)
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Lungenembolie
- Perikardtamponade
- Spannungspneumothorax
- Rhythmusstörungen, entweder tachykard (supraventrikulär / ventrikulär) oder bradykard (höhergradiger arterioventrikulärer Block, sinuatrialer Block)
- Aortendissektion

Tab. 3 Weitere Ursachen eines kardiogenen Schocks

beurteilen ist. Eine Kontrolle des Säure-Basen-Status sowie der Oxygenierung bzw. Ventilation sollte zumindest im Abstand von acht Stunden, bei Bedarf auch wesentlich häufiger mithilfe einer Blutgasanalyse erfolgen. Bei den meisten Geräten zur Blutgasanalyse kann gleichzeitig auch der Elektrolytstatus kontrolliert werden. Hier ist besonderes Augenmerk auf den Kaliumwert zu legen.

● Röntgenthorax

Bei jedem Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt oder im kardiogenen Schock sollte ein Röntgenthorax erstellt werden. Dies darf allerdings zu keinen zeitlichen Verzögerungen der kausalen Therapie (Koronarangiografie!) führen und lässt sich auch gut mit der Lagekontrolle eines zentralen Venenkatheters oder Endotrachealtubus kombinieren.

● Koronarangiografie

Wichtigste Maßnahme bei einem kardiogenen Schock im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes ist die Koronarangiografie sowie die Rekanalisation des Infarktgefäßes. Denn je früher das Blut wieder ungestört fließen kann, desto besser ist die Prognose. Eine deutliche Prognoseverbesserung ist bis zu 36 Stunden nachgewiesen [4, 5]. Kann das betroffene Koronargefäß eröffnet und ein normaler Blutfluss gewährleistet werden, lässt sich die Mortalität der Patienten von 78–86 % auf 33–37 % senken [4, 5].

● Monitoring

Zum Basismonitoring zählen die stete Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck (invasive Messung), Oxymetrie und Urinausscheidung. Wenn kein zufriedenstellendes Ansprechen auf die initiale Therapie zu erkennen ist, sollte darüber hinaus ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erfolgen. Über dieses erhält man die zur Therapiesteuerung nötigen Parameter wie Herzindex und systemischen vaskulären Widerstand (SVR; Nachlastparameter). Dies ermöglicht eine differenzierte Therapie mit vasoaktiven Medikamenten, die diese Parameter direkt beeinflussen und unter anderem zu einer Senkung der meist deutlich erhöhten Nachlast beitragen können. Grundsätzlich lassen sich diese Werte entweder mit einem Pulmonalkatheter (PAK) oder mit dem PiCCO-System (Pulskontur Cardiac Output) ermitteln. Das PiCCO-System bietet zusätzlich noch die Vorlastparameter ‚intrathorakales Blutvolumen‘ bzw. ‚globales enddiastolisches Volumen‘ sowie die Berechnung des freien Lungenwassers. Der Pulmonalkatheter dagegen bietet als zusätzliche Information den pulmonalarteriellen Okklusionsdruck (PC-Druck) und die Sauerstoffsättigungswerte, aus deren Differenz sich ein Links-Rechts-Shunt nachweisen und quantifizieren lässt (z. B. akuter Ventrikelseptumdefekt). Diese Messwerte sollten als wichtige Ergänzung in der Beurteilung des kli-

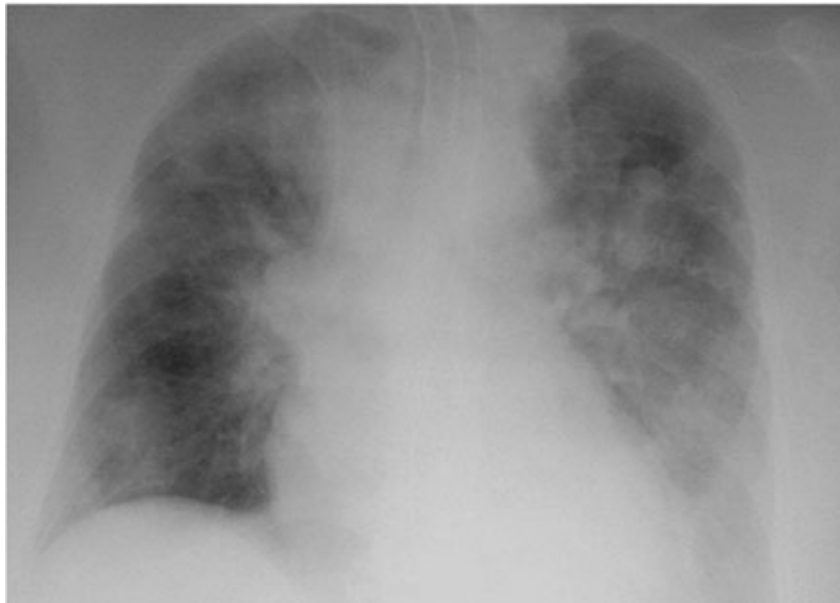


Abb. 2 Röntgenthorax beim akuten Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock

nischen Zustandsbildes aufgefasst werden.

Zeichen eines kardiogenen Schocks in der PiCCO-Messung sind:

- ein Herzindex < 2 l/min/m²
- extravasales Lungenwasser (ELWI) > 15 ml/kg
- intrathorakales Blutvolumen (ITBVI) > 850 ml/m² oder/und globales enddiastolisches Volumen (GEDV) > 750 ml/m²
- peripherer Gefäßwiderstand > 1600 dynes x sek x m²/cm⁵ (meist > 2000).

Zeichen eines kardiogenen Schocks in der PAK-Messung sind:

- Herzindex < 2 l/min/m²
- Pulmonalarteriendruck (PAOP) > 18 mmHg
- peripherer Gefäßwiderstand > 1600 dynes x sek x m²/cm⁵ (meist > 2000).

Therapie

● Koronarangiografie und Revaskularisierung

Nur eine rasche erfolgreiche interventionelle Revaskularisierung ist mit einer Verbesserung der Prognose verbunden. Der Zeitrahmen nach Symptombeginn ist hier großzügig (36 Stunden!) zu stellen. Sofern eine Koronarangiografie bzw. eine perkutane Koronarintervention (PCI) im eigenen Haus nicht möglich ist, sollte die schnellstmögliche Verlegung in ein Herzzentrum angestrebt werden. Eine Lysetherapie ist bei kardiogenem Schock wenig erfolgreich. Daher ist einer mechanischen Koronarintervention immer der Vorzug zu geben. Nur in den Fällen, in denen die Patienten nicht stabilisiert werden können und somit kein Transport in eine andere Klinik möglich ist, kommt als Ultima Ratio eine Fibrinolysetherapie in Betracht.

● Optimierung der Oxygenierung und Stabilisierung des Blutdrucks

Folgende Maßnahmen sind notwendig:

- Analgosedierung (Morphin)
- Optimierung der Oxygenierung (Ziel: arterielle Sauerstoffsättigung von 95 %) mithilfe von Sauerstoffsufflation, nichtinvasiver (NIV) oder invasiver Beatmung
- Kontrolle des Volumenstatus (Volumengabe nötig? Diuretika nötig?)
- Vasopressoren (Noradrenalin): Ziel ist hierbei ein mittlerer arterieller Druck von 60–70 mmHg
- Inotropika (Dobutamin): Ziel ist hier ein Herzindex von mindestens 2,5 l/min/m² bzw. ein peripherer Gefäßwiderstand unter 1600 dynes x sek x m²/cm⁵
- Anpassung der vasoaktiven Medikamente durch invasives Monitoring, Urinausscheidung
- Allgemeinmaßnahmen mit dem Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes (Ziel-pH 7,35–7,45), dem Ausgleich des Elektrolythaushaltes (Kalium und Magnesium), Blut zuckereinstellung (Zielwert um 150 mg/dl).

● Aggressive Rhythmuskontrolle

Herzrhythmusstörungen kommen beim akuten Myokardinfarkt häufig vor und führen meist zu einer deutlichen Reduktion des Herzzeitvolumens. Deswegen ist bei hämodynamisch relevanten Rhythmusstörungen eine aggressive Rhythmuskontrolle wichtig. Das einzige Medikament ohne negativ inotropen Effekt und Mittel der Wahl ist Amiodaron für die Behandlung ventrikulärer Tachykardien oder einer Tachyarrhythmia absoluta. Letzteres ist auch die einzige, relative Indikation zum Einsatz von Herzglykosiden. Der Einsatz von Beta-blockern oder Kalziumantagonisten ist

µg/kg/min	Dosierung		mg/Stunde	Rezeptoren			
	µg/min			α1	α2	β1	β2
Norepinephrin = Noradrenalin	0,03–1,5	2,1–105	0,126–6,3	+++	++	++	–
Dobutamin	2–20	140–1400	8,4–84	+	+	+++	++
Epinephrin = Adrenalin, mittlere bis höhere Dosierung	0,2–0,5	14–35	0,84–2,1	+++	+++	+++	++
Epinephrin = Adrenalin, niedrige bis mittlere Dosierung	0,05–0,2	3,5–14	0,21–0,84	++	++	+++	++
Epinephrin = Adrenalin, minimale Dosierung	0,02–0,05	1,4–3,5	0,084–0,21	+	+	++	++

Diese Angaben gelten für männliche Patienten mit einer Größe von 175 cm, einem Gewicht von 70 kg, einem Alter von 70 Jahren. Dosierungsvorschläge für vasoaktive Substanzen können nur orientierend gegeben werden. Die Dosierung muss an die Bedürfnisse des individuellen Patienten angepasst werden. Insbesondere die hier angegebenen Höchstdosierungen sind nur als Anhaltspunkte zu betrachten. mit freundlicher Genehmigung von www.intensivdocs.de

Tab. 4 Körpergewichtsadaptierte Dosierung vasoaktiver Substanzen

Kasuistik

Eine 73-jährige Patientin verspürt gegen drei Uhr morgens aus dem Schlaf heraus heftige linksthorakale Schmerzen, die in den linken Arm und den Hals ausstrahlen. Da sie ihren Hausarzt um diese Uhrzeit nicht belästigen will, wartet sie bis zur Sprechstunde um 9 Uhr, bis sie ihm ihre Beschwerden schildert. Dem Hausarzt präsentiert sich eine blasse, kaltschweißige Patientin (Blutdruck 100/58 mmHg, Herzfrequenz 120/min, regelmäßig).



Abb. 3 Zwölfkanal-EKG mit deutlichen ST-Streckenhebungen über V1-V6 sowie diskreten ST-Streckensenkungen in III und aVF

● Proximaler Verschluss des Ramus interventricularis anterior

Im Zwölfkanal-EKG zeigen sich ST-Streckenhebungen über V2-V6 sowie diskrete ST-Streckensenkungen in III und aVF. Nach Gabe von vier Litern Sauerstoff über eine Nasensonde, 500 mg Acetylsalicyläure (ASS) i.v., 5000 E Heparin i.v. und 10 mg Morphin i.v. lassen die Schmerzen deutlich nach. Die Patientin wurde vom herbeigerufenen Notarzt mit der Diagnose 'akuter Vorderwandinfarkt' nach Voranmeldung direkt in unser Herzkatheterlabor gebracht. Es findet sich ein proximaler Verschluss des Ramus interventricularis anterior. Im Bereich der rechten Herzkranzarterie und des Ramus circumflexus bestehen diffuse Wandveränderungen ohne Stenosen über 50 %. Der Verschluss kann erfolgreich rekanalisiert werden, allerdings sind seit Beginn der Symptome 8,5 Stunden vergangen.

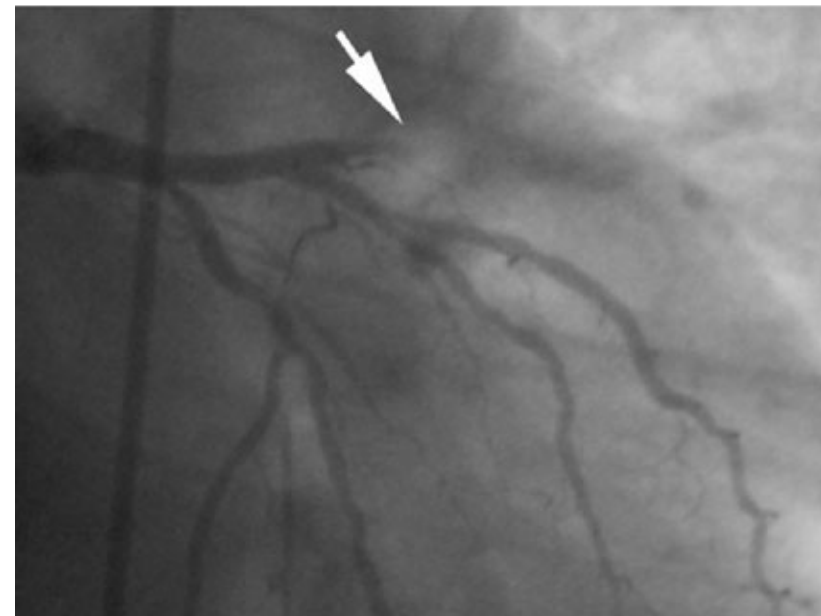


Abb. 4 Proximale Verschluss des Ramus interventricularis anterior (Pfeil: Gefäßabbruch)

● Intensivmedizinische Überwachung

Die Patientin wird im Anschluss mit liegender Schleuse auf unsere Intensivstation eingewiesen. An die Schleuse wird eine invasive Blutdruckmessung angeschlossen, um eine kontinuierliche Kreislaufüberwachung durchführen zu können. Die damit gemessenen Blutdruckwerte liegen zunächst um 120/70 mmHg. In der bettseitig durchgeführten Echokardiografie zeigen sich eine Akinésie der Vorderwand und eine deutlich reduzierte Ejektionsfraktion (EF).

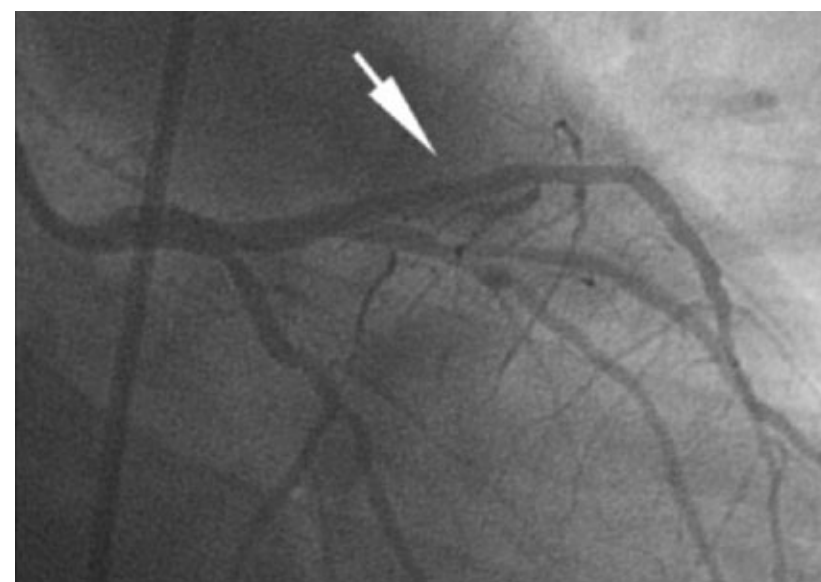


Abb. 5 Wiedereröffnetes Gefäß mit Stent nach perkutaner Koronarangioplastie (Pfeil: eröffnete Stelle)

● Verschlechterung des Zustands

Am Nachmittag gegen 17 Uhr klagt die Patientin über zunehmende Atemnot. Im Röntgenthorax zeigt sich eine deutliche pulmonalvenöse Stauung. Trotz intravenöser Gabe eines Diuretikums verschlechtert sich ihre respiratorische Situation weiter, so dass um 18 Uhr eine nichtinvasive Beatmung initiiert wird. Diese toleriert die Patientin im Laufe der Zeit immer weniger gut. Um 21 Uhr schließlich muss die Patientin intubiert und maschinell beatmet werden. In der Folge fällt der Blutdruck von Werten um 110/55 mmHg auf 60/40 mmHg ab.

Nach Gabe von Norepinephrin 2 mg/Stunde stabilisiert sich der Blutdruck zunächst bei Werten um 100/50 mmHg. Die zentralvenöse Sättigung aber ist mit 45 % deutlich erniedrigt. Durch die anschließende

Applikation von Dobutamin (40 mg/h) steigen sowohl der Blutdruck (125/60 mmHg) als auch die Herzfrequenz (von 98 auf 125/Minute). Die zentralvenöse Sättigung verbessert sich auf 65 %. Um das Herzzeitvolumen weiter zu optimieren, wird zudem eine intraaortale Gegenpulsationspumpe (IABP) gelegt.

● Stauungspneumonie nach kurzzeitiger Besserung

Innerhalb der nächsten 24 Stunden stabilisiert sich der Zustand der Patientin unter einer differenzierten Therapie mit vasoaktiven Medikamenten. Am dritten Tag kommt es jedoch zu einem deutlich erhöhten Katecholaminbedarf. Eine transthorakale Echokardiografie zeigt eine Hyperkontraktilität aller Wandabschnitte mit Ausnahme der Vorderwand, die sich weiterhin akinetisch darstellt. In den hämodynamischen

Messungen lässt sich ein niedriger systemischer Gefäßwiderstand (SVR = „systemic vascular resistance“) bei niedrig normalem Herzzeitvolumen nachweisen. Das C-reaktive Protein ist mit Werten von 36 mg/dl (360 mg/l) deutlich erhöht. Die Ursache hierfür ist eine Stauungspneumonie. Wir stellen daher die Diagnose eines septischen auf kardiogenen Schock und behandeln die Patientin nach den Sepsisleitlinien sowie antibiotisch mit Piperacillin/Sulbactam. Unter dieser Therapie gehen die Entzündungszeichen und die respiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) deutlich zurück. Die intraaortale Gegenpulsationspumpe kann bereits an Tag 5 nach erfolgreichem Weaning entfernt werden. Die Extubation am Tag 8 war ebenfalls erfolgreich, an Tag 11 kann die Patientin dann auf Normalstation verlegt, an Tag 21 entlassen werden.

im kardiogenen Schock kontraindiziert. Bradykardie Herzrhythmusstörungen sollten ebenso rasch therapiert werden. Hier ist die Indikation zur Anlage eines passageren Schrittmachers großzügig zu stellen. Es sollte eine Frequenz von etwa 90/Minute eingestellt werden.

● Medikamentöse Therapie

Die Wahl des geeigneten Katecholamins sollte sich idealerweise nach den Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings richten. In der Realität ist es jedoch sehr häufig nötig, Katecholamine vor der Initialisierung eines solchen einzusetzen. Vordringliches Ziel ist zunächst, einen adäquaten Blutdruck (mittlerer arterieller Druck > 65 mmHg) zur Perfusion von Gehirn und Koronarien zu erreichen. Norepinephrin ist ein sehr potenter Vasokonstriktor, der auch im kardiogenen Schock meist rasch zu einer Steigerung des Blutdrucks führt. Ungünstig ist die resultierende Erhöhung der Nachlast. Daher wird man im kardiogenen Schock eine Kombinationstherapie mit Dobutamin verwenden und diese möglichst nach dem erweiterten hämodynamischen Monitoring steuern.

Sollten die Patienten auf diese Kombinationstherapie nicht ausreichend ansprechen, ist die Gabe von Epinephrin eine Alternative. Die katecholamininduzierten Nebenwirkungen sind in diesem Fall jedoch besonders ausgeprägt. Aufgrund der ausgeprägten Tachykardieinduktion verzichten wir in unserer Klinik weitgehend auf die Gabe von Dopamin und verwenden eher Noradrenalin. Für die vasoaktiven Medikamente gibt es körpereigenschaftsangepasste Dosierungsvorschläge (siehe Tab. 4). Generell gilt für den Einsatz vasoaktiver Medikamente beim infarktbedingten kardiogenen Schock: soviel wie nötig und so kurz wie möglich. Da in dieser Situation bereits eine hohe endogene Katecholaminausschüttung mit konsekutiver Vasokonstriktion vorliegt, erhöhen diese Substanzen den myokardialen Sauerstoffverbrauch und die Nachlast, was die myokardiale Ischämie noch verstärken kann. Bei etwa 30 % der Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist ein Volumenmangel Ursache der Schocksymptomatik. Solchen hypotonen Patienten wiederum sollte zunächst rasch Volumen infundiert werden (z. B. isotoner Ringerlösung) – es sei denn, es liegen eindeutige Zeichen einer (pulmonalen) Überwässerung vor, die stattdessen eine Diuretikatherapie indizieren würden. Zur Steuerung des Volumenstatus bietet sich neben dem zentralen Venendruck als semiinvasive Maßnahme das PiCCO-System an.

● **Keine Stabilisierung trotz medikamentöser Therapie?**

Bei zögerlicher oder insuffizienter Stabilisierung auf die medikamentöse Therapie sollte die intraaortale Ballonpumpe (IABP) zum Einsatz kommen. Mithilfe eines an einem Katheter befestigten Ballons, der von kurz unterhalb der linken A. subclavia bis subphrenisch reicht und diastolisch aufgeblasen wird, verstärkt sich der diastolische Fluss in Koronarien und Gehirn. Das spätdiastolische Leersaugen des Ballons entlastet das Herz in der Systole, da so die Nachlast verringert wird. Besonders indiziert ist die intraaortale Ballonpumpe, wenn mechanische Infarkt komplikationen (z.B. akute Mitralinsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt) auftreten. Hier hilft sie bei der Überbrückung zur Notfalloperation. Kontraindiziert ist ihr Einsatz bei einer Aortenklappeninsuffizienz oder bei einem abdominalen bzw. thorakalen Aortenaneurysma.

Glossar

TIMI-Flussraten

Die Einschätzung des TIMI-Flusses im Infarktgefäß erfolgt anhand des Grades des Kontrastmittelflusses. Eine vollständige Perfusion ohne Flussverzögerung wird als TIMI-III-Fluss klassifiziert. Eine partielle Perfusion wird als TIMI II, eine Penetration des Kontrastmittels in das Gefäß ohne Perfusion als TIMI I definiert. Bei TIMI-Fluss Grad 0 zeigt sich keinerlei Fluss nach der Okklusion.

Vorlast

Die Vorlast (engl. „preload“) bezeichnet die mechanische Vorbelastung des Herzens, also die Dehnung des Ventrikels (und somit der Herzmuskelfasern bzw. der Sarkomere) unmittelbar vor Beginn der Kontraktion. Die Vorlast steht im direkten Zusammenhang mit dem enddiastolischen Volumen und/oder Druck (Füllungsdruck).

Nachlast

Die Nachlast (engl. „afterload“) bezeichnet den Widerstand, den die Herzmuskulatur bei der Entleerung eines Ventrikels überwinden muss (Auswurfwiderstand). Die Nachlast hängt ab von der myokardialen Wandspannung (demzufolge vom Druck und vom Radius des Ventrikels) und dem peripheren Gefäßwiderstand. In der Klinik wird die Nachlast vereinfacht oft dem mittleren Aortendruck gleichgesetzt. Der Begriff „Last“ stammt dabei aus Versuchen an isolierten Muskelpräparationen (z. B. Papillarmuskel), an die analog den Versuchen mit Skelettmuskeln Lasten gehängt wurden.

Weaning

Als Weaning (engl. to wean = abstillen) bezeichnet man die Entwöhnung eines beatmeten Patienten von der maschinellen Unterstützung durch das Beatmungsgerät.

Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen ist das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz.

● Sonderfall: Hinterwandinfarkt mit rechtsventrikulärer Beteiligung

Bei Patienten, die einen Hinterwandinfarkt mit rechtsventrikulärer Beteiligung aufweisen, ist die Akutversorgung mit einer perkutanen Koronarintervention prognostisch besonders bedeutsam. In diesen Fällen ist das Schockgeschehen auf einen weitgehenden Ausfall der Pumpfunktion des rechten Ventrikels zurückzuführen, was sich klinisch an deutlich gestauten Halsvenen erkennen lässt. Trotzdem muss diesen Patienten Volumen zugeführt werden, bis ein zentraler Venendruck von rund 20 mmHg erreicht ist. Gleichzeitig sollte die Restfunktion des rechten Ventrikels mit Dobutamin unterstützt werden, um das Blutangebot an den linken Ventrikel zu erhöhen. Der Röntgenthorax weist keine Stauungszeichen auf! Kontraindiziert ist bei solchen Patienten der Einsatz von Diuretika, Nitraten und Kalziumantagonisten.

● Operation

Im Allgemeinen wird man versuchen, bei Patienten im kardiogenen Schock eine Operation zu vermeiden. Diese kann aber die einzige Überlebenschance sein, wenn mechanische Komplikationen auftreten, zum Beispiel eine akute hochgradige Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskeleruptur oder ein akuter Ventrikelseptumdefekt. Die Ruptur der freien Herzwand wird nur in den Ausnahmefällen überlebt, in denen eine gedeckte Ruptur vorliegt.

Prognose besser, aber nicht gut genug

In einer 1991 veröffentlichten Studie wurde für den Zeitraum von 1975–1988 eine Mortalität des kardiogenen Schocks zwischen 74 und 82 % ermittelt [1]. Neuere Studien zeigen eine Mortalität zwischen 56 und 74 % [2]. Dies dürfte auf den vermehrten Einsatz interventioneller Reperfusionen (PCI) zurückzuführen sein. Die Mortalität hängt dabei stark von der Güte der erreichten Reperfusion ab, beim akuten Myokardinfarkt eventuell vom Rückgang der ST-Streckenelevation im EKG. Bei gutem Fluss (TIMI 3) im

Infarktgefäß nach der Reperfusion sinkt die Mortalität auf Werte zwischen 33 und 37 %, bei unzureichendem Fluss (TIMI 0/1) liegen die Mortalitätsraten bei 78–86 % [2, 3].

Literatur

- Goldberg RJ, Gore JM, Apler JS et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med* 1991; 325: 1117-1229
- Hasdai D, Holmes DR Jr, Calif RM et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. GUSTO Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 1999; 138: 21-31
- Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock?. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063-1070
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock?. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-634
- Zeymer U, Vogt A, Zahn R et al. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI): Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004; 25: 322-328

Dr. med. Matthias Baumgärtel,
Dr. med. Klaus Fessele,
Dr. med. Gabriel Grifantog,
Dr. med. Wolfgang Burkhardt,
PD Dr. Ralf Zahn

Die Autoren sind in der Medizinischen Klinik 8 (Schwerpunkt Kardiologie) des Klinikums Nürnberg Süd (Leitung PD Dr. Ralf Zahn) tätig.

Der Artikel ist erstmals erschienen im „Kliniker“ (Kliniker 2007; 36 (3): 134-140). Alle Rechte vorbehalten.

Kurs beim

1. DEUTSCHEN INTERNISTENTAG

Von der invasiven Therapie zur Phytotherapie der KHK: Was ist State of the Art?



Möchten Sie mehr über die aktuelle Therapie von KHK und Myokardinfarkt wissen?

Informieren Sie sich im Kurs „Von der invasiven Therapie zur Phytotherapie der KHK: Was ist State of the Art?“ beim 1. Deutschen Internistentag!

In einem weit gespannten Bogen werden Sie über aktuelle Therapieoptionen informiert. Die Entwicklung der PTCA ist wesentlich von der Stentimplantation geprägt worden. Das Problem der In-Stent-Restenose schien durch die medikamentöse Stentbeschichtung gelöst zu sein, möglicherweise erkauff durch die Zunahme einer späten Stent-Thrombose. Im Kurs erfahren Sie, welcher

Stent im Einzelfall zu bevorzugen ist. Eng verknüpft mit dieser Frage ist die Dauer einer dualen Plättchenhemmung insbesondere dann, wenn antiproliferativ beschichtete Stents verwendet wurden. Auch auf diese Thematik wird selbstverständlich eingegangen. Und nicht zuletzt: Crataegus (Weißdorn) wird seit Jahrhunderten zur Behandlung von Herzkrankheiten eingesetzt und hat eine Zulassung für leichtere Formen der Herzinsuffizienz. Die SPICE-Studie untersucht Crataegus WS 1442 bei schwereren Formen der Herzinsuffizienz. Wir dürfen gespannt sein! Eine CME-Zertifizierung für den Kurs ist beantragt.

Der Kurs findet am Donnerstag, dem **25. Oktober 2007**, von 14.00–18.00 Uhr statt. Die Kursleitung haben Prof. Dr. P. Baumgart, Münster und Prof. Dr. C. Holubarsch, Bad Krozingen, inne. Der Erwerb einer Kurskarte berechtigt zum Besuch des gesamten Internistentags am Kurstag. Weitere Informationen unter www.deutscherinternistentag.de



CME
beantragt

Thieme

Akute lymphatische Leukämie

Risiko von Zweittumoren höher als erwartet

Bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) wird 10–15 Jahre nach Therapie von einem Gesamtrisiko für das Auftreten einer Zweitneoplasie von 1,2–3,3% ausgegangen. Ob die Inzidenz 15–20 Jahre nach Therapie ein Plateau erreicht oder weiter ansteigt, ist unklar. N. Hijiya et al. untersuchten nun die Inzidenz von Sekundärneoplasien in diesem Patientenkollektiv über einen Zeitraum von 30 Jahren und charakterisierten die spät auftretenden Tumoren. JAMA 2007; 297: 1207–1215

In ihrer retrospektiven Untersuchung haben pädiatrische Onkologen in Memphis/Tennessee 2169 pädiatrische Patienten nachbeobachtet, die zwischen 1962 und 1998 an ALL gelitten und nach der Therapie eine komplette Remission hatten. Um ein erhöhtes Risiko für Zweittumoren zu erfassen, wurden die Inzidenzzahlen mit denjenigen der US-Bevölkerung verglichen.

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,7 Jahren (2,4–41,3 Jahre) entwickelten 168 Patienten einen Zweittumor (7,7%). Bei den 1290 Patienten, die weiterhin in Remission geblieben waren, wurde in 123 Fällen (9,5%) ein Zweittumor als erstes Ereignis diagnostiziert. Am häufigsten waren myeloische Malignome wie akute myeloblastische Leukämie ($n_{\text{gesamt}} = 45$ bzw. 37 bei den Patienten, die in kompletter Remission geblieben waren), gefolgt von ZNS-Tumoren (Meningeome $n = 24$ bzw. 16, andere $n = 24$ bzw. 22). Basalzellkarzinome waren die häufigsten Zweittumoren bei Patienten mit ALL-Rezidiven ($n = 10$). 18 Patienten entwickelten Drittmalignome. Die kumulative Inzidenz für Zweittumoren bei Patienten in Kompletteremission lag nach 15 Jahren bei 4,17%, stieg nach 20 Jahren auf 5,37% und nach 30 Jahren auf 10,85%. Werden im letzten Zeitintervall Basalzellkarzinome und Meningeome als langsam wachsende Tumoren herausgenommen, zeigte sich bei den ZNS-

Tumoren nach 15 Jahren ein Plateau – für alle übrigen Neoplasien zusammen zeigte sich ein langsamer Anstieg. 41 Patienten in Kompletteremission entwickelten erst spät ein Zweitmalignom, hier waren im Mittel fast 24 Jahre vergangen. Basalzellkarzinome und Meningeome ausgenommen lag die kumulative Inzidenz nach 15 Jahren bei 3,99 und nach 30 Jahren bei 6,27. Dies entspricht einem 13,5-fach erhöhten Gesamtrisiko gegenüber der Normalbevölkerung.

● Fazit

Die kumulative Inzidenz von Zweittumoren bei ALL-Patienten in Kompletteremission erreicht nach 20 Jahren kein Plateau, sondern steigt weiter an. Die Mehrzahl dieser Spätumoren sind zwar als „low-grade“-Tumoren einzustufen (Meningeome und Basalzellkarzinome), zu einem großen Prozentsatz handelt es sich aber auch um aggressivere solide Tumoren. Verglichen mit dem altersadjustierten Risiko in der Normalpopulation berechneten die Autoren auch nach 20 Jahren ein 2,4-fach höheres Risiko für die Entstehung solider Tumoren bei den ehemaligen ALL-Patienten. Eine lebenslange sorgfältige Kontrolle ist deshalb im Interesse der Patienten notwendig.

Dr. med. Renate Leinmüller

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 969). Alle Rechte vorbehalten.

Thrombembolische Ereignisse

Wie lange muss man antikoagulieren?

Nach ausgedehnten, tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien ist eine zeitweise Antikoagulation mit einem Kumarinderivat der Standard. Allerdings bestehen noch Unklarheiten darüber, wie lange die Patienten den Schutz einer solchen Antikoagulation benötigen. Zusätzliche Blutungskomplikationen könnten den Nutzen der Antikoagulation aufwiegen.

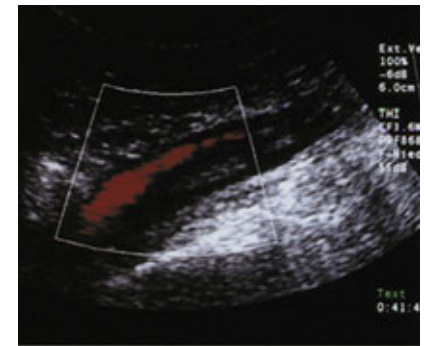
BMJ, doi:10.1136/bmj.39098.583356.55

I. A. Campell et al. prüften bei insgesamt 749 Patienten den Nutzen einer Antikoagulation durch ein Kumarinderivat (Warfarin). Alle Patienten hatten entweder akut eine tiefe Beinvenenthrombose, eine Lungenembolie oder beides erlitten. Das Ereignis durfte allerdings nicht Folge einer hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankung sein. Die Patienten wurden nach dem Ereignis zuerst übergangsweise heparinisiert. Innerhalb von 5 Tagen erfolgte dann die Umstellung auf das Kumarinderivat. Dabei wurde ein INR von 2,0–3,5 angestrebt. Eine Hälfte der Patienten wurde für 3 Monate, die andere Hälfte für 6 Monate mit dem Kumarinderivat antikoaguliert. Im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten nach dem Thromboseereignis wurden alle postthrombotischen Probleme, Rezidive, schweren Blutungen und Todesfälle erfasst. Die Autoren bewerteten die Qualität der erzielten Antikoagulation als gut. Nur bei etwa 10% der Teilnehmer wurde das INR-Ziel nicht nachhaltig erreicht. Im Beobachtungszeitraum waren in der 3-Monatsgruppe zwei (0,5%), in der 6-Monatsgruppe sechs Patienten (0,8%) an einer Lungenembolie gestorben. Auch auf die Rate der postthrombotischen Komplikationen und die Thromboserezidive hatte

die Dauer der Kumarintherapie keinen signifikanten Einfluss. Insgesamt traten bei 7% der Teilnehmer in der 6-Monatsgruppe und 8% der Teilnehmer in der 3-Monatsgruppe postthrombotische Probleme auf. Auffallend war allerdings, dass es in der 6-Monatsgruppe bei 2% der Behandelten zu relevanten Blutungskomplikationen kam. In der 3-Monatsgruppe dagegen konnten die Autoren keine relevanten Blutungen feststellen

● Fazit

Nach Ansicht der Autoren scheint nach einem venösen Thromboseereignis oder einer Lungenembolie



Nach Ansicht der Autoren ist nach einer Venenthrombose oder einer Lungenembolie eine dreimonatige Antikoagulation ausreichend. Im Bild: Frei umspülte Gerinnselspitze in der V. femoralis communis rechts bei femoropoplitealer Thrombose

Bild: K. Huck, Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie, Thieme Verlag 2005, Stuttgart

eine 3-monatige Antikoagulation mit einem Kumarinderivat auszureichen. Eine weitere Ausdehnung der Antikoagulation hat keinen positiven Effekt auf die Rate der postthrombotischen Komplikationen, beziehungsweise die Rezidivrate, erhöht aber das Risiko für Blutungen.

Dr. med. Horst Gross

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 595). Alle Rechte vorbehalten.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur 1799 € + MWSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

Sonoring
1/5 Seite Eckfeld (111mm breit x 210mm hoch)

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC), Christiane Markwardt (Cm) • Layout-Entwurf: Michael Zimmermann • Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Redaktionsassistentin: Sabine Kloos • Druck: L.N. Schaffrath, Marktweg 42–50, 47608 Geldern • Satz (Kongresse und Services): stm media GmbH, Friedrichstraße 10, 06366 Köthen

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: M. Baumgärtel, Dr. Dirk Boerner, Dr. Wolfgang Burkhardt, Dr. Klaus Fessele, Dr. Gabriel Grifatong, Dr. Kristina Groh, Dr. Horst Gross, Dr. Hildegard Kaulen, Dr. Renate Leinmüller, Prof. Dr. Giovanni Maio, Klaus Schmidt (KS), Dr. Thorsten Siegmund, Dr. Hanns Wildgans, PD Dr. Ralf Zahn

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an rbornemann@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Das „Selfish-Brain“-Paradigma

Ist Übergewicht eine Krankheit des Gehirns?

Nach dem „Selfish Brain“-Paradigma, einer wichtigen Theorie zur Regulation der Energieversorgung, entsteht Übergewicht durch die Gier des Gehirns nach Glukose. Weil dieses Organ zuerst seine eigene Versorgung sicher stellt, und weil dafür nur Energieverteilung und Nahrungsaufnahme in Frage kommen, fällt die Wahl zumeist auf das Essen. Die im Hypothalamus eintreffende Information über die vorhandenen Depots ist zwar äußerst wichtig, der eigenen Bedarfseinschätzung des Gehirns aber nachgeordnet.

Gegen die grassierende Fettsucht scheint kein Kraut gewachsen zu sein. Die wenigen zugelassenen Medikamente bewirken nur einen moderaten Gewichtsverlust, weitaus wirkungsvollere Produkte sind nicht in Sicht. Für Prof. Dr. med. Achim Peters vom Universitätsklinikum in Lübeck ist das kein Wunder. Seiner Meinung nach gehen die bisherigen Therapiekonzepte an den wahren Ursachen des Übergewichts vorbei. Von ihm stammt die Theorie des „Selfish Brain“, des selbstsüchtigen Gehirns,



Prof. Dr. med. A. Peters, Lübeck

das zunächst nur an sich denkt. Diese Theorie rückt die Steuerung der Energieversorgung in ein völlig neues Licht. Das Gehirn verrechnet demnach nicht nur die eingehenden Signale zum Energiestatus im Hypothalamus und leitet daraus den Bedarf ab, sondern bestimmt ihn von Anfang an selbst, wobei nicht selten am Umfang der peripheren Depots vorbei entschieden wird. Peters: „Bei der ‚Selfish Brain‘-Theorie stehen die energetischen Bedürfnisse des Gehirns im Mittelpunkt. Das ist nicht weniger als eine Revolution in der systembiologischen Betrachtung des Energiestoffwechsels.“

● **Besonders hoher Energiebedarf des Gehirns**

Die Theorie berücksichtigt die Sonderstellung dieses zentralen Organs, die sich sowohl aus seiner Ausstattung als auch aus seinen Bedürfnissen ergibt. Das Gehirn wird durch die Blut-Hirn-Schranke von der restlichen Zirkulation abgegrenzt. Glukose muss mit einem Transporter dorthin geschafft werden und kann nicht frei passieren. Das Gehirn hat außerdem einen enormen Energiebedarf, obwohl seine Masse gering ist. Sein Gewicht macht nur etwa 2 % des gesamten Körpergewichts aus, es beansprucht aber 40 % der täglich zugeführten Kohlenhydrate. Das sind rund 100 g Glukose pro Tag. Das Gehirn kann Energie nur in sehr begrenzter Form speichern. Die ATP-Konzentration muss deshalb in engen

Grenzen reguliert werden. Das Organ ist auch bei der Wahl des Substrats eingeschränkt. Als Energielieferanten kommen nur Glukose, Laktat und Betahydroxybuttersäure in Frage, wobei Laktat und Betahydroxybuttersäure nur unter besonderen Bedingungen – etwa bei Mangelernährung oder höchster Anspannung – als Substrate angefordert werden. Freie Fettsäuren können von den Nervenzellen praktisch nicht metabolisiert werden. Werden Fettdepots angegriffen, etwa bei einer Diät, werden die Fettsäuren von den Muskeln oxidiert – und das Gehirn kann sich stattdessen an der gesparten Glukose bedienen. Wichtig ist auch die hohe Plastizität und Lernfähigkeit dieses Organs. Es ist in der Lage, die Rückmeldung aus der Peripherie zu verarbeiten, die erzielten Resultate einzelner Regelkreise und Verhaltensweisen in Erinnerung zu behalten und mögliche Engpässe zu antizipieren. Mithilfe dieser Information kann das Gehirn seine Regelprozesse immer wieder neu gestalten.

● **Schnelle Entlastung des Stresshormonsystems**

Aus diesen Besonderheiten leitet Peters zwei Prinzipien ab. Das erste Prinzip besagt, dass das Gehirn der Einstellung der eigenen ATP-Konzentration die höchste Priorität einräumt und dafür das Stresshormonsystem aktiviert, wenn mehr als die übliche Menge benötigt wird. Das zweite Prinzip besagt, dass das Gehirn an einer schnellen Entlastung des Stresshormonsystems interessiert ist, wobei dieses System zu einer festgelegten Größe, die sich immer wieder verändern kann, zurückkehrt. Peters: „Das Gehirn ist gleichzeitig die höchste Regulationsinstanz und der größte Verbraucher. Damit gibt es eine klare Hierarchie. An oberster Stelle steht der Kortex, nicht der Hypothalamus, in dem die Signale aus der Peripherie, wie Insulin und Leptin, verrechnet werden. Nimmt das Gehirn einen Mangel an ATP wahr, gibt es ein Signal ab. Man kann also von „Energy on Request“ sprechen. Der Kortex sendet dafür ein glutamaterges Signal an die untergeord-

neten Regulationssysteme. Dieses Signal kann drei Reaktionen erzeugen: eine Änderung der Zuteilung, eine Steigerung der Nahrungsaufnahme und die Suche nach Nahrung. Es sind sozusagen die Pläne A, B und C.“

● **Allokation, Nahrungsaufnahme, Bewegung**

Bei der Änderung der Allokation, also der Zuteilung, zieht das Gehirn Blutzucker von der Peripherie ab und leitet den Energiefluss zur Blut-Hirn-Schranke um. Dafür wird die Insulinsekretion gestoppt. Dadurch kommt die Aufnahme des Blutzuckers über die insulinabhängigen Glut4-Transporter in den peripheren Organen zum Erliegen. Der Blutzuckertransport über den Glut1-Transporter ist insulinunabhängig. Kann der Energiebedarf des Gehirns nicht über Plan A, also über die Änderung der Allokation, gedeckt werden, tritt Plan B in Kraft. Es wird Nahrung aufgenommen. Ist nichts Essbares greifbar, muss sich der Körper zuerst bewegen, um etwas Passendes aufzutreiben, das heißt Plan C. Folglich wird ein Bewegungsimpuls abgegeben. Peters: „Beim ‚Selfish Brain‘-Paradigma steht der Bewegungsimpuls in enger Beziehung zum Energiebedarf des Gehirns. Bewegt sich jemand kaum, gibt er aber ein angemessenes ‚Energy-on-request‘-Signal ab, wird nur so viel Energie angefordert, wie für diese geringe Bewegung nötig ist. Im gesunden Zustand wird also auch derjenige nicht dick, der sich wenig bewegt.“

● **Rolle der Botenstoffe**

Der Energiestatus der peripheren Gewebe wird über verschiedene Sensoren gemessen und an den Hypothalamus weitergeleitet. Der Darm scheidet mehr als ein Dutzend Peptidhormone ab, die Auskunft über den

Info

1) **Botenstoffe aus der Peripherie, die dem Gehirn Energiebedarf signalisieren:**

- Aus dem Fettgewebe: Leptin, Adiponectin
- Aus dem Pankreas: Insulin
- Aus dem Magen: Ghrelin
- Aus dem Darm: Peptid YY3-36, Pankreatisches Polypeptid (PP), Amylin, Oxyntomodulin, Inkretin GLP-1 und GIP (Inkretin GLP-1 und GIP nehmen Einfluss auf die Insulinausschüttung)

2) **Botenstoffe aus dem Gehirn, die Appetit oder Sättigung regeln:**

- Appetithormone: Neuropeptid Y (NPY), Agouti-Related Peptide (AgRP)
- Sättigungssignale: Pro-Opiomelanocortin (POMC), Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript (CART)

Darminhalt geben. Einige Darmhormone sorgen auch für eine nahrungsbezogene Ausschüttung des Insulins. Wächst der zeitliche Abstand zur letzten Mahlzeit, sendet der Magen ein immer stärker werdendes Hungersignal ans Gehirn. Bei diesem Peptidhormon handelt es sich um das 28 Aminosäuren lange Ghrelin, dessen Konzentration nach dem Essen wieder sinkt. Das Verdauungssystem schickt dem Gehirn aber nicht nur hormonelle Signale. Die Dehnungsrezeptoren des 10. Hirnnervs melden dem Hypothalamus auch den Grad der Gewebespannung und damit den genauen Umfang eines vollen Bauchs. Zu den wichtigeren Rückkoppelungssignalen zählen allerdings diejenigen, die dem Hypothalamus Auskunft über den Blutzuckerwert, den Umfang des Fettgewebes und die aktuelle Stoffwechsellage geben. Das sind die Hormone Leptin, Insulin und Adiponectin. Weil Essen zudem ein sinnliches Vergnügen ist, das mit Verlangen, Zufriedenheit und Glück zu tun hat, empfängt der Hypothalamus auch Nervenimpulse dazu. Soll Nahrung aufgenommen werden, gibt der Hypothalamus die appetitfördernden Botenstoffe Neuropeptid Y und AgRP ins Blut ab. Wird keine Mahlzeit gewünscht, schüttet das Sättigungszentrum die Biomoleküle Pomc und Cart aus. Einige Formen der erblichen Fettsucht beruhen darauf, dass das Sättigungssignal Pomc auf einen defekten Rezeptor trifft und seine sättigende Wirkung nicht ausüben kann. Die Folge ist ein grenzenloser Heißhunger.

● **Auch Diabetes entsteht im Kopf**

Wie entsteht nach der „Selfish Brain“-Theorie nun Übergewicht und Diabe-

tes mellitus Typ 2? Peters: „Fettleibigkeit ist eine Krankheit des Gehirns, wobei dieses Organ auf mehreren Ebenen versagen kann. Der ventromediale Hypothalamus kann zum Beispiel bei der Zuteilung der Glukose zum Gehirn versagen. Es kann bei der Aktivierung des Stresshormonsystems im Nucleus paraventricularis versagen. Es kann aber auch bei der Regulation der Verhaltenskontrollsäule über Hippokampus und Amygdala versagen. In allen Fällen ist die Allokation ungenügend, was eine neurale Glukopenie zur Folge hat. Die glukosensitiven Neurone im lateralen Hippokampus reagieren auf den Abfall der Glukose mit einer Steigerung ihrer Feuerungsrate, also mit einer Stimulierung der Nahrungsaufnahme. Wenn eine ungenügende Allokation immer wieder durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme kompensiert wird, ist eine Gewichtszunahme unausweichlich. Der Teufelskreis geht aber noch weiter. Die Gewichtszunahme führt ihrerseits zu einer Zunahme der Rückkoppelungssignale, insbesondere des Leptins. Diese stimulieren wiederum die Allokationssysteme, die zusammen mit der Glukoseintoleranz zum Bluthochdruck und zu den anderen Symptomen des metabolischen Syndroms führen. Diabetes mellitus Typ 2 ist also der Versuch des Organismus eine primär zerebrale Störung im Allokationssystem zu kompensieren. Es ist also auch eine Krankheit, die im Kopf entsteht.“

● **Neues Therapiekonzept: „Train the brain“**

Gründe für das Versagen des Gehirns bei der Allokation gibt es nach Ansicht von Peters viele. Seltene Ursachen sind vermutlich Tumoren und Traumata, wobei auch schwere seelische Verletzungen zu den Traumata zählen. Häufige Ursachen sind genetische Abweichungen, Infektionen, Depressionen, Substanzmissbrauch oder andere Störungen im Gehirn. Peters: „Übergewicht entsteht im Kopf. Deshalb versuchen wir bei der Therapie auch genau da anzusetzen. ‚Train the brain‘: Es ist der Versuch, gegen ein pathologisches Muster anzutrainieren.“

Dr. rer. nat. Hildegard Kaulen

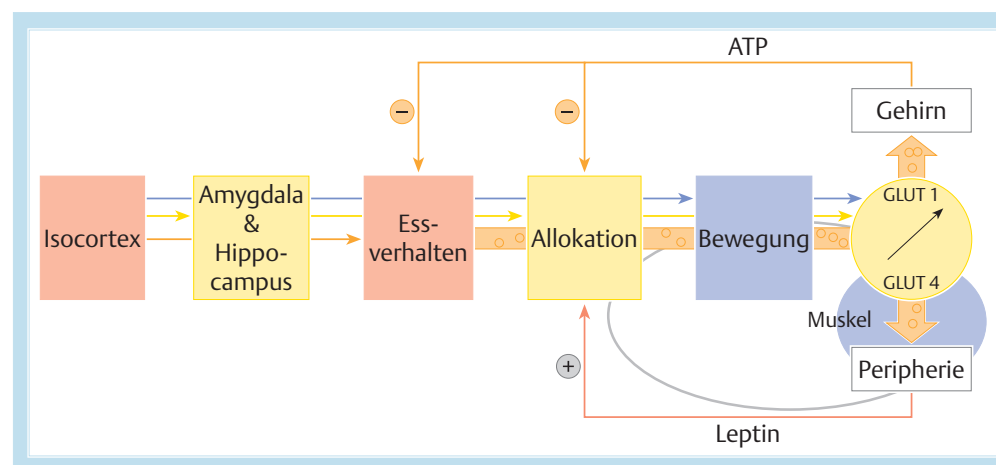


Abb.1 Anspruch auf Glukose erhebt neben dem Gehirn auch die Peripherie. Ins Gehirn gelangt der Energielieferant über den Glut1-Transporter, in die Peripherie über den Glut 4-Transporter. Essverhalten, Allokation und Bewegung entscheiden über die Zuteilung der Glukose. Negatives Rückkoppelungssignal ist ein hoher ATP-Gehalt im Gehirn, positiv wirkt sich ein hoher Leptinspiegel im Blut aus. Die beteiligten Hirnregionen sind Isokortex, Amygdala und Hippocampus (s. auch Text). Grafik: Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, modifiziert nach Peters A. et al. Causes of Obesity: Looking beyond the hypothalamus. Prog Neurobiol; 2007, doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.12.004, in press.

Der Artikel ist erstmals in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 1029–1030) erschienen. Alle Rechte vorbehalten.