

# Pathophysiologie des operativen Traumas

W. Hartl

## 2.1 Systemische inflammatorische Reaktion

Das Muster der physiologischen und biochemischen Veränderungen, die durch eine chirurgische Homöostasestörung hervorgerufen werden, resultiert aus einer spezifischen Wechselwirkung des Gesamtorganismus mit dem verletzten Gewebe. Die Art und Weise, die Stärke und die Dauer der Homöostasestörung bedingen die Intensität der Mediatorauslösung im Patienten und damit auch die daraus resultierenden sekundären Veränderungen in den Organsystemen. Bei hinreichender Intensität führen chirurgische Stressoren zu einer generalisierten Entzündungsantwort des Organismus. Sofern zwei der in der Übersicht genannten Kriterien nachweisbar sind, spricht man vom „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS). Von großer Bedeutung ist, dass diese systemische inflammatorische Reaktion bereits durch ein blandes Gewebetrauma (Operation) initiiert werden kann. Sie stellt somit eine allgemeine entzündliche Abwehrreaktion des Organismus dar. Diese Abwehrreaktion ist für das Überwinden der Homöostasestörung unerlässlich.

### Parameter des SIRS

- Herzfrequenz >90 Schläge/min
- Atemfrequenz >20/min bzw. Hyperventilation mit Abfall des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks unter 32 mmHg
- Körpertemperatur >38 °C oder <36 °C
- Leukozytenzahl >12 G/l oder <4 G/l oder mehr als 10 % unreife neutrophile Granulozyten im Differenzialblutbild

## 2.2 Systemveränderungen nach elektiver Operation

Durch den Einsatz moderner perioperativer Maßnahmen und anästhesiologischer Techniken ist die Letalität bei standardisierten chirurgischen Eingriffen niedrig, auch bei Patienten mit ausgeprägten vorbestehenden Risikofaktoren. Treten perioperativ keine Komplikationen hinzu, so ist die Reaktion des Organismus auf derartige elektive Eingriffe begrenzt sowohl im Hinblick auf das Ausmaß wie

auch auf die Dauer. Das postoperative SIRS und die Ausschüttung von Stresshormonen normalisieren sich nach nicht allzu schweren elektiven Eingriffen in den ersten 1–2 postoperativen Tagen. Die eingeschränkte postoperative physikalische Aktivität und die begleitende Fastenperiode bedingen einen kurzfristigen, in der Regel klinisch nicht relevanten Verlust von körpereigenem Eiweiß.

Ursache für die begrenzten physiologischen und biochemischen Veränderungen in der Folge von unkomplizierten, elektivchirurgischen Eingriffen ist die Tatsache, dass einerseits das Ausmaß des direkten Gewebetraumas bei sorgfältig durchgeführten Eingriffen gering ist und dass andererseits perioperativ Hypotension, Hypoperfusion und Hypoxämie durch eine engmaschige Überwachung vermieden werden können. Die posttraumatische inflammatorische Reaktion ist dann gering und nur von kurzer Dauer. Zusätzlich können spezielle anästhesiologische Techniken (epidurale oder spinale Anästhesie, narkotisierende Analgetika in hohen zentralwirksamen Dosen) die Weiterleitung von verletzungsinduzierten Signalen aus der Peripherie und ihre Weiterverarbeitung im zentralen Nervensystem blockieren, womit ebenfalls eine Abschwächung der körpereigenen Antwort auf die Homöostasestörung erzielt wird.

## 2.3 Teleologische Begründung der Systemreaktionen

Die Systemreaktionen nach chirurgischen Homöostasestörungen sind initial sehr gezielt auf eine Wiederherstellung verletzter Körperregionen ausgerichtet. Die Systemreaktionen besitzen eine hämodynamische, eine metabolische sowie eine immunologische Komponente und haben sich evolutionsbiologisch früh als effektive Mechanismen zur Überwindung begrenzter chirurgischer Traumata herausgebildet.

### 2.3.1 Hämodynamische Systemreaktion

Postoperativ ist das Herzzeitvolumen erhöht. Der Grund dafür liegt darin, dass der größte Teil dieses zusätzlichen Blutflusses in periphere, verletzte Regionen geleitet wird. Diese Steigerung der regionalen Durchblutung korreliert mit dem Ausmaß der dortigen Verletzung. Ursache dieser

regionalen Durchblutungssteigerung ist die Aktivierung lokal vasodilatierender Mechanismen. Dadurch soll vor Ort ein optimales Angebot an Substraten und immunkompetenten bzw. reparativ tätigen Zellen erreicht werden. Da die zellulären Prozesse, die bei der Wiederherstellung verletzter Gewebe und bei der Keimbekämpfung vor Ort beteiligt sind, überwiegend anaerob verlaufen, ist die Sauerstoffaufnahme und damit die arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz im Bereich der verletzten Region niedrig. Dadurch besteht im Bereich der Verletzung eine Dissoziation zwischen der erhöhten regionalen Durchblutung und dem nicht erhöhten Sauerstoffverbrauch.

Auf der anderen Seite wird der Anteil des gesamten Herzminutenvolumens an der Splanchnikusdurchblutung reduziert, wobei jedoch dort der Sauerstoffverbrauch ansteigt und sich damit die Sauerstoffextraktion vor Ort erhöht. Somit resultiert auf Gesamtkörperebene eine Erhöhung des Herzminutenvolumens, die nur durch eine mäßige Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs begleitet wird. Eine Ausnahme stellt die unmittelbare postoperative Situation dar, in der es durch Muskelzittern Hypothermie-induziert zu einer ausgeprägten Steigerung der Sauerstoffaufnahme kommen kann.

Im Mittel ist postoperativ die Sauerstoffextraktion im gesamten Organismus, bezogen auf den Normalzustand, relativ vermindert. Diese Dissoziation zwischen Sauerstoffverbrauch und Durchblutung steht in deutlichem Gegensatz zu den physiologischen Veränderungen, die man z. B. unter körperlicher Belastung beobachten kann. Unter solchen Umständen kommt es normalerweise ebenfalls zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens, der jetzt aber von einem deutlich erhöhtem Sauerstoffverbrauch (vorwiegend in der Skelettmuskulatur) begleitet ist.

Die Durchblutung nicht verletzter Regionen im Körper entspricht im Prinzip der, die man bei Gesunden vorfindet. Die verletzten Regionen erlangen jedoch eine absolute Autonomie gegenüber den systemischen Regulationsmechanismen des Blutflusses, da die nervale Kontrolle der Durchblutung im Wundbereich im Anschluss an Verletzungen vorübergehend verloren geht. Somit wird hochspezifisch eine Zufuhr von Substraten und zellulären Komponenten für das verletzte Gewebe gewährleistet, um an dieser Stelle die Wiederherstellungs- und Abwehrreaktionen zu optimieren. Als Nebeneffekt einer streng regional erhöhten Durchblutung findet sich eine Zunahme der Umgebungstemperatur im Bereich der Verletzung, wodurch eine Steigerung metabolischer Prozesse an dieser Stelle hervorgerufen wird.

### 2.3.2 Metabolische Systemreaktion

Im Mittelpunkt der metabolischen Systemreaktion stehen zwei Mechanismen, die sich während der frühen Phyloge-

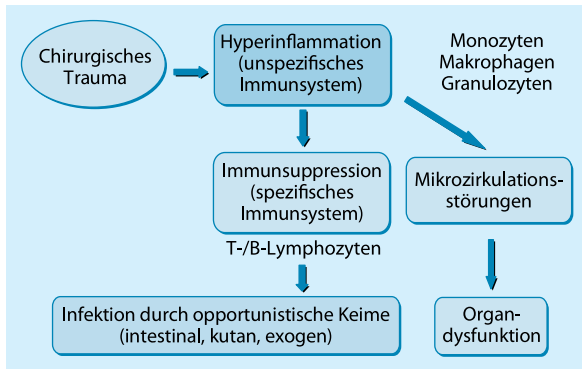
nese der Säugetiere als Überlebensvorteil herausgebildet haben und die auf eine Situation bezogen sind, in welcher der verletzte Organismus auf sich selbst gestellt ist (durch die Verletzung behinderte Beweglichkeit und somit auch verringerte Nahrungszufuhr):

- Die vermehrte Bereitstellung von **Kohlenhydraten** für die immunologisch und reparativ tätigen Zellen. Kohlenhydrate sind die wichtigsten Substrate dieser Zellen, können jedoch nur insulinunabhängig über eine erhöhte Glukosekonzentration von diesen Zellen aufgenommen werden. Die somit dazu erforderliche Hyperglykämie wird nach chirurgischer Homöostase-störung durch eine beschleunigte Glykogenolyse in der Leber bzw. Glukoneogenese und durch eine Insulinresistenz in den insulinabhängigen Geweben (Muskulatur) erzeugt.
- Die vermehrte Bereitstellung von **Aminosäuren** aus dem Abbau von endogenen Depots (Skelettmuskel) zur Aufrechterhaltung einer gesteigerten Immunglobulinsynthese, Glukoneogenese, Akut-Phase-Proteinsynthese und einer effektiven Gewebsheilung.

### 2.3.3 Immunologische Systemreaktion

Nach unserem heutigen Wissensstand sind es vor allem sekundäre immunologische Mechanismen, die zum SIRS führen. An den immunologischen Reaktionen sind alle zellulären Systeme des Organismus beteiligt, also Lymphozyten (B- und T-Zellen), neutrophile Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Endothelzellen. Ein wesentliches Charakteristikum der immunologischen Veränderungen ist, dass diese Zellsysteme durch die auslösende Noxe in unterschiedlichem Ausmaß sowohl in ihrer Funktion gesteigert wie auch supprimiert sein können. Dieses Reaktionsmuster ruft das scheinbare Paradoxon einer nebeneinander existierenden **Hyperinflammation** (im unspezifischen Immunsystem) und **Immunparalyse** (im spezifischen Immunsystem) hervor. Dabei sind die aktivierten Mechanismen teleologisch gesehen prinzipiell Voraussetzung für das Überleben des Organismus und werden nur bei überschießender Aktivierung für den Körper gefährlich (■ Abb. 2.1).

Die pro- und antiinflammatorischen Reaktionen bzw. die Suppression der spezifischen Immunabwehr laufen parallel zueinander ab. Sie unterliegen komplexen, bis heute nicht vollständig verstandenen Regulationsmechanismen. Es lässt sich jedoch ein gewisser zeitlicher Ablauf der pro- und antiinflammatorischen Interaktionen beschreiben. So scheint es in unmittelbarem Anschluss an eine chirurgische Homöostase-störung zu einer massiven Aktivierung der proinflammatorischen Reaktionen im unspezifischen Immunsystem zu kommen. Eine antiinflammatorische

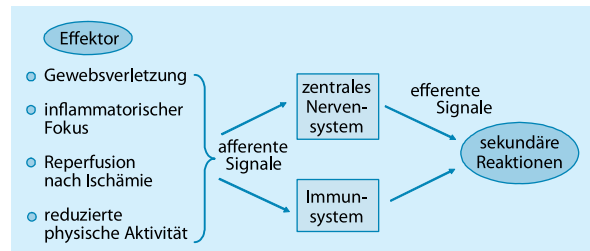


■ **Abb. 2.1** Pathophysiologie immunologischer Mechanismen nach chirurgischem Trauma

Gegenregulation im spezifischen Immunsystem in dieser Phase dient wohl einer Kompensation und Begrenzung des Entzündungsgeschehens. Im weiteren Verlauf nimmt die Intensität der proinflammatorischen Reaktionen wieder ab, die der antiinflammatorischen kann jedoch speziell bei schweren und protrahierten Verläufen zunehmen, so dass der tatsächliche Immunstatus des Patienten von einer initial hyperinflammatorischen Situation im Laufe der Zeit in eine Immunparalyse übergehen kann, die die wesentliche Ursache für opportunistische und nosokomiale Infektionen postoperativ darstellt.

## 2.4 Auslösemechanismen der Systemreaktionen (chirurgische Stressantwort)

Für die postoperative Aktivierung dieser zellulären und humoralen Systeme sind spezifische und unspezifische Auslösefaktoren bekannt (■ Abb. 2.2). Spezifische Auslösefaktoren sind insbesondere **bakterielle Toxine**. Größere Mengen an abgestorbenem oder verletztem Gewebe (unspezifische Auslösefaktoren) können Bakterien als Auslöser der inflammatorischen Reaktion ersetzen. Es können am Ort der Gewebsdestruktion so viele Mediatoren (**Zytokine**) ausgeschüttet werden, dass es zu einer umfassenden systemischen Aktivierung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten in der Zirkulation kommt. Ist diese systemische Aktivierung sehr stark, so werden dann verschiedene ortsständige Makrophagen anderer Organsysteme aktiviert, und es entsteht die bereits beschriebene generalisierte Entzündungsreaktion (SIRS). Bei überschießender Ausprägung (wie nach schwerem Polytrauma, Sepsis, hämorrhagischem Schock) kann es dann zu einer flächendeckenden Anheftung von neutrophilen Granulozyten an das Endothel auch in primär nicht verletzten Körperregionen/Organsystemen kommen und als Folge davon zu Mikrozirkulationsstörungen (kapilläres



■ **Abb. 2.2** Regulations- und Mediatorsysteme der chirurgischen Stressantwort

Leck, Mikrothrombosierung) mit konsekutivem Organversagen.

Die zweite afferente Achse beinhaltet als wesentlichen Bestandteil das zentrale Nervensystem, das über afferente Bahnen stimuliert wird, und dessen Efferenzen für die postoperativen hormonellen und metabolischen Veränderungen verantwortlich sind, die in ihrer Gesamtheit als **Postaggressionsyndrom** bezeichnet werden und das SIRS überlagern.

## 2.5 Signalsysteme im Postaggressionsstoffwechsel

### 2.5.1 Gesamtkonzept

Neben den immunologischen Veränderungen besteht ein wesentlicher Teil der Reaktionen, die nach chirurgischer Homöostasestörung auftreten, in der Weiterleitung und Verarbeitung der verschiedenen Signale im Bereich des zentralen Nervensystems. Aus diesem Grund kann eine Vielzahl von Mediatoren und physiologischen Mechanismen, die als Folge eines chirurgischen Traumas aktiviert werden, praktisch als ein Reflexbogen betrachtet werden, wobei Mediatoren und andere Wege der Signalübertragung als afferente oder auch als efferente Schenkel in Bezug auf das zentrale Nervensystem wichtig sind. Zur Signalübertragung werden neuronale und humorale Wege sowie Gewebefaktoren (Zytokine) benutzt. Eine zusätzliche Quelle systemischer Signale stellen Rezeptoren verschiedenster Art und Lokalisation im Körper dar, die ganz bestimmte Homöostasestörungen wie Hypoxämie, Azidose, Hypovolämie oder Hypotonie anzeigen können.

### 2.5.2 Afferente Signale

#### Stimulierung peripherer Nervenenden

Einer der wichtigsten Auslöser der verletzungsbedingten Veränderungen ist – zumindest in der frühen Phase nach der Homöostasestörung – die Stimulierung von peripheren Nervenenden im Bereich des verletzten Gewebes.

Diese neuronale Signalübertragung stellt den schnellsten Weg dar, durch den das zentrale Nervensystem über eine aufgetretene Gewebsverletzung alarmiert werden kann. Dieses Signal wird von Efferenzen gefolgt, die in der **Hypothalamus-Hypophysen-Achse** und dem **autonomen Nervensystem** entstehen (Abb. 2.3). Insbesondere sind die üblicherweise zu beobachtenden Veränderungen des adrenokortikalen Systems praktisch ausschließlich auf ein intaktes peripheres Nervensystem angewiesen, das Reize nach zentral weiterleitet. Die zentralen adrenokortikalen Veränderungen werden überwiegend im Bereich des Hypothalamus und nicht im zerebralen Kortex oder im Thalamus selbst hervorgerufen. Somit ist es erklärlich, dass bei Patienten mit Querschnittsläsionen oder bei Verwendung von spinalen oder epiduralen Anästhesieverfahren nach chirurgischen Traumata deutlich geringere Veränderungen der bekannten Stresshormonkonzentrationen beobachtet werden können.

Die bewusste Wahrnehmung der verletzungsbedingten Schmerzen spielt bei der Aktivierung der verschiedenen Mediatorsysteme eine untergeordnete Rolle. Auch bei völliger Unterdrückung von Schmerzempfindungen (Allgemeinnarkose) erfolgt die Stimulierung des adrenokortikalen Systems uneingeschränkt. Im Gegensatz zur adrenokortikalen Reaktionsschiene sind jedoch bestimmte metabolische Veränderungen (z. B. im Eiweißstoffwechsel) nach chirurgischer Homöostasestörung zumindest zum Teil auch schmerzbedingt. Dieser Zusammenhang erklärt den abschwächenden Effekt postoperativ applizierter Analgetika (Opiate) auf den Eiweißverlust und erklärt auch den bekannten Zusammenhang zwischen chronisch prolongierten Schmerzzuständen und Muskelkatabolie.

## Volumenmangel

- Eine Abnahme des effektiv zirkulierenden Volumens ist häufig nach chirurgischer Homöostasestörung zu beobachten. Sie entsteht entweder durch starken Verlust nach außen oder durch Sequestration von Flüssigkeit in den extravasalen Raum (SIRS-induziertes kapilläres Leck).

Diese Veränderungen triggern sehr schnell eine komplexe neurohormonale Antwort, die dazu dienen soll, die Perfusion lebenswichtiger Organe sofort wiederherzustellen. Durch **Barorezeptoren** in der Aorta und an den Karotiden nehmen die tonische Hemmung des Vasokonstriktorzentrums und die Stimulierung des vagalen Zentrums ab. Diese Veränderungen führen zu einer peripheren Vasokonstriktion sowie zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und der Schlagkraft aufgrund einer direkten sympathischen Stimulation bei erhöhten zirkulierenden Katecholaminkonzentrationen.

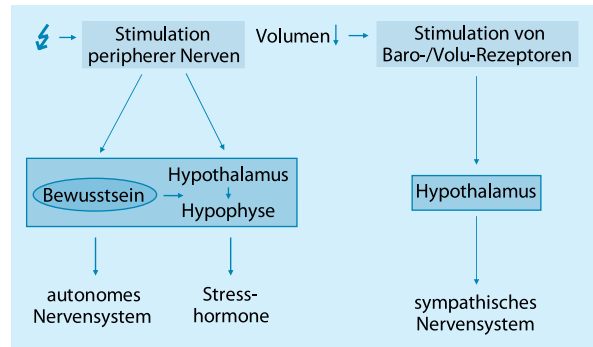


Abb. 2.3 Afferente Signale nach chirurgischer Homöostasestörung (I)

Eine ähnliche Wirkung entfalten die **Niedrigdruckdehnungsrezeptoren** im Bereich des Vorhofs und in den Pulmonalarterien. Sie beeinflussen das Vasomotorenzentrum und führen zur Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH). Ferner werden der arterielle Tonus in den Nieren und an anderen Körperregionen sowie die Herzfrequenz (Bainbridge-Reflex) gesteigert. ADH besitzt einen direkten vasokonstringierenden Effekt und trägt zur Langzeitvolumenregulation über die Reduktion der renalen Wasserausscheidung bei.

Eine Abnahme des Perfusionsdrucks wird ebenfalls durch Dehnungsrezeptoren im juxtaglomerulären Apparat der Niere registriert, der seinerseits das **Renin-Angiotensin-System** aktiviert. Angiotensin II ist ein wirksamer Vasokonstriktor, der zusätzlich die renale Natrium- und Wasserausscheidung beeinflusst und die Aldosteronfreisetzung stimuliert. Als Folge einer zentralen ACTH- und ADH-Freisetzung wird Aldosteron zusätzlich vermehrt ausgeschüttet und erhöht an der Niere die Natriumrückresorption und die Kaliumausscheidung. Dieser Mechanismus erklärt unter anderem den gesteigerten Kaliumbedarf nach größeren chirurgischen Eingriffen.

## Eingeschränkte Nahrungszufuhr

- Der Patient muss nach schwerer chirurgischer Homöostasestörung grundsätzlich als mangelernährt betrachtet werden, insbesondere bei längerem Krankheitsverlauf.

Grundlage dieser Sichtweise ist die Beobachtung, dass durch die Zufuhr von Substraten oder Kalorien eine erhöhte Eiweißabbaurate nur bei gesunden Individuen günstig beeinflusst werden kann. Nur hier gelingt es, eine anabole Stoffwechselsituation in Hinblick auf den Eiweißhaushalt zu erzielen. Gerade bei protrahierten, schweren Krankheitsverläufen nach chirurgischem Trauma ist trotz aller ernährungsmedizinischen Bemühungen bis zum heutigen Tag ein solches Idealziel nicht zu erreichen. Die



Effizienz der exogenen Nahrungszufuhr ist im Gegensatz zu gesunden Individuen bei chirurgisch kranken Patienten sehr viel geringer. Die im Rahmen der Phylogenese sinnvollen metabolischen Reaktionsabläufe sind für den Menschen der Gegenwart mit Zugang zu den Errungenschaften der modernen Medizin (speziell künstliche enterale oder parenterale Ernährung durch Fremde) nicht mehr adäquat. Eine unter diesen Umständen sinnvolle Anpassung der metabolischen Reaktionsabläufe (z. B. Verzicht auf die Mobilisierung endogener Substratdepots) hat allerdings während der aus Sicht der Phylogenese nur verschwindend kleinen Zeitspanne der modernen Medizin nicht stattgefunden. Andererseits führen die Errungenschaften der modernen Medizin (z. B. künstliche Beatmung, Katecholamintherapie) dazu, dass auch schwerste Homöostasestörungen, die in der Natur immer tödlich wären, überlebt werden können (allerdings um den Preis einer so in der Natur nicht vorkommenden massiven Erhöhung von Dauer bzw. Intensität der das SIRS bzw. Postaggressions-syndrom auslösenden Signale).

Somit besteht die Gefahr, dass sich bei protrahierter Signalauslösung/Krankheitsverläufen ein **chronisches Kataboliesyndrom** entwickelt. Dieser Zustand wird zur vitalen Bedrohung; wenn der Substanzverlust die einzelnen Organsysteme soweit geschädigt hat, dass sie ihre Funktionen, die zur Aufrechterhaltung der Homöostase notwendig sind, nicht mehr ausreichend wahrnehmen können.

### Eingeschränkte physikalische Aktivität

Postoperativ ist eine Immobilisierung des Patienten besonders auf Intensivstationen häufig. Die eingeschränkte körperliche Betätigung zieht zahlreiche pathophysiologische Konsequenzen nach sich. Bettruhe (auch bei Gesunden) bewirkt schon für sich eine negative Stickstoff- und Elektrolytbilanz und wird durch den zunehmenden Abbau von Muskelmasse und -kraft begleitet.

Auf kardiovaskulärer Ebene bewirken verlängerte Immobilisierungsphasen eine Verminderung des Blutvolumens sowie des Schlagvolumens und des maximal möglichen Sauerstoffverbrauchs. Die Immobilisierung des chirurgischen Patienten hat auch drastische Folgen für die Lungenfunktion. So wird die funktionelle Residualkapazität im Liegen verringert. Die dadurch verminderte alveoläre Ventilation kann zu basalen Atelektasen, Hypoxie und pulmonalen Infektionen führen. Bettruhe ist ferner mit einer höheren Inzidenz von tiefen Venenthrombosen vergesellschaftet. Hinzu kommen Veränderungen der gastrointestinalen Motilität. Längerfristige Bettlägerigkeit in typischer Krankenhausumgebung, insbesondere auf Intensivstationen, kann durch die damit verbundene Einschränkung von sensuellen Reizen zu Veränderungen des Affektes, zu eingeschränkten intellektuellen Funktionen und zu Störungen der Wahrnehmung führen.

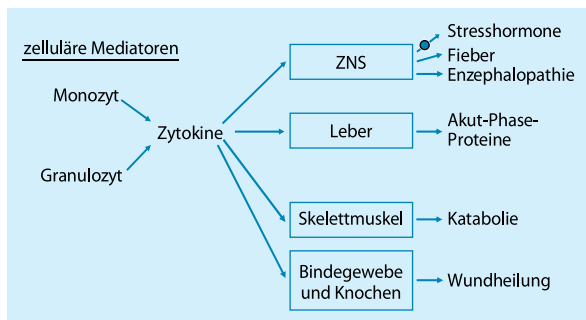
### Niedrige Umgebungstemperatur

Sinkt die Körpertemperatur unter die vom Hypothalamus als Bezugspunkt vorgegebene Schwelle, so werden eine Reihe von Mechanismen aktiviert, die den Wärmeverlust minimieren und die Wärmeproduktion erhöhen sollen. Bei chirurgischen Patienten sind Temperaturunterschiede häufig anzutreffen, da die Temperaturschwelle infolge der allgemeinen Stressreaktion (SIRS) über den Normalwert erhöht ist, die Körpertemperatur jedoch regelmäßig durch Operation und andere Maßnahmen absinkt. Die Eröffnung von Körperhöhlen trägt zu einem weiteren Wärmeverlust bei. Diese Diskrepanz zwischen dem eingestellten Temperatursollwert und der reduzierten Isttemperatur stellt einen zusätzlichen Stressfaktor in einer Situation dar, in der der Organismus schon zahlreiche Mechanismen aktiviert hat, um die als erhöht eingestellte Temperatur aufrechtzuerhalten. Die Erniedrigung der Isttemperatur kann durch die Infusion von kalten Lösungen oder Blutbestandteilen aggraviert werden. Somit wird der Organismus gezwungen, seine metabolische Wärmeproduktion zu erhöhen, meistens durch gesteigerte Muskelaktivität. Das klinisch unmittelbar postoperativ zu beobachtende Muskelzittern wird von einem steilen Anstieg des Energieumsatzes und des Sauerstoffverbrauchs begleitet. Daraus ergibt sich eine signifikante Belastung der Sauerstofftransportsysteme (Makro- und Mikrozirkulation).

Gerade der ältere Patient, bei dem die Thermoregulation weniger effizient ist, kann bei einer stärkeren Abnahme der Körpertemperatur seinen Stoffwechsel nur noch unzureichend auf die gesteigerten Bedürfnisse umstellen und unterliegt auch deswegen einem höheren Komplikationsrisiko. Erschöpfen sich die Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Temperaturhomöostase, so kommt es bei kühler Umgebungstemperatur zu einem Abfall der Körperkern-temperatur und damit verbunden zu einer verringerten adrenokortikalen und medullären Aktivität. Eine ausgeprägte Hypothermie schließlich führt zu einer deutlichen Einschränkung der Herz-Kreislauf-Funktion und stellt für sich bereits einen signifikanten Letalitätsfaktor dar.

### Zelluläre Mediatoren

Neben den neuronalen Signalen und den geschilderten sekundären Faktoren existiert eine weitere Signalstrecke von der Peripherie in das zentrale Nervensystem. Dabei handelt es sich um Mediatoren, die aus der Verletzungsregion freigesetzt werden und die neben der nervalen Signalübermittlung die zweitwichtigste Reaktionsschiene des Organismus auf eine Homöostase-störung darstellen (■ Abb. 2.4). Die Bedeutung dieser Mediatoren für die Aktivierung sekundärer Veränderungen im Organismus variiert mit dem Ausmaß der Homöostase-störung. Überwiegt nach kleineren chirurgischen Traumata die neuronale Signalübertragung, so ist bei ausgeprägten



■ **Abb. 2.4** Afferente Signale nach chirurgischer Homöostasestörung (II)

Mehrfachverletzungen oder in der Sepsis ein Überwiegen der Mediatorschiene festzustellen. Bei den Mediatoren, die auch zentral wirksam werden können, handelt es sich im Wesentlichen um **Zytokine**, die am Ort der Gewebsverletzung und durch verschiedene immunkompetente Zellen freigesetzt werden. Zytokine stellen auch ein wichtiges Verbindungsglied zwischen entzündlichen und metabolischen Prozessen dar. Die Ausschüttung von **Tumornekrosefaktor- $\alpha$**  (TNF- $\alpha$ ) induziert eine Erhöhung der Kortison-, Glukagon- und Adrenalin-Konzentrationen. TNF erzeugt periphere (muskuläre) Insulinresistenz, Kopfschmerzen, Anorexie, Myalgie und Fieber, und ist in der Lage, gezielte kardiovaskuläre Reaktionen hervorzurufen (Tachykardie). Zytokine sind ferner für die gesteigerte hepatische Synthese von Akut-Phase-Proteinen wie dem CRP verantwortlich.

Auf molekularbiologischer Ebene sind zahlreiche Interaktionen der Zytokine mit dem Immunsystem, dem Substratstoffwechsel und den Mechanismen der Wundheilung bekannt. So können Zytokine am Skelettmuskel eine katabole Reaktion mit gesteigerter Aminosäurefreisetzung hervorrufen. Im Bindegewebe beobachtet man eine Zunahme der Kollagensynthese und der Fibroblastenaktivität, entsprechend kommt es im verletzten Knochen zu einer Aktivierung der Osteoblasten.

### 2.5.3 Bedeutung des zentralen Nervensystems

Die zentrale Verarbeitung der zahlreichen Signale (über afferente Nerven und Zytokine), die infolge von chirurgischen Homöostasestörungen entstehen, ist entscheidend für eine Koordinierung der Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Homöostase. Das Zentrum dieser Koordination liegt im **Hypothalamus**. Zur Regulierung physiologischer Vorgänge besitzt der Hypothalamus 2 bedeutende Efferenzen. Die eine besteht in der sympathoadrenalen Achse, zusammengesetzt aus Nebennierenmark und dem sympathischen Nervensystem.

Die zweite wesentliche Efferenz besteht in der **Hypothalamus-Hypophysen-Achse**. So kann eine Reihe von regulierenden Faktoren aus dem Hypothalamus abgegeben werden, welche ihrerseits die Sekretion individueller Hormone aus dem vorderen Teil der Hypophyse kontrollieren. ADH wird in Neuronen des Nucleus supraopticus im Hypothalamus produziert und gelangt in den hinteren Teil der Hypophyse, in dem die Freisetzung von ADH gesteuert wird.

Neben der Kontrolle der Hypophysenfunktion besitzen die Botenstoffe des Hypothalamus zusätzlich eigene molekularbiologische Effekte. So kann z. B. der Kortikotropin-Releasing-Faktor die parasympathische Aktivität am Herzen und am Gastrointestinaltrakt senken und die sympathoadrenale Aktivität steigern. Dieser Mechanismus erhöht die Herzfrequenz, den Blutdruck und die hepatische Glukoseproduktion. Opioidähnliche Peptide wie  $\beta$ -Endorphin, Met-Enkephalin und Leuk-Enkephalin besitzen analgetische, kardiovaskuläre und thermoregulatorische Wirkungen.

### 2.5.4 Efferenzen des zentralen Nervensystems – die sympathoadrenale Achse

➤ Die sympathoadrenale Achse stellt den zentralen Mechanismus zur schnellen Aktivierung von kardiovaskulären, respiratorischen und metabolischen Reaktionen dar und ist deswegen entscheidend für die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Homöostase und für das Überleben des Organismus.

Signale aus der Area sympathica im posterolateralen Hypothalamus werden über den Hirnstamm und die Columna intermediolateralis des Rückenmarks an sympathische efferente Nerven übermittelt. Präganglionäre Splanchnikusfasern innervieren die Nebennieren und bewirken dort eine Freisetzung von Adrenalin und anderen **Katecholaminen** in die Zirkulation. Postganglionäre sympathische Nervenenden versorgen Organe und Blutgefäße des Körpers direkt und regulieren die Zellen, mit denen sie in Kontakt stehen, durch die Freisetzung von Noradrenalin.

Die physiologischen Auswirkungen der Katecholamine sind sehr verschieden und hängen ab vom speziellen Stimulus, von der Adrenalin-Konzentration, und zu einem geringen Ausmaß auch von der zirkulierenden Noradrenalin-Konzentration, sowie vom Zielorgan. Die Effekte der Katecholamine unterscheiden sich, da in den meisten Geweben ein duales Rezeptorsystem existiert, das  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren umfasst. Adrenalin wirkt in niedrigen Konzentrationen überwiegend über  $\beta$ , in höheren Konzentrationen

nen über  $\alpha$ -Rezeptor-mediierte Effekte. Noradrenalin wirkt charakteristischerweise überwiegend via  $\alpha$ -Rezeptoren. Die  $\alpha$ -adrenerge Aktivität dominiert in der initialen Phase nach Verletzung oder chirurgischem Trauma, die  $\beta$ -adrenerge Aktivität tritt vor allem in der chronischen Phase nach chirurgischer Homöostasestörung in Erscheinung.

Die zirkulierenden Konzentrationen der Katecholamine sind empfindliche Indikatoren für die Aktivität des sympathoadrenalen Systems und sind somit klassischerweise nach chirurgischer Homöostasestörung erhöht. In der Regel korrelieren die Plasmakatecholaminkonzentrationen mit dem Ausmaß der Verletzung, und die Ausscheidung der Katecholamine im Urin geht Hand in Hand mit der Erhöhung des Grundumsatzes.

Die Freisetzung von **Adrenalin** wird besonders intensiv durch Baro- und Chemorezeptoren kontrolliert. Adrenalin stimuliert das Herzminutenvolumen, den Blutdruck und die Durchblutung im Skelettmuskelgebiet, wohingegen Haut- und Nierendurchblutung reduziert werden. Der überwiegende Effekt von **Noradrenalin** besteht in einer venösen Vasokonstriktion und in einer Erhöhung des peripheren Widerstandes, wodurch sich der Blutdruck erhöht und die koronare Durchblutung zunimmt.

Die Katecholamine tragen wesentlich zum Anstieg des Energieumsatzes bei, der nach chirurgischer Homöostasestörung zu beobachten ist, und wirken zusammen mit anderen Stresshormonen, um die Umstellung des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels herbeizuführen.

### 2.5.5 Efferenzen des zentralen Nervensystems – die adrenokortikale Achse

Das aus der Hypophyse in den systemischen Kreislauf ausgeschüttete ACTH führt zu einer Freisetzung von **Glukokortikoiden** aus der Nebennierenrinde. Dabei kann innerhalb von Minuten die Plasmakortisonkonzentration um ein Vielfaches über den Ausgangswert ansteigen. Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der chirurgischen Homöostasestörung und der Höhe der zirkulierenden Kortisonspiegel bzw. der Ausscheidung im Urin. Die erhöhte Freisetzung von Steroiden postoperativ dient möglicherweise dazu, andere Reaktionssysteme des Organismus zu limitieren und deren schädliche Auswirkung bei unkontrollierter Aktivierung zu minimieren. Glukokortikoide stimulieren die hepatische Glukoneogenese, gleichzeitig wird die Insulinempfindlichkeit im gesamten Organismus verringert. Kortisol ist ein kataboles Hormon und setzt über eine Steigerung der Proteinabbaurate und Hemmung der Proteinsynthese Aminosäuren aus extrahepatischen Geweben frei, insbesondere aus dem Skelettmuskel. Kortisol steigert ferner die Mobilisierung von

freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe und erhöht damit die Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma. Letztere werden als Substrate in den Geweben benötigt, die im Rahmen der Insulinresistenz nur eingeschränkt Kohlenhydrate aufnehmen können.

Eine weitere Auswirkung der hypophysären ACTH-Ausschüttung besteht in der Freisetzung von **Aldosteron** aus der Nebennierenrinde. Ferner kann Aldosteron durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und auch infolge von erniedrigtem Gesamtkörperrnatrium und bei Hyperkaliämie beschleunigt abgegeben werden. Aldosteron ist das wirksamste Mineralkortikoid und spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des extrazellulären Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Durch seine Wirkung auf den distalen Tubulus der Niere steigert es die Natriumrückresorption aus dem glomerulären Filtrat im Austausch mit Kalium.

### 2.5.6 Efferenzen des zentralen Nervensystems – Schilddrüsenhormone

Nach chirurgischer Homöostasestörung beobachtet man charakteristische, Zytokin-induzierte Veränderungen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel. Festzustellen ist ein Abfall der Serum-Trijodthyronin ( $T_3$ )-Konzentrationen unter den Normalwert. Gleichzeitig steigt das Reverse- $T_3$  (rT3) an. Zusätzlich ist die periphere Umwandlung von  $T_4$  in das aktivere  $T_3$  gehemmt und die Umwandlung in das relativ inaktive rT3 beschleunigt.

Bei leichteren Homöostasestörungen sind die Konzentrationen des freien  $T_4$  üblicherweise normal. Die Auswirkung der niedrigen  $T_3$ -Konzentrationen auf den Gewebestoffwechsel bzw. die teleologische Bedeutung dieses Phänomens nach chirurgischer Homöostasestörung ist bis heute nicht genau geklärt. Man geht davon aus, dass der Abfall der Schilddrüsenhormone nicht mit einem funktionellen zellulären Hypothyreoidismus assoziiert ist.

## 2.6 Metabolische Veränderungen nach chirurgischer Homöostasestörung

Nach chirurgischer Homöostasestörung tritt eine Reihe von charakteristischen Umstellungen im Substratstoffwechsel auf. Diese Veränderungen korrelieren mit dem Schweregrad der Homöostasestörung, wobei sie nach kleineren elektiven chirurgischen Eingriffen selten klinische Relevanz erreichen, jedoch insbesondere bei schwerst traumatisierten oder bei septischen Patienten und großen Eingriffen oft ein dramatisches Ausmaß annehmen können und unter Umständen sogar Mitursache für die beobachtete Letalität sind.

### 2.6.1 Energieumsatz

In den ersten postoperativen Tagen kommt es zu einem Anstieg des Energieumsatzes um etwa 10–20 %, was sich auch in einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs ausdrückt. Bei unkompliziertem Verlauf erreicht der Energieumsatz 2–4 Tage nach dem chirurgischen Trauma sein Maximum und fällt anschließend wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Das Ausmaß des Anstiegs ist in der Regel dem Ausmaß der Homöostasestörung proportional. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs findet dabei im Bereich des Splanchnikusgebietes (Leber), der Nieren und des Herzens statt, wobei die dortigen Veränderungen eng mit der Erhöhung des gesamten Körperenergieumsatzes korrelieren.

Eine wesentliche Ursache für den erhöhten Energieumsatz nach chirurgischer Homöostasestörung ist im **Anstieg der Körpertemperatur** zu sehen. Der Temperaturanstieg korreliert im Allgemeinen mit dem Anstieg des Energieumsatzes. Pro Grad Fieberanstieg ist eine durchschnittliche Zunahme der Wärmeproduktion um etwa 10–13 % zu verzeichnen. Die erhöhte Körpertemperatur bedingt eine höhere Leistung des Substratstoffwechsels und somit der einzelnen Organsysteme. Parallel zur Körpertemperatur steigt das Herzminutenvolumen, und pro Grad Temperaturerhöhung findet sich eine Zunahme der Herzfrequenz um etwa 10 Schläge.

Nach Hochregulation der Solltemperatur im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus sind 2 Mechanismen verfügbar, um die Körperkerntemperatur anzuheben: einmal ein verminderter Wärmeverlust oder eine erhöhte Wärmeproduktion. Nach chirurgischem Trauma sind die Möglichkeiten des Organismus, den **Wärmeverlust zu reduzieren**, in der Regel begrenzt. Nur bei unkomplizierten Verläufen kann etwa eine kutane Vasokonstriktion oder die zusätzliche Abdeckung des Patienten den Verlust an Wärme einschränken. In der Regel ist jedoch eine **Erhöhung der Wärmeproduktion** (Muskelzittern) erforderlich, um die Kerntemperatur zu steigern.

➤ **Ähnlich dem erhöhten Energieumsatz scheint auch das Vorhandensein von Fieber mit einer günstigeren Prognose assoziiert zu sein. Eine fehlende Fieberantwort insbesondere bei infektiösen Erkrankungen ist im Allgemeinen mit einer höheren Letalität verbunden. Andererseits sind eindeutig nachteilige Auswirkungen bei einer stark erhöhten Körpertemperatur zu beobachten, insbesondere Krämpfe und neurologische Schädigungen bei Temperaturerhöhungen über 40,5 °C über längere Zeit.**

### 2.6.2 Substratstoffwechsel

Die umschriebenen hormonellen und immunologischen Veränderungen stellen die wesentliche Basis für die Umstellung des Substratstoffwechsels nach chirurgischem Trauma dar. Hierbei steht die **Katabolie** aller im Körper vorhandener Substratedepots im Mittelpunkt. So kommt es im Fettgewebe zu einer gesteigerten Lipolyse mit vermehrter Freisetzung von freien Fettsäuren, die einerseits als alternative Substrate in den nicht obligat kohlenhydratabhängigen Geweben (Skelettmuskulatur) dienen können, und die andererseits in der Leber Energieträger für die dort ebenfalls schneller laufenden Stoffwechselprozesse darstellen.

Parallel zur eingeschränkten Kohlenhydratverwertung im Skelettmuskel kommt es dort auch zu einem ausgeprägten **Eiweißabbau**. Die so freigesetzten Aminosäuren dienen im wesentlichen 2 Zwecken: Zum einen können die glukoneogenetischen Aminosäuren in der Leber zur beschleunigten Neuproduktion von Glukose herangezogen werden; zum anderen sind die aus dem Skelettmuskel freigesetzten Stickstoffträger essenziell für die Immunglobulinsynthese, die gesteigerte Synthese hepatischer Exportproteine (z. B. CRP und Albumin) und für die Wundheilung im Bereich der verletzten Strukturen, also für den Aufbau neuen Gewebes an dieser Stelle.

Zentraler Ort des veränderten Stoffwechselgeschehens nach Trauma oder Operation ist die Leber. Hier werden aus **Glukoneogenese** und **Glykogenolyse** vermehrt Kohlenhydrate ins Blut abgegeben. Die beschleunigte hepatische Glukoseproduktion erzeugt zusammen mit der peripheren Insulinresistenz eine Hyperglykämie, die dazu dient, in den obligat glukoseabhängigen Geweben (immunkompetente Zellen, Fibroblasten etc.) das Glukoseangebot und damit die Glukoseaufnahme und den Energiestoffwechsel zu optimieren. Länger anhaltende, ausgeprägte Hyperglykämien (> 180 mg/dl) könne jedoch den klinischen Verlauf negativ beeinflussen.

Gleichzeitig werden ausgewählte Proteine in der Leber mit einer beschleunigten Rate gebildet. Diese sog. **Akut-Phase-Proteine** (z. B. CRP) spielen nach heutigem Erkenntnisstand ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Überwindung der traumainduzierten Homöostasestörung. Diese Proteine besitzen ausgeprägte antiinflammatorische Eigenschaften und helfen so, die hyperinflammatorischen Reaktionen zu begrenzen.

Die Verwendung von endogen freigesetzten Aminosäuren zum Zweck der Glukoneogenese führt zum unwiderrufflichen Verlust von Stickstoff in Form von **Harnstoff** aus dem Körper. Dieser Stickstoffverlust entspricht einem irreversiblen Verlust von körpereigener Eiweißsubstanz und ist das biochemische Korrelat für die Abnahme von Muskelmasse.



Nach elektiven chirurgischen Eingriffen und bei unkompliziertem postoperativem Verlauf ist das Maximum der metabolischen Veränderungen, die im Rahmen des Postaggressionssyndroms auftreten, in den ersten 2 Wochen nach der chirurgischen Homöostasestörung zu beobachten. Die einzelnen Stoffwechseleränderungen erleben ihren Peak jedoch nicht zum gleichen Zeitpunkt. Die Insulinresistenz mit begleitender Hyperglykämie ist bereits in den ersten 48 h maximal ausgeprägt, wohingegen die Abnahme des Körpereweißbestandes erst nach 2 Wochen ihr Maximum erreicht. Dementsprechend rekompensiert sich auch der Eiweißstoffwechsel nur sehr langsam. Erst 3–6 Monaten nach komplikationslosem chirurgischen Trauma kann mit einer Wiederauffüllung des Körpereweißbestandes gerechnet werden. Auch das Körpergewicht erreicht erst nach einer derartigen Zeit wieder den präoperativen Ausgangswert.

- Wolfe RR (1997) Substrate utilization/insulin resistance in sepsis/trauma. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 11:645–657
- Wolfe RR (2005) Regulation of skeletal muscle protein metabolism in catabolic states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:61–65

## 2.7 Determinanten der pathophysiologischen Veränderungen

---

Es gibt eine Vielzahl von Variablen, die nicht an die Homöostasestörung als solche gebunden sind und die zusätzlich die Qualität und Quantität der pathophysiologischen Veränderungen im operierten Organismus bestimmen. Ganz wesentlich handelt es sich dabei um Vorerkrankungen insbesondere des kardiopulmonalen Systems, ferner um den Allgemeinzustand, den Ernährungszustand, das Alter und das Geschlecht des Patienten. Hinzu treten exogene Faktoren wie die Einnahme bestimmter Medikamente (Immunsuppressiva) oder spezifisches Suchtverhalten (Nikotin, Alkohol).

## Literatur

---

- Hartl WH, Rittler P (1997) Veränderungen des Substratstoffwechsels bei chirurgischen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Eiweißhaushalts. *Akt Ernähr Med* 22:154–163
- Hartl WH, Jauch KW (2006) Blutzucker in der Intensivmedizin. *Akt Ernähr Med* 31 (Suppl 1):S81–S88
- Hess PJ Jr (2005) Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am J Health Syst Pharm* 62 (Suppl 4):S6–9
- Pallister I (2005) Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury* 36:227–229
- Rittler P, Jacobs R, Demmelmair H, Kuppinger D, Braun S, Koletzko B, Jauch K-W, W, Hartl H (2007) Dynamics of albumin synthesis after major rectal operation. *Surgery* 141:660–6
- Rittler P, Jauch KW, Hartl WH (2007) Metabolische Unterschiede zwischen Anorexie, Katabolie und Kachexie. *Akt. Ernährungsmedizin* 32:93–98
- Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G (2006) Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2:20–31



<http://www.springer.com/978-3-642-23803-1>

Chirurgie Basisweiterbildung

In 100 Schritten durch den Common Trunk

Jauch, K.-W.; Mutschler, W.; Hoffmann, J.N.; Kanz, K.-G.

(Hrsg.)

2013, XIX, 848 S. 614 Abb., 400 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-642-23803-1