

Hans-Peter
Kapfhammer

Posttraumatische Belastungsstörung nach ARDS und septischem Schock

Posttraumatic stress disorder in survivors of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and septic shock

► **Zusammenfassung** Akute Lungenschädigung (ALI) und akutes Lungenversagen (ARDS) definieren Zustände einer akuten respiratorischen Insuffizienz. Sie können aus unterschiedlichen direkten und indirekten Schädigungen des alveolären Lungenparenchyms entstehen und sind häufig im Verlauf mit dem Risiko einer Mehrorgandysfunktion (MODS) verbunden. Intensivmedizinisch steht eine mechanische Beatmung im Vordergrund, die unter Bedingungen einer oft hoch dosierten Analgosedierung durchgeführt wird. Trotz bedeutsamer Neuentwicklungen in der intensivmedizinischen Akuttherapie ist die Mortalität von ALI/ARDS nach wie vor sehr hoch. Während in der Vergangenheit der medizinische

Fortschritt vorrangig an eben dieser Mortalitätsrate bemessen wurde, geraten in einer komplexeren Bewertung zunehmend auch die vielfältigen somatischen und psychischen Komplikationen im Langzeitverlauf von ALI / ARDS-Überlebenden in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses. In einer konsiliärpsychiatrischen Perspektive werden persistierende kognitive Dysfunktionen, Angst- und Stimmungsstörungen und vor allem Posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD) mit ihren negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität intensiv thematisiert. In der Ätiopathogenese des ALI/ARDS-assoziierten PTSD werden multifaktorielle Einflüsse wie hohe Anstiege von Carbondioxid in der Triggerung von Panikaffekten, ein Mismatch zwischen noradrenerger Stimulation infolge exogen notwendiger Substitution zur Stützung der Kreislaufsituation und relativer Nebennierenrindeninsuffizienz, mögliche Nachteile von hoch dosierten Benzodiazepinen mit Übersedierung, prolongierten Weaning-Phasen und vermehrten Entzugsdeliren diskutiert. Konsolidierung und Wiedererinnerung von traumatischen Erfahrungen während des Aufenthalts auf Intensivstation unterliegen selbst komplexen Einflüssen. Klinisch bedeutsam erscheint die prophylaktische Gabe von Stressdo-

sen Hydrocortison für die Senkung des hohen PTSD-Risikos.

► **Schlüsselwörter** Akute Lungenschädigung · akutes Lungenversagen · Intensivstation · Langzeitfolgen · kognitive Dysfunktion · Angststörung · Depression · Posttraumatische Belastungsstörung · gesundheitsbezogene Lebensqualität · traumatische Erinnerung · Hydrocortison

► **Abstract** Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) define medical conditions of acute respiratory insufficiency deriving from direct and indirect damage of the alveolar parenchyma and often associated with multiorgan dysfunction (MODS). As a rule, intensive care is based on mechanical ventilation often requiring high doses of sedatives and narcotics. Despite major progress in intensive care medicine the rate of mortality is still very high. Whereas in the past the level of medical progress has been rated based on the mortality rate alone, the many negative somatic and psychological sequelae in long-term-survivors of ARDS are only now being appreciated. From a perspective of C/L psychiatry persisting cognitive dysfunctions, anxiety and mood disorders, posttraumatic stress disorders (PTSD) in their negative impact on health-

Eingegangen: 2. August 2008
Revision: 7. August 2008
Akzeptiert: 11. August 2008

Univ. Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.
Psych. Hans-Peter Kapfhammer (✉)
Klinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 31
8036 Graz, Austria
E-Mail: Hans-peter.kapfhammer@
klinikum-graz.at

related quality of life are intensively investigated. In the etiopathogenesis of PTSD associated with ALI/ARDS, many influences have to be discussed, e.g., increases in CO₂ triggering panic affects, a mismatch of norepinephric overstimulation and cortisol insufficiency, negative effects of high doses of benzodiazepines resulting in oversedation,

prolonged phases of weaning and more frequent states of delirium. Consolidation and retrieval of traumatic memories of the ICU stay are influenced by complex factors. From a clinical point of view prophylactic stress doses of hydrocortisone may reduce the major risk of PTSD associated with ALI / ARDS.

► **Key words** acute lung injury · acute respiratory distress syndrome · intensive care unit · long-term sequelae · cognitive dysfunction · anxiety disorder · mood disorder · posttraumatic stress disorder · health-related quality of life · traumatic memory · hydrocortisone

Einleitung

Personen mit akuter Lungenschädigung und Lungenversagen definieren eine bedeutsame Patientensubgruppe auf intensivmedizinischen Therapieeinheiten. Häufig bestehen bei ihnen auch die klinischen Zeichen einer Mehrorgan dysfunktion (MODS). Während eine große Zahl von Patienten nach Traumata oder großen operativen Eingriffen die Intensivstation nach einigen Tagen oder wenigen Wochen wieder verlässt und mit verhältnismäßig geringem Aufwand behandelt werden kann, bilden Akutkranke mit MODS eine Hauptproblemgruppe in der intensivmedizinischen Versorgung. Als Ursache von MODS kommt einerseits eine generalisierte Entzündungsreaktion durch Mikroorganismen im Rahmen einer Sepsis, andererseits auch nicht infektiös bedingte Erkrankungen und Verletzungen wie Polytrauma oder Pankreatitis in Frage. Prinzipiell können dabei alle Organe und Funktionssysteme betroffen sein. Im Vordergrund steht aber in der Regel das akute Versagen der Lunge, der Niere, des Magen-Darm-Traktes und des Zentralnervensystems. MODS ist derzeit die Haupttodesursache nach Verbrennungen, Trauma oder Sepsis. Die Kosten der mit diesem Krankheitsbild verbundenen Intensivbehandlung sind enorm. Es sind diese Patienten, deren Behandlung einen überproportional hohen Anteil an intensivmedizinischen Ressourcen beansprucht. Epidemiologischen Berechnungen zufolge erkranken in den USA jährlich ca. 200.000 Patienten an akuter Lungenschädigung. Trotz hohen intensivmedizinischen Behandlungsaufwands sterben aber immer noch ca. 75.000 Patienten [34]. Hiermit recht gut übereinstimmende Zahlen liegen auch für europäische Versorgungsverhältnisse vor [4].

Die intensivmedizinische **Definition** einer **akuten Lungenschädigung** (acute lung injury, **ALI**) bzw. eines **akuten Lungenversagens** (acute respiratory distress syndrome, **ARDS**) orientiert sich an einer Konstellation von klinischen Kriterien: akutes Auftreten, refraktäre Hypoxämie (Verhältnis von Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut PaO₂ zu Sauerstoffanteil der Atemluft FiO₂ = Horowitz-Oxygenierungsindex: *akute Lungenschädigung*:

≤ 300 mm Hg, *akutes Lungenversagen*: ≤ 200 mm Hg), radiologischer Nachweis von bilateralen Lungeninfiltraten in der anterior-posterioren Röntgen-Thoraxaufnahme oder im CT ohne klinischen Anhaltspunkt für eine primäre kardiogene Ursache (fehlender erhöhter Druck im linken Vorhof). Akute Lungenschädigung und akutes Lungenversagen stellen also unterschiedlich schwere Ausprägungsgrade einer akuten respiratorischen Insuffizienz dar. Sie können aus *direkten* (v. a. Pneumonie, Aspiration von Mageninhalt, von Salz- oder Süßwasser, Lungenkontusion, Fett- oder Fruchtwasserembolie, Inhalation von toxischen Gasen oder hyperbarem Sauerstoff) oder *indirekten* Schädigungen der Lunge (v. a. Sepsis, schweres Trauma mit Schocklunge und Massentransfusion, Verbrennungen, akute Pankreatitis, Medikamente) resultieren. Histopathologisch imponiert eine alveoläre Inflammation. Eine diffuse Schädigung des Lungenparenchyms geht mit Störungen der Perfusion, der Gerinnung und der Permeabilität der Alveolarwände einher. Sie bedingt ein Lungenödem, führt zum Abbau von Surfactant, zu verminderter Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge, zu physiologischer Shunt-Bildung und zu Atelektase von Lungeneinheiten. Ein bindegewebiger Umbau der Lunge kann eingeleitet werden. Das ARDS verläuft in einer typischen Abfolge von exsudativer, inflammatorischer und fibroproliferativer bzw. reparativer Phase. Hieraus können sich eine progressive Lungenfibrose und ein pulmonaler Hypertonus als prognostisch ungünstige Komplikationen entwickeln.

Subjektiv leiden die betroffenen Patienten unter einer schweren Atemnot mit einer häufig vernichtenden Angst zu ersticken. Allerdings kann diese Dyspnoe auch von anderen Symptomen der auslösenden Grundbedingung überdeckt sein. Ein ARDS macht *intensivmedizinisch* in aller Regel eine mechanische Beatmung durch einen Respirator notwendig. Die mechanische Ventilation wird in der Regel unter den Bedingungen einer Analgosedierung mit zum Teil hoch dosierten Benzodiazepinen (z.B. Midazolam), Propofol und Opiaten (z.B. Fentanyl) durchgeführt. Sie kann von wenigen Tagen bis viele Wochen dauern. Neben der Behandlung der zugrunde liegenden somatischen Störung zielt die intensivme-

dizinische Therapie speziell auf die Verhinderung von sekundären Komplikationen wie nosokomiale Pneumonie, gastrointestinale Blutung, tiefe Beinvenenthrombose, und vor allem eine Progression in ein Multiorganversagen. Zur Stützung der allgemeinen Kreislaufverhältnisse ist anfangs oft eine exogene Substitution von Blutdruck stützenden Katecholaminen in hohen Dosen notwendig. Die Entwöhnung vom mechanischen Respirator (Weaning-Phase) bereitet oft große Probleme, da Patienten diesen Prozess aktiv unterstützen müssen. Hierzu muss aber zuvor die Analgesiedierung reduziert werden, damit die Patienten an ihrer Umgebung wacher teilnehmen und der Aufforderung zu selbständigen Atmungsbemühungen nachkommen können. Die erneute Konfrontation mit Dyspnoe ist dann aber regelhaft und provoziert leicht Angst und Panik. Hierbei ist zu beachten, dass trotz eines höheren Wachzustands die Kommunikations- und auch die Mobilitätsfähigkeit der Patienten oft noch längere Zeit bedeutsam eingeschränkt sind. Zudem sind Entzugssyndrome mit deliranten Zuständen in dieser Übergangsphase häufig [27].

In den letzten 10 bis 20 Jahren gab es geradezu einen explosionsartigen Wissenszuwachs zur Pathophysiologie und Differenzialtherapie von MODS bis hin zur Aufdeckung molekularer Mechanismen. Neben Untersuchungen zu akuten Krankheitsstadien von ALI und ARDS zeichnen sich die mittel- und langfristigen Probleme eines Überlebens aber ebenfalls immer deutlicher ab. Auf einer *somatischen* Ebene sind vor allem ein reduziertes Körpergewicht, eine eingeschränkte körperliche Belastungsfähigkeit, persistierende Schmerzsyndrome, Neuropathien, heterotrophe Ossifikationen, kosmetisch störende Narben von Tracheostomien, fixierte Deformationen an Fingern und Schulter hervorzuheben [15]. Hiermit assoziierte bedeutsame Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind im Langzeitverlauf zu beachten [1].

In einer *konsiliarpsychiatrischen* Perspektive sind die vielfältigen psychopathologischen Komplikationen, die eine schwerwiegende somatische Erkrankung wie ARDS oder septischer Schock sowie deren intensivmedizinische Therapiemodalitäten während des Aufenthalts auf einer Intensivstation begleiten können, seit langem bekannt [42]. Die langfristigen psychosozialen und psychologischen Probleme als Konsequenzen aus dieser Erkrankung und dem notwendigen intensivmedizinischen Behandlungskontext werden in Studien erst in den letzten Jahren zunehmend stärker beachtet. Diskutiert wird vor allem eine erhöhte psychiatrische Komorbidität hinsichtlich neurokognitiver Dysfunktionen, Angst- und Stimmungsstörungen und speziell Posttraumatischer Belastungsstörungen. Negative Interferenzen sowohl mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch mit der somatischen Morbidität werden erkennbar. Einflussfaktoren auf diese komplexen somatopsychischen und

psychosomatischen Zusammenhänge zeichnen sich erst allmählich ab. Dies gilt auch für die Erprobung therapeutischer und präventiver Interventionsstrategien.

Neurokognitive Defizite als Langzeitfolgen von ALI und ARDS

Überlebende einer akuten respiratorischen Insuffizienz im Rahmen eines ALI oder ARDS weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für anhaltende neurokognitive Dysfunktionen im Langzeitverlauf auf. Hierauf machte bereits eine frühere neuropsychologische Studie aufmerksam [18]. Mittlerweile existieren mehrere Untersuchungen von unterschiedlichen Arbeitsgruppen zu diesem Thema. Sie bestätigen, dass eine Subgruppe von früheren ARDS-Patienten in der Tat persistierende kognitive Leistungseinbußen zeigt [17]. Die Prävalenzzahlen schwanken zwischen einem Drittel und ca. drei Viertel der Überlebenden eines ARDS. Zahlreiche methodologische Probleme erschweren aber die Interpretation dieser stark divergierenden Häufigkeitsangaben. Nicht selten ist die Unterscheidung von Daten zur Prävalenz und zur Inzidenz unmöglich, da in den Studien nur ausnahmsweise Informationen zur prämorbid-kognitiven Performanz enthalten sind. Dies ist von Bedeutung, da in einigen Bedingungskonstellationen wie z. B. einer vorbestehenden Alkoholabhängigkeit nicht nur ein erhöhtes Risiko zu einem ARDS selbst besteht, sondern auch eigenständig kognitive Dysfunktionen assoziiert sein können. Ebenso bleibt unklar, ob eher spezifische kognitive Leistungsdomänen wie Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit oder Exekutivfunktionen oder überwiegend das globale kognitive Leistungsvermögen diffus durch den somatischen Krankheitsprozess und/oder interferierende Therapiemaßnahmen negativ beeinflusst werden. Auch wenn zahlreiche Variable wie Hypoxie, Delir, Glukosedysregulation, metabolische Entgleisung, Inflammation, Medikamenteneffekte von Sedativa und Narkotika mögliche und auch wahrscheinliche Mechanismen einer Vermittlung dieser kognitiven Beeinträchtigungen andeuten, ist eine differenzielle ätiopathogenetische Bewertung noch nicht möglich. Der sich in einigen Studien andeutende spezielle Zusammenhang von deliranten Zuständen während der intensivmedizinischen Behandlung und kognitiven Defiziten in der Langzeitperspektive stellt sich wiederum in anderen Untersuchungen nicht so klar dar [33]. Von großer klinischer Relevanz allerdings erscheint, dass diese dauerhaften neurokognitiven Defizite mit signifikanten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der beruflichen Rehabilitation sowie mit beachtlichen ökonomischen Kosten einhergehen [11, 17, 32].

Angst- und Stimmungsstörungen als Langzeitfolgen von ALI und ARDS

Nach intensivmedizinischen Behandlungen wegen eines ARDS liegt die Inzidenz einer neu auftretenden Major Depression bei ca. 25% [44], nach SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome im Kontext einer Infektion mit dem SARS-Coronavirus) in einem ähnlich hohen Umfang [26, 48]. Die Rate an Angststörungen, vor allem an Panikstörungen ist ebenfalls deutlich erhöht und bewegt sich zwischen 25 bis 50% [7, 43]. In einer konsiliarpsychiatrischen Perspektive überwiegen Angststörungen eher schon während der unmittelbaren intensivmedizinischen Behandlung, während depressive Störungen sich erst allmählich gegen Ende des Aufenthalts auf Intensivstation und in der weiteren Folge darstellen. Nicht selten kann bei letzteren auch bereits prämorbid eine depressive Vulnerabilität nachgewiesen werden [42].

In einer allgemeinen ätiopathogenetischen Betrachtung darf nicht allein auf die Bedingungen von ALI/ARDS und intensivmedizinische Interventionen fokussiert werden, sondern ist eine multifaktorielle Betrachtungsweise zu fordern. Somatische Folgezustände nach überlebtem ALI/ARDS bedeuten für viele Patienten erhebliche Funktionsbehinderungen (s. oben). Sie können Pessimismus, Resignation und Demoralisierung fördern. Sowohl Angst als auch Depression bewirken im Verlauf sehr häufig eine subjektive Befundverschlimmerung, ohne dass hiermit auch objektivierbare Verschlechterungen der Lungenfunktionsparameter einhergehen müssen. Sie führen zu einer erhöhten Inanspruchnahme von medizinischen Einrichtungen und zu einer unnötig intensivierten medikamentösen Therapie. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist oft gerade infolge persistierender Angst und Depressivität dramatisch reduziert [6].

Posttraumatische Belastungsstörungen als Langzeitfolgen von ALI und ARDS

Im Kontext einer Betrachtung von affektiven und vor allem von Angst- und Panikstörungen nach ALI und ARDS ist in den letzten Jahren eine klinische und wissenschaftliche Diskussion auch um ein erhöhtes Risiko einer Posttraumatischen Belastungsstörung als möglicher Langzeitfolge entstanden. In einer ersten retrospektiven Untersuchung wiesen Schelling et al. [40] bei insgesamt 100 Patienten (80 Patienten nach ARDS und 20 nach septischem Schock) ca. 6 Jahre nach der Erkrankung auf eine Prävalenz von ca. 30% an schweren posttraumatischen Stresssyndromen hin. Prävalenz und Schweregrad der in einem Selbstfragebogen (PTSS-10)

erfassten posttraumatischen Stresssymptome korrelierten in dieser Studie nicht mit dem Schweregrad von ARDS/septischem Schock oder dem Ausmaß der assoziierten Organdysfunktionen sondern mit der von den Patienten nach Intensivbehandlung jeweils erinnerten Anzahl traumatischer Erlebnisse (definiert als Angst / Panikreaktionen, Atemnot, Schmerz und Alpträume / Halluzinationen). Patienten mit multiplen (>2) traumatischen Erfahrungen während der intensivmedizinischen Behandlung zeigten eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität, wobei insbesondere die psychosoziale, weniger die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten eingeschränkt war. Kapfhammer et al. [22] bestätigten an derselben Patientenpopulation in einer nachfolgenden konsiliarpsychiatrischen Studie, die sich methodisch auf ein standardisiertes klinisches Interview mittels SCID sowie auf verschiedene psychometrische Tests stützte, im Wesentlichen diese Zusammenhänge. Zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation hatten 43,5% dieser Patienten das Vollbild einer PTSD, 8,9% wiesen eine sub-PTSD auf. Zum Follow-up Termin acht Jahre später zeigte sich bei noch 23,9% das Vollbild eines PTSD und bei 17,8% ein sub-PTSD. Kein Patient ohne posttraumatische Symptome bei der Entlassung hatte eine PTSD mit verzögerter Manifestation entwickelt. Bei Patienten mit PTSD-Vollbild zum Zeitpunkt der Entlassung persistierte diese Störung über die gesamte Follow-up Zeit und schwächte sich im günstigeren Fall in Richtung eines sub-PTSD ab. In der psychometrischen Testung erzielten die Patienten mit dem Vollbild einer PTSD durchwegs ungünstigere Resultate. Die deutlichsten Einbußen zeigten sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36), der Situationsangst (STAI-X1) sowie der Somatisierung (SOMS). Das Ausmaß an koexistenter Depressivität (MADRS) erschien in dieser Gruppe vergleichsweise nur moderat auffällig. Kognitive Dysfunktionen (SKT) waren zwar in einer Subgruppe nachweisbar, diskriminierten aber nicht hinsichtlich des PTSD-Status. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTSD konnten nicht die Schwere der somatischen Erkrankung (APACHE II Score, Lung Injury Score), aber die Anzahl der Tage der intensivmedizinischen Therapie sowie multiple subjektive traumatische Erinnerungen (> 2 Alpträume, Angst/Panik, respiratorischer Distress, Erstickungsgefühle oder unzureichend behandelte Schmerzen) auf Intensivstation identifiziert werden.

Mittlerweile existiert eine Reihe weiterer Studien aus unterschiedlichen Arbeitsgruppen, deren Ergebnisse in mehreren systematischen Reviews detailliert dargestellt sind [7, 14, 19]. In einer zusammenfassenden Beurteilung scheint wenig Zweifel daran zu bestehen, dass persistierende Symptome eines PTSD mögliche Langzeitfolgen nach ALI/ARDS sein können und hiermit erhebliche Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebens-

qualität einhergehen. Ebenso klar muss aber festgehalten werden, dass große Unterschiede in den Designs der einzelnen Studien, ihr überwiegend retrospektiver Charakter, meist nur sehr kleine Sample-Größen, heterogene Messzeitpunkte im Hinblick auf den Zeitabstand zur intensivmedizinischen Behandlung, ein erheblicher Verlust von Patienten in der Perspektive des Follow up und damit fragliche Generalisierbarkeit der gefundenen Ergebnisse hinsichtlich der definierten Ausgangsstichprobe, eine häufig unzureichende psychiatrische Diagnostik, eine Nichtbeachtung von zwischenzeitlichen Einflussfaktoren eine realistische Einschätzung des Ausmaßes eines PTSD nach ALI/ ARDS etwa im Vergleich nach Exposition gegenüber anderen traumatischen Ereignissen noch nicht erlauben. Diese Zurückhaltung ist auch im Hinblick auf diskutierte Risikofaktoren wie Länge des Aufenthalts auf Intensivstation und Krankenhaus, Beatmungsdauer, Sedierungsgrad, weibliches Geschlecht, Lebensalter, prämorbid Psychopathologie, Anzahl traumatischer Erinnerungen, verfügbare psychosoziale Unterstützung angezeigt [9, 11]. Über neurobiologische Mechanismen der Traumatisierung und der Entwicklung eines PTSD jenseits der oft beeindruckenden subjektiven Berichte von Patienten, an welche traumatische Erfahrungen sie sich während einer intensivmedizinischen Behandlung erinnern und sowohl in intrusiven Tagesbildern als auch in wiederkehrenden Alpträumen oft über viele Jahre wiedererleben, kann vorläufig nur in ersten Ansätzen diskutiert werden. Einige Aspekte sollen aufgenommen werden.

- Nach der prominenten Hypothese von Klein [23] ist das Auftreten von Panik pathophysiologisch auf einen falschen Erstickungsalarm zu beziehen. Panikattacken resultieren demnach aus einer abnorm sensitiven Reagibilität des medullären Chemorezeptorsystems, dem entscheidenden Atmungskontrollsystem im Hirnstamm auf ein ansteigendes arterielles Carbondioxid (CO_2). Dieser pathophysiologische Zustand charakterisiert paradigmatisch Lungenerkrankungen in symptomatischen Krisen und regelhaft in den Spätstadien. Diese Konstellation scheint bei ARDS-Patienten in besonderer Weise ausgeprägt zu sein. Der neurobiologische Übergang aus einer Panikstörung in eine Posttraumatische Belastungsstörung lässt sich möglicherweise mit der Intensität und vor allem der oft prolongierten Dauer dieses Zustands einer extremen Bedrohung der Atmung erklären. Reale Erstickungsangst, vernichtende Gefühle zu versterben sind besonders in der Initialphase der intensivmedizinischen Behandlung die Regel. Aber auch in der Phase der Entwöhnung vom Respirator kann erneut ein verstärkter respiratorischer Distress auftreten, der einen Circulus vitiosus von bedrohter Atmung, massiven Panikaffekten und posttraumatischer Entwicklung weiter fördert.

- Die Initialphase ist bei ARDS Patienten gekennzeichnet durch ein Versagen der Lungenfunktionen mit unmittelbar drohendem Erstickungstod. Ein extremer organismischer Stresszustand liegt regelhaft vor. Die physiologische Stressantwort wird durch einen frühen Anstieg von endogenen Katecholaminen initiiert. Es kommt zu einem späteren Anstieg von Cortisol, das normalerweise die organismischen Stressreaktionen moduliert und sie schließlich beendet [49]. In der intensivmedizinischen Behandlung ist neben einer mechanischen Unterstützung der Atmung sehr häufig auch eine Behandlung weiterer kritischer Organdysfunktionen z.B. eines kardiovaskulären Versagens notwendig. Oft sind hohe Dosen exogener Katecholamine zur Stützung der Kreislauf-funktionen unabdingbar. Dies trägt möglicherweise zu einer Eskalierung der physiologischen Stressreaktionen bei. Hierbei ist auch eine relative Cortisolinsuffizienz zu beachten. In einer prospektiven, placebokontrollierten Studie konnten Briegel et al. [2] bei Patienten mit septischem Schock zeigen, dass Stressdosen von Hydrocortison zusätzlich zur intensivmedizinischen Standardtherapie signifikant günstiger zu einer Stabilisierung des kritischen Zustands führen als die intensivmedizinische Standardtherapie alleine. Interessanterweise zeigten in einer retrospektiven Fallkontrollstudie jene Patienten mit Hydrocortison eine signifikant niedrigere Rate an PTSD [41]. Das Prinzip einer präventiven Gabe von stress-bezogenen Dosen von Hydrocortison wurde erstmals in doppel-blinden und placebokontrollierten Studien an intensivpflichtigen Patienten mit septischem Schock und nach herzchirurgischen Bypass-Operationen erfolgreich durch Schelling et al. [38, 39] und Weis et al. [47] erprobt. Zusätzlich zur intensivmedizinischen Standardtherapie verabreichte Stressdosen von Hydrocortison konnten die Inzidenz von PTSD hoch signifikant im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit intensivmedizinischer Standardtherapie alleine senken. Werden in einer Bedingungsanalyse das Ausmaß der notwendigen exogenen Substitution von Noradrenalin ins Verhältnis zum organismisch verfügbaren Cortisol gesetzt, dann scheint ein Mismatch von noradrenerger Stimulation und durch Cortisol-induzierter Downregulation der Stressresponse den stärksten Prädiktor für das PTSD-Risiko darzustellen. Es ist also durchaus vorstellbar, dass bereits in einem frühen Abschnitt der intensivmedizinischen Therapie über die meist vorliegende relative Cortisolinsuffizienz bei notwendigem Noradrenalinexzess eine entscheidende neurohormonelle Weiche gestellt wird, die ARDS-Patienten gegenüber weiteren traumatischen Ereignissen z.B. während der Weaning-Phase vulnerabler macht [37]. Freilich darf allgemein der Einsatz von Corticosteroiden bei ALI/ARDS und

septischem Schock nicht singular auf das assoziierte PTSD-Risiko bezogen werden, sondern erfordert eine differenzielle Indikationsstellung im Hinblick auf die sehr heterogenen pathophysiologischen Konstellationen bei diesen Erkrankungen [3].

- Die mechanische Beatmung von ALI / ARDS-Patienten während der initialen und mittleren Behandlungsabschnitte auf Intensivstation wird in aller Regel unter den Bedingungen einer tiefen Analgosedierung durchgeführt. Ein angestrebter Ramsey Sedation Score von 5 bis 6 entspricht einem Zustand der „allgemeinen Anästhesie“ [30], der subjektive Erfahrungen von traumatischen Erlebnissen sehr unwahrscheinlich macht. Für diesen tiefen Sedierungsgrad werden neben hohen Dosen von Opioiden (z.B. Fentanyl) auch Benzodiazepine wie Midazolam oder Lorazepam in einer kontinuierlichen Infusion eingesetzt. Tagesdosen von mehreren 100 mg Midazolam oder Lorazepam werden oft über mehrere Wochen verabreicht. Es liegen bisher kaum Erkenntnisse über eventuelle pharmakodynamische Effekte einer solchen prolongierten hoch dosierten Benzodiazepinbehandlung in ihren Auswirkungen auf ein PTSD-Risiko vor. In einigen Studien finden sich aber Hinweise, dass Benzodiazepine möglicherweise dieses Risiko sogar erhöhen können [12, 24, 29]. Ein möglicher Vermittlungspfad könnte in der mittlerweile pharmakokinetisch nachgewiesenen massiven Tendenz zur Übersedierung unter Benzodiazepinen, den hierdurch prolongierten und auch komplikationsreicheren Weaning-Phasen sowie in der höheren Auftretenswahrscheinlichkeit längerer und intensiverer Delirien bestehen [10]. Diese Probleme scheinen unter Propofol, Dexmedetomidin oder Isofluran vergleichsweise geringer zu sein [5, 35]. Benzodiazepine besitzen eigenständige Effekte auf die Gedächtnisleistungen. Nicht immer führen sie zu einer totalen Amnesie. Zwar besteht ein Haupteffekt in einer Behinderung der Kodierung und Konsolidierung von Langzeiterinnerungen. Möglicherweise sind hiervon aber vorrangig neutrale Gedächtnisinhalte betroffen, nicht so sehr hingegen schmerzhafte oder emotional stark aufgeladene Erfahrungen. Auch in anderen Traumatisierungskontexten prophylaktisch verabreichte Benzodiazepine scheinen im Langzeitverlauf das PTSD-Risiko eher zu erhöhen als es zu senken [21]. Es ist zur Zeit noch nicht entscheidbar, ob speziell bei ARDS-Patienten die von Kress und Mitarbeitern [25] favorisierte Strategie einer täglichen Unterbrechung der Sedierung zu einer Reduktion des PTSD-Risikos beitragen kann.
- Definitiv muss den im Rahmen von Deliren auftretenden Ängsten, paranoiden Ideen und Trugwahrnehmungen z.B. bei prolongierten Benzodiazepinentzügen eine bedeutungsvolle Rolle in der Vermittlung traumatischer Erinnerungen zugesprochen werden [14, 28, 31, 36, 45]. Ob im Vergleich zu diesen irrealen trauma-

tischen Erinnerungen, die im Kontext deliranter oder oneiroider Bewusstseinszustände während der intensivmedizinischen Behandlung kodiert werden, jenen Erinnerungen an zwar aversive, aber faktisch reale Erfahrungen wie z.B. mit einem Trachealtubus eher eine reorientierende oder gar protektive Bedeutung zukommt [20], ist noch keineswegs entschieden [46]. In diesem Zusammenhang erscheint von Bedeutung, dass möglicherweise nicht eine traumatische Erinnerung per se das PTSD-Risiko bahnt, sondern vielmehr die Kontrolle über intrusive Trauma-Rekollektionen. Emotional aversive und traumatische Erfahrungen werden in den basolateralen Kernen der Amygdala entscheidend über Noradrenalin gesteuert. An der initialen Konsolidierung dieser Erinnerungen beteiligt sich Cortisol synergistisch. Entscheidende biologische Effekte von Cortisol auf die Gedächtnisprozesse sind zum einen aber eine rückwirkende Eindämmung des noradrenergen Einflusses, zum anderen eine Hemmung des Wiederabrufprozesses (Retrieval) [8]. Der in mehreren Studien nachgewiesene protektive Effekt von Cortisol hinsichtlich eines PTSD-Risikos nach ARDS besteht also neben grundlegenden anderen Einflüssen auf den Krankheitsprozess vermutlich weniger darin, dass traumatische Erinnerungen im geringeren Umfang kodiert würden, sondern vielmehr dass hierüber ein günstigerer Schutz vor aversiven und unkontrollierbaren Erinnerungsintrusionen vermittelt wird [39]. Selbstverständlich wäre es sehr verkürzt, die Prozesse einer Konsolidierung von traumatischen Erinnerungen einerseits, von PTSD-Risiko andererseits unilinear auf das Zusammenspiel von Noradrenalin und Cortisol zu beziehen und beispielsweise die komplexen Effekte multipler proinflammatorischer und antiinflammatorischer Zytokine, die bei ARDS und septischem Schock eine zentrale pathophysiologische Rolle spielen, nicht zu beachten [38].

Es ist Weinert und Meller [45] zuzustimmen, dass die bedeutsamen psychopathologischen Komplikationen wie kognitive Dysfunktionen, depressive Störungen, Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörungen bei und nach ALI/ARDS nicht nur eine zentrale konsiliarpsychiatrische Herausforderung definieren. Ein Studium von ALI/ARDS in ihren Auswirkungen auf zerebrale Strukturen und Funktionen verspricht auch einen modellhaften Einblick in die neurobiologischen Grundmechanismen dieser psychischen, somatopsychischen und psychosomatischen Störungen und ermöglicht damit auch die Entwicklung präventiver Strategien.

► **Interessenkonflikt** Es gibt kein Interessenkonflikt

Literatur

1. Azoulay E, Kentish-Barnes N, Pochard F (2008) Health-related quality of life. *Chest* 133:339–341
2. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 27: 723–732
3. Briegel J, Kilger E, Schelling G (2007) Indications and practical use of replacement dose of corticoids in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 13: 370–375
4. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30: 51–61
5. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE et al. (2006) A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 34: 1326–1332
6. Coffman K, Levenson JL (2005) Lung Disease. In: Levenson JL (ed) *Textbook of Psychosomatic Medicine*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, London, 445–464
7. Davydow DS, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ (2008) Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: A systematic review. *Psychosom Med* 70: 512–519
8. de Quervain DJF (2008) Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: Implications for the treatment of PTSD. *Progr Brain Res* 167: 239–47
9. Deja M, Denke C, Weber-Carstens S et al. (2006) Social support during intensive care unit stay might improve mental impairment and consequently health-related quality of life in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 10: R147
10. Devlin JW (2008) The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care* 14: 403–407
11. Garland A, Dawson NV, Altmann I, Thomas CL, Phillips RS, Tsevat J, Desbiens NA, Bellamy PE, Knaus WA, Connors AF (2004) Outcomes up to 5 years after severe, acute respiratory failure. *Chest* 126:1897–1904
12. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Pun BT, Henderson MS, Dittus RS, Bernard GR, Ely WE (2007) Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Crit Care* 11:1–8
13. Griffiths J, Fortune G, Barber V, Young JD (2007) The prevalence of post traumatic stress disorder in survivors of IDU treatment: A systematic review. *Intensive Care Med* 33:1506–1518
14. Griffiths RD, Jones C (2007) Delirium, cognitive dysfunction and posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Anaesthesiol* 20:124–129
15. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al. (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348: 683–693
16. Hopkins RO, Herridge MS (2006) Quality of life, emotional abnormalities, and cognitive dysfunction in survivors of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2006:679–689
17. Hopkins RO, Jackson JC (2006) Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest* 130:869–878
18. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Loehr V (1999) Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160:50–56
19. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Hopkins RO, Girard TD, Ely EW (2007) Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: Assessing the magnitude of the problem. *Crit Care* 11:R27
20. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM (2001) Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 29:573–580
21. Kapfhammer (2008) Anpassungsstörung, akute und posttraumatische Belastungsstörung. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) *Psychiatrie und Psychotherapie*. 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, 659–722
22. Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Stoll C, Schelling G (2004) Posttraumatic stress disorder in long-term survivors of ARDS: Results of a psychiatric follow-up study and psychological tests. *Am J Psychiatry* 161: 45–52
23. Klein DF (1993) False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50:306–317
24. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M et al. (2003) The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1457–1461
25. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New Engl J Med* 342: 1471–1477
26. Kwek SK, Chew WM, Ong KC, et al. Quality of life and psychological status in survivors of severe acute respiratory syndrome at 3 months postdischarge. *J Psychosom Res* 60:513–519
27. Leaver SK, Evans TW (2007) Acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 335:389–394
28. Löf L, Berggren L, Ahlström G (2006) Severely ill ICU patients recall events and unreal experiences of hospital admission and ICU stay -- 3 and 12 months after discharge. *Intensive Crit Care Nurs* 22: 154–166
29. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL et al. (2000) Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med* 28: 3626–3630
30. Ramsey M, Savej T, Simpson B (1974) Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 2: 656–659
31. Roberts BL, Rickard DM, Rajbhandari D, Reynolds P (2007) Factual memories of ICU: Recall at two years post-discharge and comparison with delirium status during ICU admission -- a multicentre cohort study. *J Clin Nurs* 16:1669–1677
32. Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Stoll C, Schelling G, Kapfhammer HP (2001) The relationship between cognitive performance and employment and health status in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome: Results of an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry* 23:90–96
33. Rothenhäusler HB, Grieser B, Nollert G, Reichart B, Schelling G, Kapfhammer HP (2005) Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry* 27:18–28
34. Rubenfeld GD, Herridge MS (2007) Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 131:554–562
35. Sackey PV, Martling CR, Carlswärd C et al. (2008) Short- and long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam – A pilot study. *Crit Care Med* 36: 801–806
36. Samuelson KAM, Lundberg D, Fridlund B (2007) Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients – a 2-month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 671–678

37. Schelling G (2008) Post-traumatic stress disorder in somatic disease: Lessons from critically ill patients. *Brain Research* 67:229–237
38. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, Stoll C, Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2001) The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on post-traumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* 50: 978–985
39. Schelling G, Kilger E, Roozendaal B, de Quervain DJ, Briegel J, Dagge A, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Nollert G, Kapfhammer HP. (2004) Stress doses of hydrocortisone, traumatic stress, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: A randomized trial. *Biol Psychiatry* 55:627–633
40. Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Polasek J, Meier M, Preuß U, Bullinger M, Schüffel W, Peter K (1998) Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26: 651–659
41. Schelling G, Stoll C, Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Durst K, Haller M, Briegel J (1999) The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on post-traumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med* 27: 2678–2683
42. Turner S, Conway D, Eddleston J, Guthrie E (2007) The intensive care unit. In: Lloyd GG, Guthrie E (eds) *Handbook of liaison psychiatry*. Cambridge University Press, Cambridge, 673–696
43. Weinert C (2005) Epidemiology and treatment of psychiatric conditions that develop after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 11:376–380
44. Weinert C, Meller W (2006) Epidemiology of depression and antidepressant therapy after acute respiratory failure. *Psychosomatics* 47:399–407
45. Weinert C, Meller W (2007) Medical post-traumatic stress disorder. Catching up with the cutting edge in stress research. *Crit Care* 11:118
46. Weinert CR, Sprenkle M (2008) Post-ICU consequences of patient wakefulness and sedative exposure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 34: 82–90
47. Weis F, Kilger E, Roozendaal B, de Quervain DJ, Lamm P, Schmidt M, Schmolz M, Briegel J, Schelling G (2006) Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: A randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:277–282
48. Wu KK, Chan SK, Ma TM (2005) Post-traumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Trauma Stress* 18:39–42
49. Yehuda R (2002) Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 346:108–114