

Ursachen, Pathophysiologie und Klinik

Die vier Schockformen – Teil 1

Dr. med. Johann Stuby, Prof. Dr. med. Alain Rudiger

Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren

1 «Die vier Schockformen – Teil 2: Management und Therapie» erscheint in der nächsten Ausgabe des *Swiss Medical Forum*.

Ein Schock ist ein Kreislaufversagen mit unzureichender Sauerstoffversorgung der Organe, was zu lebensbedrohlichen Organdysfunktionen führt. Die Kenntnis der vier Schockformen, ihrer Ursachen, Pathophysiologie und Diagnostik sind für die Behandlung betroffener Patientinnen und Patienten essentiell.

Einleitung

Ein Schock ist ein Kreislaufversagen mit Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, das auf makro- und mikrozirkulatorischer sowie zellulärer Ebene bestehen kann. Die frühe Diagnosestellung und eine zielgerichtete Therapie sind essentiell, um irreversible Organschäden zu vermeiden. Einer adäquaten Therapie liegt die Kenntnis der verschiedenen Schockformen, deren Ursachen und Pathophysiologie zugrunde. Der folgende erste Teil dieser Übersicht geht auf die Mechanismen und die Klinik der vier Schockformen ein. Ein zweiter Teil¹ wird sich den Therapiemöglichkeiten widmen.

Physiologische Grundlagen

Makrozirkulation

Das Sauerstoffangebot (DO_2) ist die Menge an Sauerstoff, die von der Lunge zur Mikrozirkulation transportiert wird. Daraus (Abb. 1) lassen sich Mechanismen der Schockentstehung sowie Therapieansätze ableiten.

DO_2 ergibt sich als Produkt zwischen dem Herzminutenvolumen (HMV) und dem arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2):

$$DO_2 = HMV \times CaO_2$$

Das Herzminutenvolumen ist das Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen, wobei das Schlagvolumen abhängig von der kardialen Vorlast («preload»), der Kontraktilität (Inotropie) und der Nachlast («afterload») ist. Neben der Herzfrequenz ist die Synchronie zwischen Vorhof und Ventrikel sowie zwischen linkem und rechtem Herzen wichtig, damit ein ausreichendes Herzzeitvolumen generiert werden kann.

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (CaO_2) ist das Produkt aus arterieller Sauerstoffsättigung (SaO_2), Hämoglobingehalt (Hb) und der Hüfner-Zahl. Letztere entspricht der Menge an Sauerstoff, die ein Gramm Hämoglobin binden kann, und beträgt 1,34 ml:

$$CaO_2 = SaO_2 \times Hb \times 1,34$$

Mikrozirkulation

Die im Schock kompensatorisch erhöhte Sympathikusaktivität führt zur Konstriktion präkapillärer Arteriolen und damit zur Umverteilung des Blutflusses in lebenswichtige Organe. Die mikrozirkulatorischen Veränderungen werden durch Entzündungs- und Gerinnungsaktivierung verstärkt, was zu Ausbildung von arteriovenösen Shunts mit ungleichmässiger Verteilung des Blutflusses und erhöhter Gefässpermeabilität mit Flüssigkeitsaustritt aus den Kapillaren in das Interstitium führen kann. Der zelluläre Sauerstoffmangel (Hypoxie) löst einen Mangel an Pufferkapazität für die in der Atmungskette entstehenden Protonen aus, wodurch eine metabolische Azidose entsteht.

Zelluläre Atmung

In der Atmungskette der inneren Mitochondrienmembran findet ein Grossteil der Adenosintriphosphat-(ATP-)Herstellung unseres Körpers statt. Durch reaktive Sauerstoffspezies, die bei Entzündungen produziert werden, kann es zu einer Inhibition der Atmungskette und somit zu einer mitochondrialen Dysfunktion kommen [1].

Mit der Unfähigkeit des Gewebes, Sauerstoff zu nutzen (Dysoxie), kommt es zu einer Umstellung der aeroben zur anaeroben Glykolyse. Die Akkumulation von dabei entstehendem Laktat führt zu einer Hyperlaktatämie.

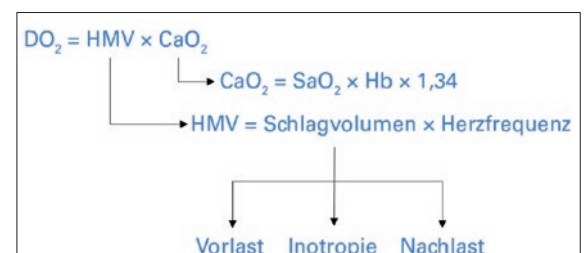


Abbildung 1: Sauerstoffangebot (DO_2) und dessen Einflussfaktoren.

CaO_2 : arterieller Sauerstoffgehalt (vereinfachte Formel ohne gelösten Sauerstoff); DO_2 : Sauerstoffangebot; Hb: Hämoglobin (in g/dl); HMV: Herzminutenvolumen; SaO_2 : arterielle Sauerstoffsättigung; 1,34: Hüfner-Zahl (in ml/g).



Johann Stuby

Wenn diese mit einer metabolischen Azidose (siehe oben) einhergeht, wird dies als Laktatazidose bezeichnet [2].

Die vier Schockformen

Die Mechanismen und einige typische Ursachen der vier Schockformen (hypovolämer, obstruktiver, kardiogener und distributiver Schock) sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Allen Schockformen gemeinsam ist eine unzureichende Sauerstoffversorgung der Organe, die zu Funktionsstörungen führt. Die Organdysfunktionen im Schock sind mehrheitlich funktioneller und weniger struktureller Natur, Nekrosen kommen nur vereinzelt vor [3].

Hypovolämer Schock

Der hypovoläme Schock wird durch einen Verlust von zirkulierendem Blutvolumen verursacht. Pathophysiologisch führt die Abnahme der kardialen Vorlast («preload») entsprechend dem Gesetz von Otto Frank und Ernest Starling (Frank-Starling-Kurve) zu einer Abnahme des Schlagvolumens.

Obstruktiver Schock

Der obstruktive Schock ist durch einen behinderten Blutfluss und folglich eine inadäquate kardiale Füllung

charakterisiert. Dies führt zu einer Abnahme des Schlagvolumens und konsekutiv zu einem reduzierten HMV.

Bei der Lungenembolie kommt es zu einer akuten Zunahme der rechtsventrikulären Nachlast. Ebenso steigt die Nachlast des rechten Ventrikels bedrohlich an, wenn der intrathorakale Druck aufgrund eines Spannungspneumothoraxes oder hohen Auto-PEEPs (PEEP: positiver endexpiratorischer Druck) stark erhöht wird. Der rechte Ventrikel kann dies aufgrund seiner geringen Wanddicke nur schlecht kompensieren, was zu seiner Dilatation und Verschiebung des intraventrikulären Septums nach links führt (D-Zeichen in der Echokardiographie), sodass das linksventrikuläre enddiastolische Volumen abnimmt. Bei der Perikardtamponade wird meist die Füllung des rechten Vorhofs und/oder Ventrikels behindert, beim abdominalen Kompartmentsyndrom ist der venöse Rückfluss zum rechten Herzen gestört.

Kardiogener Schock

Beim kardiogenen Schock führt eine primär kardiale Erkrankung zu einer verminderten Pumpfunktion und zu einer Abnahme des HMV. Durch die folglich verminderte myokardiale Perfusion und Ischämie kommt es zu einer Abwärtsspirale. Die kompensatorische Sympathikusaktivierung erhöht Herzfrequenz und Nachlast und verschlimmert durch eine Zunahme des kardialen Sauerstoffbedarfs die Ischämie weiter.

Myokardinfarkt und dessen Komplikationen (z.B. Ventrikelseptumruptur, Papillarmuskelabriss, Kammerflimmern) sind die häufigsten Gründe für einen kardiogenen Schock. Neben weiteren Erkrankungen des linken Ventrikels kann auch eine akute Rechtsherzinsuffizienz Auslöser sein.

Distributiver Schock

«Pathogen-associated molecular patterns» (PAMPs), beispielsweise Lipopolysaccharide (LPS) aus der Zellwand von Gram-negativen Bakterien, lösen die Produktion inflammatorischer Mediatoren aus. Bei Gewebeschädigung werden endogene «damage-associated molecular patterns» (DAMPs), Aktivatoren des angeborenen Immunsystems, freigesetzt. Das Resultat ist eine inflammatorische Antwort mit Vasodilatation und erhöhter Kapillarpermeabilität («capillary leak»), was einen reduzierten venösen Rückstrom zum Herzen mit Abnahme der kardialen Vorlast («preload») und des Schlagvolumens auslöst [1].

Die klassische Ursache eines distributiven Schockes ist die Sepsis. Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Antwort

Tabelle 1: Übersicht der vier Schockformen.

Schockformen	Mechanismen und typische Ursachen
Hypovolämer Schock	Hämorrhagisch: – nach innen (retroperitoneale Blutung) – nach aussen (gastrointestinale Blutung, Trauma) Nicht hämorrhagisch: – Erbrechen, Diarrhoe
Obstruktiver Schock	Behinderte Lungenzirkulation: – Lungenembolie Behinderte kardiale Füllung: – Perikardtamponade – Spannungspneumothorax Behinderter venöser Rückstrom zum Herzen: – Abdominelles Kompartmentsyndrom
Kardiogener Schock	Gestörte Inotropie: – Myokardinfarkt (7–10% aller Infarkte* [4]) – Myokarditis Klappenvitien, anatomische Defekte: – Akute Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskelabriss – Ventrikelseptumdefekt Arrhythmien: – Tachyarrhythmien – Bradykardie – Dyssynchronie zwischen Vorhof und Ventrikel
Distributiver (inflammatorischer) Schock	Infektion / Sepsis Polytrauma Grosse Operationen Pankreatitis Anaphylaxie

* Kardiogene Schockrate bei Patientinnen und Patienten mit ST-Strecken-Elevationsinfarkt (STEMI).

des Körpers auf eine Infektion [5]. Der septische Schock ist durch die Notwendigkeit einer Vasopressortherapie definiert, um einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) ≥ 65 mm Hg aufrechtzuerhalten. Die Organdysfunktionen können mittels Verschlechterung des SOFA-Scores («Sequential or Sepsis-related Organ Failure Assessment») von ≥ 2 Punkten quantifiziert werden.

Wenn in der Frühphase des septischen Schocks das Schlagvolumen aufgrund der verminderten kardialen Vorlast reduziert ist, führt die kompensatorische Stressantwort zu einer Tachykardie und gesteigerter Kontraktilität [1]. Im Verlauf kann eine durch Zytokine vermittelte septische Kardiomyopathie zu einer reversiblen Kontraktilitätsstörung des linken und rechten Ventrikels führen [6].

Nicht infektiöse Formen des distributiven Schocks treten häufig nach grosser Chirurgie, grossflächigen Verbrennungen und Polytraumata auf. Beim anaphylaktischen Schock ist der relative Volumenmangel durch eine massive Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten verursacht.

Kombination von Schockformen

Die vier Schockformen kommen im klinischen Alltag häufig kombiniert vor, sie können neben- und/oder nacheinander auftreten. Beispielsweise kann es infolge eines Traumas durch den Blutverlust zu einem hypovolämen Schock kommen. Eine begleitende Perikardtamponade kann einen obstruktiven Schock verursachen, eine Herzkontusion begünstigt Rhythmusstörungen und eine kardiale Komponente des Schocks. Der hypovoläme, obstruktive und kardiogene Schock sowie mögliche nosokomiale Infektionen lösen eine Inflammation aus, die nachfolgend häufig zu einem distributiven Schock führen.

Iatrogene Ursachen

Verschiedene iatrogene Ursachen können Auslöser eines Schocks sein oder den Schock verstärken [6, 7]. So kann eine inadäquate Diuretikatherapie durch die vermehrte Wasserausscheidung zu einem hypovolämen Schock führen. Auch ein kardiogener Schock kann durch unerwünschte Medikamentenwirkungen verursacht werden, beispielsweise durch eine Überdosierung von β -Blockern oder Kalziumantagonisten mit folgender Myokarddepression.

Einem obstruktiven Schock kann bei maschineller Beatmung eine inkomplette Expiration mit Ausbildung eines Auto-PEEPs zugrunde liegen. Erkennbar ist dies an der Atemflusskurve des Beatmungsgerätes. Dabei beginnt die nächste Inspiration bereits, bevor der Expirationsfluss sistiert hat.

Klinik und Diagnostik

Evaluation von Füllungszustand und Schlagvolumen

Zur nicht invasiven Evaluation des intravasalen Füllungszustandes und der kardialen Vorlast («preload») dienen die Halsvenen. Diese sind normalerweise im Liegen gefüllt und bei 45 Grad Oberkörperhochlagerung leer. Bei Hypovolämie sind die Halsvenen im Liegen leer, bei obstruktivem Schock und Rechtsherzinsuffizienz sind diese bei 45 Grad Oberkörperhochlagerung gestaut. Mittels zentralem Venenkatheter (ZVK) kann der zentrale Venendruck (ZVD) gemessen werden. Der ZVD (Norm 5–10 mm Hg) ist beim kardiogenen und obstruktiven Schock erhöht und beim hypovolämen und distributiven Schock erniedrigt.

Häufiges, aber nicht zwingendes Zeichen des Schocks ist die arterielle Hypotension des systemischen Kreislaufs (systolischer Blutdruck < 95 mm Hg oder MAP < 65 mm Hg). Durch eine kompensatorische adrenerge Antwort kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz und damit einem erhöhten Schockindex (Herzfrequenz/systolischer Blutdruck > 1). Die Sympathikusstimulation führt zu einer Vasokonstriktion und somit zu einem Anstieg des diastolischen Drucks, weshalb der Mitteldruck gerade bei jungen Patientinnen und Patienten lange normal bleiben kann.

Ein Arterienkatheter erlaubt die kontinuierliche Überwachung des Blutdrucks und dient der wiederholten Durchführung von arteriellen Blutgasanalysen (ABGA) sowie der Bestimmung von Laktatwerten. Ein flacher Anstieg der arteriellen Blutdruckkurve deutet auf eine beeinträchtigte Kontraktilität hin. Eine kleine Differenz zwischen dem diastolischen und systolischen Blutdruck kann Hinweis auf ein vermindertes Schlagvolumen und eine Hypovolämie sein. Ein tiefer diastolischer Blutdruck ist möglicher Ausdruck einer Vasoplegie.

Eine transthorakale Echokardiographie hilft, die links- respektive rechtsventrikuläre Pumpfunktion, das Vorliegen eines Perikardergusses und Klappenvitien zu beurteilen. Eine schmale Vena cava inferior mit grosser Atemvariabilität kann Anzeichen einer Hypovolämie sein [8].

Zur Bestimmung von Schlagvolumen und HMV wird ein erweitertes hämodynamisches Monitoring benötigt. Neben dem Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz-Katheter) stellt der «Pulse Contour Cardiac Output»-(PiCCO-)Katheter eine Alternative dar [9]. Durch eine Kombination aus transpulmonaler Thermodilution und arterieller Pulskonturanalyse können Parameter der kardialen Vorlast (globales enddiastolisches Volumen [GEDV]), der Kontraktilität (kardialer Funktionsindex [CFI]) und der pulmonalen Flüssig-

keitsverteilung (extravaskuläres Lungenwasser [EVLW]) bestimmt werden [10].

Bei der Evaluation eines Schocks gilt es darüber hinaus, das mögliche Vorliegen einer intraabdominellen Hypertonie zu beachten, die mittels Druckmessung über einen Blasenkatheter bestimmt wird. Der intraabdominale Druck hat, durch Organkompression sowie Verlagerung des Zwerchfells nach kranial, negative Auswirkungen auf den venösen Rückstrom und die kardiale Vorlast. Zudem kommt es zu (Be-)Atmungsproblemen und Dysfunktion der Nieren [11].

Zeichen der Gewebeminderperfusion

Wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer peripheren Minderperfusion liefert die Untersuchung der Haut. Eine kühle Peripherie (Kältesprung), marmorierte Extremitäten («mottling») (Abb. 2) und eine verlängerte Rekapillarisationszeit bei Druck auf das Nagelbett (>2 Sekunden) deuten auf einen Schock hin.

Eine Hyperlaktatämie in der ABGA ist ein Alarmzeichen und gibt Hinweise auf einen Energiemangel auf zellulärer Ebene. Als zugrunde liegender Mechanismus wird die Gewebehypoxie mit anaerober Glykolyse angesehen. Sympathikomimetika-stimulierte Laktatfreisetzung aus der Muskulatur erhöht die Laktatwerte im Blut, eine begleitende Leberdysfunktion kann gleichzeitig die Laktatelimination behindern (Tab. 2) [2, 8, 12]. Normalerweise liegen die Laktatwerte im Blut bei etwa 1 mmol/l und sind im Falle eines Schocks auf >2,2 mmol/l erhöht [8, 13].

Ein weiteres Anzeichen der Gewebeminderperfusion ist ein Abfall der zentralvenösen Sauerstoffsättigung

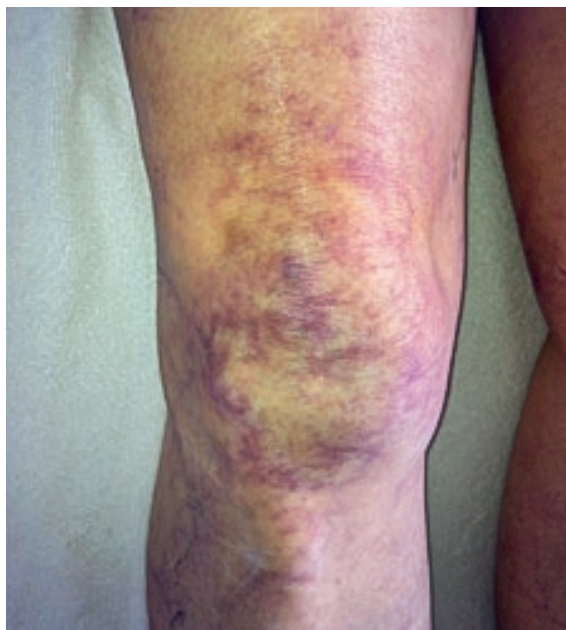


Abbildung 2: Marmorierte Extremitäten als Hinweis auf einen Schock (anonymes Patientenbild, aufgenommen von A. Rudiger).

Tabelle 2: Differentialdiagnosen einer Hyperlaktatämie.

Anaerober Stoffwechsel bei Gewebehypoxie

Schock

Schwere körperliche Anstrengung, inklusive epileptischer Grand-Mal-Anfall

Medikamente/Intoxikationen

β-Agonisten

Alkohol

Metformin

Antiretrovirale Medikamente

Paracetamol

Leberdysfunktion

Hyperglykämie, diabetische Ketoazidose

Leukämien und Lymphome

(ScvO₂) aus der Vena cava superior [13]. Bei verminderter HMV, Anämie und Hypoxämie ist diese wegen der gesteigerten Sauerstoffextraktion in der Peripherie reduziert. Beim distributiven Schock ist die ScvO₂ in der Frühphase tief [14], normalisiert sich mit Volumengabe und ist bei Patientinnen und Patienten mit gestörter Sauerstoffextraktion (aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen und mitochondrialer Dysfunktion) pathologisch erhöht [8].

Organdysfunktionen im Schock

Die zerebrale Minderperfusion äussert sich mit qualitativen und quantitativen Bewusstseinsstörungen. Durch die enge Verknüpfung von Nierendurchblutung und glomerulärer Filtration kann durch eine Minderperfusion im Rahmen des Schocks ein akutes Nierenversagen auftreten. Der Schweregrad des akuten Nierenversagens lässt sich anhand der Stadieneinteilung der «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) quantifizieren (Tab. 3). Diese basiert auf einer Abnahme der Urinausscheidung (Oligurie bis Anurie), die im Schock innerhalb von Stunden manifest wird, sowie einem Anstieg der Serumkreatininwerte, was mehrere Tage beansprucht. Neben der prärenalen Form der Niereninsuffizienz in der Frühphase des Schocks

Tabelle 3: Stadieneinteilung des akuten Nierenversagens (KDIGO 2012 [15]).

Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg 1,5–1,9-fach oder Anstieg ≥26,5 μmol/l	<0,5 ml/kg/h für 6–12 h
2	Anstieg 2–3-fach	<0,5 ml/kg/h für ≥12 h
3	Anstieg ≥3-fach oder Anstieg ≥354 μmol/l oder Beginn eines Nierenersatzverfahrens	<0,3 ml/kg/h für ≥24 h oder Anurie für ≥12 h

KDIGO: «Kidney Disease: Improving Global Outcomes»; h: Stunde(n).

Tabelle 4: Anzeichen eines Schocks [13].

Klinische Entität	Parameter
Füllungszustand der Gefäße	Vitalparameter: – Systolischer Blutdruck (SBD) <95 mm Hg – Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) <65 mm Hg – Herzfrequenz >100/min
Gewerbeminderperfusion	Haut: – Kalte Peripherie – Marmorierte Haut – Verlängerte Rekapillarisationszeit Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO ₂) <65% Laktat arteriell >2,2 mmol/l
Organdysfunktionen	Enzephalopathie: Somnolenz, Unruhe, Verwirrtheit Akutes Nierenversagen: Urinausscheidung <0,5 ml/kg/h Leberdysfunktion: Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und des Bilirubins

kommt es sekundär zu einer renalen Form der Niereninsuffizienz, die durch Zytokine vermittelt wird. Dies erklärt, warum bei vielen Patientinnen und Patienten die Niereninsuffizienz für Tage bis Wochen persistiert, auch wenn durch Flüssigkeits- und Vasopressorgabe Perfusionsdruck und HMV korrigiert wurden.

Neben Gehirn und Niere reagiert auch die Leber auf eine verminderte Perfusion. Beim kardiogenen Schock führen die verminderte Perfusion über die Arteria hepatica und der Blutrückstau in den Leberkreislauf zu einer hypoxischen Hepatitis mit Anstieg der Serumtransaminasen [16]. Bei kritisch Kranken kommt es häufig zu einem Bilirubinanstieg, der multifaktoriell bedingt ist [17].

Enzephalopathie («Glasgow Coma Scale» [GCS]), akutes Nierenversagen (Kreatininwerte, Urinausscheidung) und Leberdysfunktion (Billirubinwerte) sind Bestandteile des SOFA-Scores, der mit der Mortalität von Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation korreliert [18].

Korrespondenz:
Dr. med. Johann Stuby
Institut für Anästhesiologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
johannstuby[at]aol.com

Das Wichtigste für die Praxis

- Die vier Schockformen – hypovolämer, obstruktiver, kardiogener und distributiver Schock – können isoliert, kombiniert oder nacheinander auftreten.
- Mikrozirkulationsstörungen der Haut, arterielle Hypotonie, Tachykardie, und Enzephalopathie sind wichtige klinische Hinweise.
- Hyperlaktatämie und metabolische Azidose in der arteriellen Blutgasanalyse verstärken den Verdacht auf das Vorliegen eines Schocks.
- An die Möglichkeit von iatrogenen Einflüssen muss gedacht werden.

Tabelle 4 fasst einige typische klinische, hämodynamische und laborchemische Parameter der Minderperfusion zusammen.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Kakhana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of intensive care*. 2016;4(1):22.
- 2 Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(24):2309–19.
- 3 Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Medical Weekly*. 2008;138(43–44):629–34.
- 4 Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, et al. Trends in Incidence, Management, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction in the United States. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000590.
- 5 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
- 6 Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Critical care medicine*. 2007;35(6):1599–608.
- 7 Singer M, Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS medicine*. 2005;2(6).
- 8 Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(18):1726–34.
- 9 Ritter S, Rudiger A, Maggiorini M. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Critical Care*. 2009;13(4):R133.
- 10 Gassanov N, Caglayan E, Nia A, Erdmann E, Er F. Der PiCCO-Katheter. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010;135(46):2311–4.
- 11 Malbrain ML, De Waele J, De Keulenaer BL. What every ICU clinician needs to know about the cardiovascular effects caused by abdominal hypertension. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2015;47(4):388–99.
- 12 Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of intensive care*. 2013;3(1):1–8.
- 13 Hauffe T, Krüger B, Bettex D, Rudiger A. Shock management for cardio-surgical ICU patients—the golden hours. *Cardiac failure review*. 2015;1(2):75.
- 14 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1368–77.
- 15 Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdman EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1–138.
- 16 Nikolaou M, Parisi J, Yilmaz MB, Seronde M-F, Kivikko M, Laribi S, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(10):742–9.
- 17 Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006;3(10):574–85.
- 18 Jain A, Palta S, Saroo R, Palta A, Sama S, Gombas S. Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient's outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2016;32(3):364.