
Vorwort

Die moderne Medizin ist ohne die hochspezialisierte Intensivmedizin nicht denkbar. Alle Krankenhäuser verfügen heute über eine oder mehrere Intensivtherapiestationen. Seit dem Ende der 80iger Jahre des vergangenen Jahrhunderts ist die Intensivmedizin mit der Behandlung immer älter werdender kritisch kranker Patienten, mit einer wachsenden Zahl von Risikofaktoren bei akuten Erkrankungen und der anspruchsvollen Organisation der immer komplexer werdenden Arbeitsprozesse auf Intensivtherapiestationen beschäftigt.

Schwerpunkte bei den zu behandelnden Krankheitsbildern stellten damals wie heute multiples Organversagen, ARDS, nosokomiale Infektionen, Sepsis, kardiogener Schock, zerebrale Hypoxie, und andere lebensbedrohliche Zustände sowie technisch logistische Probleme beim extrakorporalen Organersatz, der Langzeitbeatmung, dem invasiven Monitoring, kritisch Kranker und die personelle qualitätsgerechte Absicherung der Patientenversorgung rund um die Uhr, dar.

Einerseits begründete seither der sich rasant entwickelnde medizinische Fortschritt die Möglichkeit, immer umfangreichere Behandlungs- und Pflegekonzepte in der Intensivmedizin umzusetzen. Andererseits musste jedoch festgestellt werden, dass im Laufe der Zeit immer häufiger Komplikationen, iatrogene Ereignisse, schwerwiegende Risikofaktoren, ein wachsender Mangel an Kenntnissen, erhebliche Defizite in der Organisationsstruktur zahlreicher Arbeitsbereiche in Krankenhäusern, qualitative Mängel in der Steuerung des Behandlungsprozesses, unzureichendes Teamtraining und eine defizitäre Kommunikationskultur die wünschenswerten Behandlungserfolge in Frage stellen.

Alle o. g. Faktoren bewirken bei allen Berufsgruppen auf Intensivtherapiestationen einen permanenten arbeitsbedingten Belastungsstress und ein immer deutlicher als Krankheitsbild erkennbares „burn out“.

Darüber hinaus ist die Situation des einzelnen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiters im Hinblick auf seine Teamkompetenz äußerst kompliziert. Beispielsweise basieren konzeptionelle diagnostische und therapeutische Modelle zur Entscheidungsfindung auf der Analyse von Daten. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass mitunter mehr als 200 interaktive Variable bei einem einzelnen Intensivtherapiepatienten auszumachen sind. Die individuelle menschliche Fähigkeit, diese simultan im Entscheidungsfindungs-

prozess zu verarbeiten, ist aber äußerst begrenzt. Daraus ergibt sich, dass Entscheidungsfindungsprozesse in der Intensivmedizin immer von mehreren Mitarbeitern kooperativ erarbeitet und umgesetzt werden müssen. Das wiederum bedeutet, dass alle am Entscheidungsfindungsprozess Beteiligten über einen kompatiblen Kenntnisstand und ein gleiches aufeinander eingespieltes Trainingsniveau verfügen müssen.

In diesem Zusammenhang werden die Beschäftigten in der Intensivmedizin und Intensivpflege aber auch mit Begriffen wie Management, Effektivität, Standardisierung, Qualitätskontrolle, Kostenkontrolle, Personalmanagement u. a. konfrontiert, deren Bedeutung und Bezug zur eigenen Arbeit bisher häufig unklar und verschwommen bleibt.

Mit all diese Problemen muss sich die Intensivmedizin jedoch aktiv auseinandersetzen, da es konkrete Hinweise darauf gibt, dass u. a. zwischen allen Ebenen der Organisationsstruktur und dem Überleben einzelner Patienten in der Intensivmedizin ein sehr engen Zusammenhang besteht.

Es steht auch außer Zweifel, dass der sozio-ökonomische Druck, der auf dem Gesundheitssystem in allen Industriestaaten lastet, sich auch auf die Arbeitsprozesse in der Intensivmedizin auswirkt. Die Kontrolle und Steuerung der Effizienz von Intensivtherapiestationen ist daher ein bedeutender Schwerpunkt der Fortbildung für alle Berufsgruppen in der Intensivmedizin. Der alltägliche Umgang mit den Werkzeugen, die dieser Aufgabe entsprechen, muss verstanden und geübt werden.

Es leuchtet ein, dass die immer komplizierter werdenden Arbeitsprozesse, die unzureichend entwickelte Kommunikations- und Teamkultur am Arbeitsplatz auf der Intensivtherapiestation sowie eine Vielzahl anderer Faktoren, die Umsetzung neuester Erkenntnisse der Forschung oder die Einführung fortschrittlicher und wissenschaftlich begründeter Behandlungsmethoden in der täglichen Praxis der Intensivmedizin und Intensivpflege behindern.

Der überall deutlich feststellbare Mangel an Kompetenz und Kenntnis sowie das uneinheitliche und nicht aufeinander abgestimmte Ausbildungsniveau der auf den Intensivtherapiestationen tätigen Ärztinnen, Ärzte, Schwestern, Pfleger, medizinisch-technischen Assistenten und Technikern bestärkt in der Überzeugung, dass für die Intensivmedizin und Intensivpflege ein neues ganzheitliches, alle Berufsgruppen einbeziehendes und jeden gleichermaßen erreichendes Fort- und Weiterbildungskonzept notwendig ist.

Auf diesem Hintergrund reifte die Idee der berufsgruppenübergreifenden interdisziplinären Fortbildung für alle Beschäftigten in der

Intensivmedizin und Intensivpflege und die Herausgabe eines von allen Berufsgruppen in der Intensivmedizin und Intensivpflege benutzbaren Jahrbuches.

Mit dem vorliegenden Jahrbuch Intensivmedizin 2011/2012 soll auch der Versuch unternommen werden, periodisch einen stets aktuellen Überblick über wichtige intensivmedizinische und intensivpflegerische Tagesprobleme zur Verfügung zu stellen.

Wir möchten erreichen, dass allen Mitarbeitern in Intensivmedizin und Intensivpflege durch ein gemeinsames Jahrbuch Kompetenz und Entscheidungsfähigkeit als Grundlage für effiziente Teamarbeit gestärkt wird.

Die Vorstellung, dass dadurch auch das Selbstbewusstsein und das Zusammengehörigkeitsgefühl aller Berufsgruppen, also der Teamgeist in Intensivmedizin und Intensivpflege gestärkt wird, spielt dabei ebenso eine Rolle, wie die Hoffnung auf Verbesserung der Ergebnisse bei der Behandlung schwerstkranker Intensivtherapiepatienten. Modern formuliert wünschen wir uns somit eine Steigerung der Effizienz des Behandlungsprozesses in der Intensivmedizin und Intensivpflege.

Werner Kuckelt

Peter Tonner

Organversagen



Organversagen – Versagen oder Überlebensstrategie?

Maximilian Ragaller

*Alle spezifischen Organfunktionen des menschlichen Organismus sind primär abhängig von einer ausreichenden Energiebereitstellung in den Zellen. Unter physiologischen Bedingungen wird die Energie durch die oxidative Verstoffwechslung von energiereichen Substraten bereitgestellt. Dazu erfolgt die Aufnahme von Sauerstoff und Energieträgern, die Verteilung im Organismus mittels Makro- und Mikrozirkulation und die biochemische Energiegewinnung in den Mitochondrien. Pathologische Veränderungen können nun das Gleichgewicht zwischen Energiebedarf und Energieverfügbarkeit stören und zum Organversagen auch in primär nicht erkrankten Organsystemen führen. Dabei kommt es initial zu einem **funktionellen Organversagen** ("Organabschaltung"), wobei ein Restmetabolismus zur Strukturerhaltung verwendet wird. Dies bietet die Chance einer Wiederherstellung der Organfunktion bei Überwindung der akuten Störung. Insoweit kann ein **funktionelles Organversagen** auch als Schutzmechanismus interpretiert werden. Die therapeutischen Strategien der Intensivmedizin müssen deshalb auf die schnellstmögliche Beseitigung der Grunderkrankung (z.B. Antibiose) und die ausreichende Bereitstellung von Sauerstoff an die Zellen abzielen. Gleichzeitig muss die Zeitspanne des **metabolic shut down** durch intensivmedizinische Maßnahmen überbrückt werden, bis die Organe bei adäquater metabolischer Versorgung ihre Funktion wiederaufnehmen können. Die intensivmedizinische überbrückende Behandlung sollte individualisiert und so schonend wie möglich (protektiv) durchgeführt werden. Die Mechanismen der metabolischen Regulation insbesondere der Übergang vom **metabolic shut down** zur physiologischen Organfunktion bedürfen der Aufklärung zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen im MOV.*

Einleitung

Die Begriffe Organversagen und Multiorganversagen (MOV) wurden in den frühen siebziger Jahren in die medizinische Literatur eingeführt. Man definierte damit die fortschreitende Dysfunktion bis hin zum vollständigen Ausfall von zwei oder mehreren Organsystemen mit einer vitalen Bedrohung für die Homeostase. Sepsis, Trauma, Verbrennung, Pankreatitis oder Zustand nach Reanimation sind häufige Ursachen für ein MOV. Je nach Ursache betragen die Mortalitätsraten 30 bis 60% (1, 2). Organdysfunktion und MOV können auch trotz adäquater Stabilisierung der Makrozirkulation und suffizienter kausaler Fokussanierung durch Antibiotika bei Sepsis im Verlauf auftreten. Die Begriffe und die damit bezeichneten pathophysiologischen Abläufe sind somit sehr negativ besetzt und bedingen ein Paradigma, welches nach heutigen Erkenntnissen so nicht mehr haltbar ist. Für die Entwicklung von Organdysfunktion oder Organversagen werden diskutiert:

- Störung der Mikrozirkulation, Reduktion der funktionellen Kapillardichte (3).
- mitochondriale Dysfunktion (4-6).
- Absenkung des Metabolismus, *metabolic shut down* (2).

Die drei Hypothesen sollen nun im Folgenden auch in Bezug auf mögliche therapeutische Ansätze diskutiert werden.

Bedeutung der Mikrozirkulation

Sauerstoffversorgung der Zellen

Jegliche Zellfunktion und damit auch spezifische Organfunktionen sind auf die stetige Zufuhr von Sauerstoff, Energieträgern und Substanzen für den Strukturaufbau angewiesen. In den Kapillaren finden nutritive Substrat- und Sauerstoffversorgung zu den Zellen, sowie die Abgabe von zellulären Stoffwechselprodukten statt. Eine effektive immunologische Abwehr ist an eine intakte Mikrozirkulation gebunden, da humorale Faktoren und Abwehrzellen des Immunsystems über die Kapillaren an ihren Wirkort gelangen. Das mikrovaskuläre Strombahngebiet bildet ein feines Netzwerk aus kleinsten Gefäßen (Durchmesser < 100µm) und einer endothelialen Oberfläche (4000-7000 m²) für den Stoffaustausch. Die Anpassung der organspezifischen Bedürfnisse (Sauerstoffmenge und Substrate) erfolgt lokal gesteuert über metabolische Faktoren (pO₂/pH-Wert/pCO₂, K⁺, Adenosin), Stickstoffmonoxid (NO), myogene Dehnung und neurohumorale Transmitter (endogene Katecholamine). Im

Stoffaustausch auf Kapillar-Ebene

physiologischen Zustand ist der nutritive, mikrovaskuläre Blutfluss eng an den lokalen Sauerstoffbedarf der Zellen respektive der Organe angepasst (3). Weitere Determinanten der Mikrozirkulation sind der arterielle Perfusionsdruck, die Widerstandgefäße (Arteriolen), der lokale Gewebsdruck, der kolloidosmotische Druck, die Kapazität der Kapillaren und Venulen, sowie die Rheologie des Blutes. Neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass die intakte endotheliale Glykokalix für den Stoffaustausch an der endothelialen Barriere wichtig ist (7, 8).

Mikrozirkulation und Organversagen

Neben der äußerst komplexen und redundanten immunologischen Abwehrreaktion (Inflammation) sind Sepsis-typische Veränderungen in der Mikrozirkulation nachweisbar (3, 9). Der septische Schock ist durch eine Fehlverteilung der Perfusion (distributiver Schock) auf der mikrovaskulären Ebene charakterisiert. Der Verlust an perfundierten Kapillaren – „*Reduktion der funktionellen Kapillardichte*“ – beträgt bei einigen Organen weit über 50% der mikrovaskulären Strombahn, was in einer regionalen Dysoxie oder Hypoxie resultiert (3). Aktuelle klinische Untersuchungen unterstreichen, dass ein Persistieren einer pathologischen Mikrozirkulation über >24h bei Patienten mit septischem Schock zu Multiorganversagen und zu einer deutlich erhöhten Sterblichkeit führt (10). Es wird angenommen, dass der Verlust von Kapillaren multifaktoriell bedingt ist und folgende Faktoren dazu beitragen: Leukozyten-Endothelzell-Interaktion (Leukozyten-Sticking), Gerinnungsaktivierung & Thrombenbildung, Endothelzellschwellung und -Dysfunktion, Veränderungen der Erythrozyten-Verformbarkeit (3). Gleichzeitig treten normal perfundierte, hyperperfundierte Kapillaren oder arteriovenöse Kurzschlüsse (Shunts) auf. Als Kompensation der dadurch begründeten Gewebshypoxie wird in den normal perfundierten Kapillaren die Sauerstoffextraktion gesteigert (ca. 3fache Steigerung) (11). Die Fehlverteilung der Kapillarperfusion führt zur Ausbildung eines „*pO₂-Gap*“, ($pO_{2\text{kap.}} < pO_{2\text{ven.}}$) bedingt durch die vermehrte Extraktion bei gleichzeitiger Shuntperfusion (3). Eine zentrale Bedeutung haben dabei fundamentale Störungen der Signaltransduktion von Endothelzellen zu den glatten Muskelzellen der präkapillären Arteriolen und zum Gerinnungssystem. Verschiedene inflammatorische Zytokine führen zu einer unkontrollierten, heterogenen Expression der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS), was zu einer Dysregulation der NO-Freisetzung mit nachfolgender Vasodilati-

funktionelle Kapillardichte

Fehlverteilung der Kapillar-Perfusion

Störung der endothelialen Barrierefunktion

on, arteriovenöser Shuntbildung und letztlich zu einer Minderperfusion führt. Parallel dazu kommt es lokal zu einer intravasalen Gerinnung, der Ausbildung von Mikrothromben und zum Verbrauch von pro- und antikoagulatorischen Faktoren. Zusätzlich generieren aktivierte Leukozyten reaktive Sauerstoff-Spezies und weitere inflammatorische Zytokine, die ihrerseits mikrovaskuläre Strukturen wie zelluläre Verbindungen (tight junctions) oder die endotheliale Glykokalix zerstören, damit die Barrieren-Funktion in der Mikrozirkulation aufheben und durch die Ödembildung im Gewebe die Mikroperfusion weiter verschlechtern und die Gewebshypoxie vertiefen (3, 12, 13).

Therapeutische Ansätze in der Mikrozirkulation

Rekrutierung der Mikrostrombahn

Eine spezifische pharmakologische Modulation der Mikrozirkulationsstörungen im Sinne einer Rekrutierung der Mikrostrombahn ist zurzeit nicht etabliert. Die therapeutischen Ansatzpunkte betreffen primär die Stabilisierung der Makrohämodynamik.

– Volumenersatz

Der Volumenersatz ist die primäre therapeutische Maßnahme zur Verbesserung des Sauerstoffangebots an die Zellen. Die Early Goal Directed Therapy EGDT führte zur signifikanten Reduktion der Mortalität bei septischem Schock (16%) (14). Während in experimentellen Arbeiten Vorteile von kolloidalen Lösungen auf Parameter der Mikroperfusion beschrieben wurden (15), konnten in klinischen Studien weder natürliche noch künstliche Kolloide Vorteile bezüglich der Überlebensrate generieren (16, 17). Hypertone Kochsalzlösungen beeinflussen im Modell des septischen Schocks durch die Verminderung der Endothelzellschwellung, die Reduktion des hydraulischen Widerstandes in den Kapillaren und die Hemmung der Leukozyten-Endothel-Interaktion (Sticking) die Mikroperfusion günstig (18). Klinische Studien konnten kurzfristige (60min) Verbesserungen von Herzindex, DO_2 und VO_2 zeigen, wobei Daten bezüglich Morbidität und Mortalität weiterhin ausstehen (19). Zurzeit werden zur Stabilisierung der Makrohämodynamik kristalloide Lösungen zielorientiert ($\text{MAP} > 65 \text{ mmHg}$, $\text{ScvO}_2 > 70\%$) empfohlen (20).

pharmakologische Ansatzpunkte

– Dobutamin

Dobutamin wird primär zur Steigerung der myokardialen Pumpfunktion (septische Kardiomyopathie) empfohlen. Aktuelle tierex-

perimentelle Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass Dobutamin darüber hinaus günstige Effekte in der Mikrozirkulation der intestinalen Mucosa und in den Lebersinusoiden besitzt (21). In einer Studie an 22 Patienten mit septischem Schock konnten DeBacker D. et al. zeigen, dass Dobutamin (5µg/kg/min) die kapillare Perfusion in der sublingualen Mikrozirkulation von 48% auf 67% ($p=0.001$) verbesserte (22).

– Rekombinantes aktiviertes Protein C rhAPC

Aufgrund von multiplen Wirkungen von APC im Wechselspiel aus Inflammation, Koagulation, Fibrinolyse und endothelialer Dysfunktion ist aktiviertes Protein C unter dem Aspekt einer Verbesserung der Mikrozirkulation interessant (23). DeBacker konnte an der sublingualen Mikrozirkulation bei 40 Patienten mit schwerer Sepsis zeigen, dass die Anzahl der perfundierten Kapillaren unter rhAPC innerhalb von 4h signifikant von 64% auf 84% anstieg. Die Verbesserung der Mikroperfusion durch rhAPC war von einer Reduktion des Laktatspiegels begleitet (24).

– Inhibition von induzierbarer NO Synthetase (iNOS)

Die pathologische Fehlverteilung in der Mikrozirkulation ist zu einem wesentlichen Teil durch die überschießende NO-Produktion bedingt. Während experimentelle Untersuchungen mit unselektiven NOS-Inhibitoren ermutigende Ergebnisse zeigten, kam es in einer klinischen Studie mit einem unselektiven NO-Synthetase-Inhibitor zu einer Übersterblichkeit in der Therapiegruppe (25). Neuere experimentelle Untersuchungen mit einer selektiven iNOS-Blockade zeigten eine signifikante Rekrutierung von Kapillaren, eine bessere Oxygenierung und eine Stabilisierung der Barrierenfunktion in der Darmwand (26).

– Vasodilatoren

Unter der Vorstellung “opening the microcirculation“ ist der Einsatz von Vasodilatoren, z.B. NO-Donatoren oder Prostazyklin, zur Rekrutierung der mikrovaskulären Perfusion theoretisch ein Therapieansatz. In einer klinischen Untersuchung bei Patienten im septischen Schock konnte Nitroglycerin diese Erwartungen jedoch nicht erfüllen (27).

– Vasopressoren

Der Einsatz von reinen Vasopressoren ist aus Sicht der gestörten Mikrozirkulation eher skeptisch zu beurteilen, da jede weitere Vaso-
konstriktion eine Abnahme der funktionellen Kapillardichte provo-

zieren kann und eine Steigerung des Perfusionsdrucks über einen Mitteldruck von 65 mmHg keine Verbesserung der Gewebeoxygenierung nach sich zieht. In klinischen Studien konnte lediglich eine Reduktion der Noradrenalindosis durch Vasopressin gezeigt werden. Der Einsatz von Vasopressin in der Therapie des MOV wird kontrovers diskutiert und sollte nur als *Ultima Ratio* im therapierefraktären Schock erfolgen (20).

Bedeutung der Mitochondrien

Der durch Makro- und Mikrozirkulation zu leistende Transport von Sauerstoff und Stoffwechselsubstraten zu den Organen ist für deren Funktion jedoch allein nicht ausreichend. Erst die oxydative Energiegewinnung mit der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP), der biologisch nutzbaren Energieform, stellt letztendlich die Zell- respektive Organfunktion sicher.

Da unter physiologischen Bedingungen 90% der im Körper aus energiereichen Substraten (Glukose, Fette, Aminosäuren) bezogenen Energie in den Mitochondrien erzeugt werden, hat jegliche Reduktion in der Funktion dieser Zellorganellen eine fundamentale Funktionseinschränkung der Organe zur Folge. Aus freien Fettsäuren (β -Oxidation) und Glukose (Glykolyse) werden über deren enzymatische Spaltung Acetyl-CoA-Moleküle erzeugt. Im Krebszyklus (Zitratzyklus) werden pro Acetyl-CoA-Molekül die Elektronentransporter NADH (3x) und FADH_2 (1x) generiert. Die fünf Enzymkomplexe der Atmungskette, lokalisiert an der inneren Membran der Mitochondrien sind für die Generierung von ATP verantwortlich. Dabei wird, in einer stufenweisen Redoxreaktion molekularer Sauerstoff (O_2) unter Verwendung von 4 Protonen zu 2 Wassermolekülen reduziert und die dabei frei werdende Energie zu Synthese von ATP verwendet (ATP-Synthetase). So können maximal 36 - 38 Moleküle ATP aus einem Molekül Glukose gewonnen werden (6).

**Mitochondrien
liefern 90% der bio-
chemisch nutzbaren
Energie**

Mitochondrial distress und Organversagen

Die Störungen der Mikrozirkulation alleine führen zu einem mitochondrialen Sauerstoffmangel, was zwangsweise zu einer Herunterregulierung der ATP-Produktion führt. Die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen (z.B. $\text{TNF-}\alpha$) und die Produktion von Effektorsubstanzen wie NO, ROS & RNS führen darüber hinaus zur

Hemmung der Enzymkomplexe der Atmungskette und zu strukturellen Zerstörungen der Mitochondrien. So hemmt NO in niedrigen nanomolaren Konzentrationen beispielsweise den Komplex IV reversibel und dient damit auch der Steuerung der mitochondrialen Atmung (28). Bei höheren NO-Konzentrationen und im Zusammenspiel mit Superoxid-Anionen (ROS) bildet sich das äußerst reaktive Peroxynitrit (ONOO-), welches seinerseits Protein- und Nucleinsäure-Strukturen (mitochondriale DNA) des Mitochondriums irreversibel schädigt. Weiterhin induziert Peroxynitrit die mitochondriale Apoptose und eine erhöhte Permeabilität der Mitochondrienmembran (mitochondrial permeability transition (MPT) (4, 6, 28). Der Mechanismus der septischen Kardiomyopathie lässt sich mit der NO-induzierten Permeabilitätsänderung der Mitochondrienmembranen (MPT) erklären. Diese Effekte konnten erstaunlicherweise durch die Gabe von Cyclosporin-A-Derivaten in niedriger Dosierung antagonisiert werden (4). Inflammatorisch induzierte Störungen der Mitochondrienfunktion konnten auch in Leberzellen und intestinalen Endothelzellen gezeigt werden (6). Eine klinische Untersuchung an Patienten mit septischem Schock konnte eine eindeutige Assoziation zwischen der mitochondrialen Dysfunktion und der Sterblichkeit nachweisen (29). Das Organversagen lässt sich also als Folge eines zellulären Energiemangels durch Mitochondrienzerstörung interpretieren.

Mitochondriendysfunktion führt zu Organdysfunktion

Therapeutischer Ansatzpunkt:

Untersuchungen der therapeutischen Ansatzpunkte zum Schutz oder zur Stabilisierung der Mitochondrien sind Gegenstand aktueller experimenteller Untersuchungen. Sie reichen von antioxydativen Substanzen (z.B. SS-31, XJB-5-131, Hydroxylaminen), selektiven iNOS-Inhibitoren, PARP bis hin zur Substitution von Zytocrome-C (5). Für den klinischen Einsatz auf dieser Ebene sind jedoch zurzeit keine Substanzen verfügbar.

Organversagen – Anpassung zum Überleben

Den beiden beschriebenen Mechanismen des Organversagens stehen jedoch einige Beobachtungen wie z.B. die Erhaltung der Zellstruktur, ein wiederhergestellter erhöhter Blutfluss mit adäquater Zelloxygenierung oder ein verminderter Sauerstoffverbrauch mit Fortschreiten des Organversagens, gegenüber. Betrachtet man den Verlauf von Organdysfunktion und Organversagen aus metabolisch-energetischer Sicht, so lassen sich die zeitlich verschiedenen Phasen

Phasenhafter Verlauf der zellulären Energieverfügbarkeit

Phase 1 Hypermetabolismus

beobachten und durchaus anders interpretieren. In der initialen Phase verwendet der Organismus hohe Energiemengen, um sich gegen den akuten Insult zu verteidigen. Das Herzminutenvolumen zu den vital wichtigen Organen (Herz, Hirn, Leber) wird erhöht und es herrscht ein *proinflammatorischer und kataboler Phänotypus* vor. Der Substratumsatz für Glukose, die Lipolyse und die Proteolyse (Abbau von 10% der Gesamtmuskelmasse) sowie der Sauerstoffbedarf werden stark gesteigert. Diese individuell unterschiedliche, inflammatorische und hypermetabolische Antwortreaktion kann die Infektion oder die Traumafolgen häufig überwinden. Der Hypermetabolismus kann jedoch nur kurze Zeit aufrechterhalten werden, so dass in einigen Fällen die Störung nicht primär überwunden werden kann. Es schließt sich eine Phase mit einer hypodynamen Herzkreislaufsituation, Immunparalyse und metabolischer Minimalleistung "*metabolic shut down*" an, was sich klinisch in Organdysfunktion oder Organversagen manifestiert. Die Organe/Zellen stellen ihre Funktion ein, erhalten jedoch, wie histologische Untersuchungen nahelegen ihre Struktur aufrecht (2). In dieser Phase werden Energie- und Sauerstoffverbrauch proportional zur Schwere der Erkrankung vermindert. Der Metabolismus begibt sich in eine *Art Winterschlaf* ("a kind of hibernation"), in dem die Mitochondrien auf einen minimalen Stoffwechsel umstellen. Ein Multiorganversagen kann also auch als eine metabolische Anpassung an eine prolongierte Stresssituation angesehen werden, durch die die Zellen überleben, die Struktur der Organe aufrechterhalten und eine Energieverschwendung vermieden wird. Die Zellen/Organe geben ihre Funktion vorübergehend auf und hoffen gleichsam auf eine Erholung. Das Umschalten des Stoffwechsels auf Minimalprogramm lässt sich quasi wie eine Sicherung in einem Stromkreis interpretieren, die ja auch dazu dient schwerere Schäden zu vermeiden (Brand, Zerstörungen von elektrischen Geräten, etc.).

Phase 2 Metabolic shut down

Phase 3 Wiederaufnahme des Funktionsstoffwechsels

Diese metabolische Stoffwechselminimierung (metabolic shut down) kann zwar das Überleben nicht garantieren, aber die Wahrscheinlichkeit des Überlebens deutlich erhöhen (2, 30). Wird die Grunderkrankung überwunden und haben die Organsysteme strukturell überlebt, können die biochemischen und physiologischen Prozesse sukzessive wieder aufgenommen werden. Dabei ist es jedoch ungeklärt, warum bei einigen Patienten die Organfunktionen und die anabolen Stoffwechselwege wieder aufgenommen werden und andere Individuen im MOV bleiben und versterben.

Therapeutische Ansatzpunkte

Eine solche Betrachtung des MOV legt ein phasenadaptiertes Therapiekonzept nahe. Initial stehen die Maßnahmen der Schocktherapie (häodynamische Stabilisierung), Bekämpfung der Infektion oder die Unterbrechung der Noxe (z.B. damage control surgery bei Trauma) im Vordergrund. Insbesondere sind bei Infektionen die radikale Fokussanierung und hocheffektive Antibiotikatherapie so früh wie möglich durchzuführen, da dadurch die infektiöse Last vermindert und konsekutiv die inflammatorische Reaktion mit all ihren Folgen abgeschwächt werden kann. In dieser Phase muss der Körper in allen Organsystemen unterstützt werden den ursprünglichen Insult zu überwinden. Ist diese Strategie erfolglos und tritt der Patient in die Phase des Organversagens über, müssen die Organfunktionen ersetzt werden. Der Organersatz sollte die Homeostase erhalten und dient vor allem dazu Zeit für die Heilung zu gewinnen und kann sekundär dazu beitragen, weitere auch iatrogene Organschäden zu verhindern (z.B. beatmungsinduzierter Lungenschaden). Die Eradikation der verursachenden Noxe bleibt auch in der Phase des Organversagens weiterhin Ziel der Therapie.

**phasenadaptierte
Therapie**

Eradikation der Noxe

**Überbrückung der
Organdysfunktion**

Vielleicht können zukünftig Maßnahmen zur Unterstützung des Immunsystems (Phase der Immunparalyse) oder zur Stimulation der Mitochondrienbildung getroffen werden. Gelingt es die ursprüngliche Noxe zu überwinden und haben die Organsysteme – durch Anpassung des Energiehaushalts – strukturell überlebt, so ist eine Erholung der Organfunktion eher wahrscheinlich.

**Unterstützung der
Heilung**

Zukünftige Forschungsanstrengungen sollten auch der Aufklärung der Mechanismen dienen, die für das Umschalten vom hypermetabolischen Stoffwechsel zum Minimalstoffwechsel “metabolic shut down“ und – in Bezug auf die Überwindung des Organversagens besonders interessant – vom Minimalstoffwechsel zum anabolen Stoffwechsel verantwortlich sind.

Literatur

1. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP (1973) Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysm: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 178: 117-123
2. Mongardon N, Dyson A, Singer M (2009) Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? *Curr Opin Crit Care* 15: 431-436
3. Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 (Suppl.4): 13-19

4. Larche J, Lancel S, Hassoun SM et al. (2006) Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol* 48: 377-385
5. Wendel M, Heller A (2010) Mitochondrial function and dysfunction in sepsis. *Wien Med Wochenschr* 160: 118-123
6. Harrois A, Huet O, Duranteau J (2009) Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Op Anaesth* 22: 143-149
7. Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P (2000) The endothelial surface layer. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 440: 653-666
8. Ragaller M, Theilen HJ (2008) Colloid Osmotic Pressure. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (Eds.) *Critical Care Nephrology* (2 ed., pp. 487-492). Philadelphia: Saunders-Elsevier
9. Hotschkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348: 138-150
10. Sakr Y, Dubois J-M, DeBacker D, Creteur J, Vincent JL (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 1825-1831
11. Bateman RM, Walley KR (2005) Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care* 9 (Suppl. 4): 27-32
12. Levi M, ten Cate H, van der Poll T (2002) Endothelium: Interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 30 (Supp 5): 220-224
13. Aird WC (2003) The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 101: 3765-3777
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, EARLY GOAL DIRECTED COLLABORATIVE STUDY GROUP (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-1377
15. Funk W, Baldinger V (1995) Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 82: 975-982
16. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. (2004) A comparison of albumine and saline for fluid resuscitation in intensive care unit. *N Engl J Med* 350 (22): 2247-2256
17. Brunkhorst F, Engel C, Bloos F et al. (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125-139
18. Jonas J, Heimann A, Strecker U, Kempster O (2000) Hypertonic/hyperoncotic resuscitation after intestinal superior mesenteric artery occlusion: early effects on circulation and intestinal reperfusion. *Shock* (14): 24-29
19. Hannemann L, Reinhart K, Korell R, Spies C, Bredle D (1996) Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock* 5 (2): 130-134
20. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone HG et al. (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. *Anaesthesist* 59: 347-370

21. Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W et al. (2001) Effects of dobutamine and dopexamine on hepatic micro and macrocirculation during experimental endotoxemia: An intravital microscopic study in the rat. *Crit Care Med* 29: 597-600
22. DeBacker D, Creteur J, Dubois J-M et al. (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34: 403-408
23. Mascias W-L, Yan SB, Williams MD et al. (2005) New insights into the protein C pathway: potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 9 (Supp. 4): 38-45
24. DeBacker D, Verdant C, Chierago M, Koch M, Gullo A, Vincent JL (2006) Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculation alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 34: 1918-1924
25. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A et al. (2004) Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 21-30
26. Siegemund M, van Bommel J, Schwarte LA et al. (2005) Inducible nitric oxide synthase inhibition improves intestinal microcirculatory oxygenation and CO₂ balance during endotoxemia in pigs. *Intensive Care Med* 31: 985-992
27. Boerma EC, Koopmans M, Konjin A et al. (2010) Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after strict resuscitation protocol: A double blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 38: 93-100
28. Bateman RM, Sharpe MD, Goldman D et al. (2008) Inhibiting nitric oxide overproduction during hypotensive sepsis increases local oxygen consumption in rat skeletal muscle. *Crit Care Med* 36: 225-331
29. Brealey D, Brand M, Hargreaves I et al. (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360: 219-223
30. Singer M (2004) Multiorgan failure is adaptive, endocrin-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 364: 545-548

Sepsis für Nichtintensivmediziner – Früherkennung und initiale Behandlung

*Michael Bernhard, Silvia Steinebach,
Jürgen Knapp, Michael Henrich,
Markus A. Weigand, Andreas Hecker*

Trotz der Fortschritte in der Intensivmedizin stellt die Sepsis eine der Haupttodesursachen in der Akutmedizin dar. Dabei zeigen Studien, dass der Früherkennung und dem raschen Therapiebeginn eine lebensrettende Bedeutung zukommen. Der Nichtintensivmediziner trifft im Rahmen seiner Tätigkeit in der Notaufnahme, als Stations- oder Hausarzt auf hypotensive, tachykarde, und teils hypo-/hypertherme Patienten. Exsikkose und Somnolenz sind weitere typische Symptome einer Sepsis. Anhand des MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis)-Scores kann eine Einschätzung des Risikos im Rahmen einer Sepsis zu versterben, vorgenommen werden. Die Sepsistherapie fußt auf 4 Säulen: Der Herdsanierung, der Antibiose und der adjuvanten und supportiven Intensivmedizin. Die Verzögerung der Applikation eines Breitspektrumantibiotikums um eine Stunde beim Sepsispatienten im septischen Schock ist mit einer Erhöhung der Letalität um 7,6 % pro Stunde assoziiert. Im Rahmen der sog. „Early Goal Directed Therapy“ als etabliertes Behandlungskonzept existieren Zielwerte für den zentralen Venendruck, den mittleren arteriellen Blutdruck, die Diurese, das Serumlaktat und die zentralvenöse Sättigung, die jeder Mediziner in der frühen Phase der Sepsistherapie kennen und anstreben sollte. Für die adjuvante Intensivmedizin existieren heute vielerorts sog. „Standard operating procedures“ (SOPs), die Therapiemaßnahmen innerhalb einer bestimmten Zeit vorschreiben und Zielwerte der Therapie vorgeben. Darüber hinaus existieren supportive Therapieansätze (z.B. Hydrokortison, Selen). Diese sind allerdings zum Teil umstritten und Gegenstand intensivmedizinischer Forschung.

Bericht aus einem Krankenblatt: „Die Leukozytenzahlen sind angestiegen, der Patient weist eine erhöhte Temperatur ($>38^{\circ}\text{C}$) auf und lagert trotz Erhöhung der Furosemid-Dosierung Flüssigkeit ein. Der Patient ist zunehmend verwirrt.“ Nach weiteren 36 Stunden wird der Patient im Vollbild eines septischen Schocks mit Versagen von 5 Organen auf eine Intensivstation aufgenommen. Dabei stellt sich nun die Frage: Hätte die septische Entwicklung früher erkannt und gezielt behandelt werden können? Die nachfolgende Arbeit stellt eine Übersicht zur Diagnostik bei Sepsis in einem Nicht-Intensivbereich vor und gibt gezielt einen Überblick über Handlungsstrategien (Sepsis-Bundle) und Therapieoptionen.

Übersicht zur Diagnostik bei Sepsis in einem Nicht-Intensivbereich

Epidemiologie der Sepsis

Bei Aufnahme auf eine Intensivstation weisen über 50% der Patienten mindestens das Versagen von einem oder mehreren Organen auf [31]. Die „Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients“ (SOAP)-Studie zeigte zum Zeitpunkt der Intensivstationsaufnahme bei Patienten ohne Organversagen eine Letalität von 6%, während bei ≥ 4 versagenden Organen 65% der Patienten verstarben [31].

Dabei kann Sepsis jeden treffen und bekannte Persönlichkeiten sind diesem Krankheitsbild erlegen: Rudolf Augstein (deutscher Journalist, 05.11.1923-07.11.2002), Gustav Mahler (Österreichischer Komponist, 07.07.1860-18.05.1911), Ilona Christen (deutsche Fernsehmoderatorin, 26.05.1951-31.07.2009), Rainer Maria Rilke (deutscher Schriftsteller, 04.12.1875-29.12.1926). Zuletzt erkrankte der deutsche Schauspieler Fritz Wepper nach einer Kratzwunde, die ihm durch einen Hund beigebracht worden war, an einer Sepsis. Sepsis ist ein Gesellschaftsproblem. Jährlich erleiden mehr Patienten eine Sepsis ($n=215.000$) als einen akuten Myokardinfarkt ($n=171.000$) oder einen Schlaganfall ($n=158.000$), wobei die Letalität der Sepsis mit 29% ebenfalls deutlich höher liegt als bei den beiden anderen Krankheitsbildern (19 vs. 23%) [18]. Die Sterblichkeitsrate stationärer chirurgischer Patienten variierte zwischen 3,5% in Krankenhäusern mit sehr niedriger Letalität und 6,9% in Krankenhäusern mit sehr hoher Letalität. Interessanterweise waren in beiden Krankenhaustypen die allgemeine Komplikationsrate sowie die Rate schwerer Komplikationen ähnlich. Die Letalität bei Patienten mit schweren Komplikationen war in manchen Krankenhäusern aber verdoppelt (21,5 vs. 12,5%, $p<0,001$). Diese Studie weist eindringlich auf die Bedeutung des Umganges mit Komplikationen für den medizinischen Erfolg der jeweiligen Krankenhäuser hin.

Sepsis ist ein Gesellschaftsproblem

Reduktion der Letalitätsrate in Abhängigkeit von der jährlichen Patientenzahl

Damit ist also nicht die Häufigkeit der Komplikationen entscheidend, sondern das durchgeführte Komplikationsmanagement macht den Letalitätsunterschied aus.

Für bestimmte Krankheitsbilder findet sich eine Abhängigkeit des klinischen Behandlungsergebnisses von der Zahl behandelter Patienten pro Krankenhaus. Erst kürzlich wurde eine eindrucksvolle Reduktion der Letalitätsrate in Abhängigkeit von der jährlichen Patientenzahl für den akuten Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz und die Pneumonie gezeigt [25]. Interessanterweise findet sich jedoch auch ein Schwellenwert, ab dem keine weitere Letalitätsreduktion trotz weiterer Zunahme der Patientenzahl erreicht werden kann, für die Pneumonie liegt dieser bei 210 Patienten/Jahr [25]. Auch die Fallzahl der in einer Zentralen Notaufnahme (ZNA) behandelten Patienten mit Sepsis spielt für das klinische Behandlungsergebnis eine essentielle Rolle. Powell et al. [22] zeigten anhand der Analyse von 87.166 Patienten, dass Patienten, die in einer ZNA mit vielen Sepsisfällen (>371 Fälle pro Jahr, n=22.131) behandelt wurden, eine signifikant niedrigere Letalitätsrate aufwiesen als Patienten, die in einer ZNA mit niedriger Fallzahl pro Jahr (25-146 Fälle/Jahr, n=21.566) behandelt wurden (16,4 vs. 18.2%, $p<0,001$).

Kontaktstellen mit Sepsispatienten

Der Nichtintensivmediziner kann auf verschiedenen Wegen mit septischen Patienten konfrontiert werden

Der Nichtintensivmediziner kann auf verschiedenen Wegen mit septischen Patienten konfrontiert werden. Einerseits kann sich der Patient im niedergelassenen oder ambulanten Bereich vorstellen (z.B. beim Haus- oder niedergelassenen Facharzt), andererseits mit dem Gesundheitssystem über den Notarzt- und Rettungsdienst oder direkt über die ZNA in Kontakt kommen. Aber auch auf der peripheren Station in einem Krankenhaus kann sich eine Sepsis im stationären Verlauf manifestieren.

die ersten Stunden in der Behandlung des Patienten mit Sepsis sind entscheidend

Wesentlich ist die Erkenntnis, dass die ersten Stunden in der Behandlung des Patienten mit Sepsis entscheidend sind („golden hour of sepsis“) [8]. Daher spielt gerade für den Bereich einer ZNA die Kenntnis der initialen Sepsistherapie eine besonders wichtige Rolle. Green et al. [10] zeigten, dass 178 septische Patienten mit einer Letalitätsrate von 21,9% eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer in einer ZNA von 4,9 h hatten. Innerhalb dieses Zeitfensters müssen also bereits die wesentlichen Bausteine einer Sepsistherapie etabliert werden.

Problemfeld „Diagnose“

Eine möglichst frühe intravenöse antiinfektive Therapie ist bei schwerer Sepsis von essentieller Bedeutung und diese Therapie muss daher auch unmittelbar nach Diagnose einer schweren Sepsis begonnen werden. Eine verzögerte Diagnosestellung und damit einhergehend eine verzögerte Antibiotikatherapie vermindern die Überlebenswahrscheinlichkeit von septischen Patienten drastisch [15]. Jede Verzögerung einer adäquaten antiinfektiven Therapie bei Patienten im septischen Schock ist mit einem Anstieg der Sterblichkeit um 7,6% pro Stunde assoziiert. Hierbei kann eine 30-minütige Verzögerung der antibiotischen Therapie bereits ausreichend für eine Letalitätsratenzunahme sein [15]. Detaillierte diagnostische Maßnahmen dürfen daher nicht zu einer Verzögerung des Therapiebeginns führen. An dieser Stelle darf nicht vergessen werden, dass die Meilenstein-Arbeit von Rivers et al. [24] zur initialen Sepsistherapie in einer Notaufnahme durchgeführt wurde. Der ZNA kommt somit also im Rahmen des akuten Krankheitsgeschehens die Funktion eines „Taktgebers“ zu [2].

Aus Sicht der Autoren können zahlreiche Faktoren zu einer verzögerten Diagnosestellung und damit einhergehend zu einem verspäteten Behandlungsbeginn führen:

- Unkenntnis des Krankheitsbildes und Fehlinterpretation von Vitalfunktionen,
- Unerfahrenheit der behandelnden Ärzte,
- Abwarten von diagnostischen Befunden und Laborparametern,
- zurückhaltende invasive Maßnahmen auf Grund von Sorge vor Komplikationen bei Unerfahrenheit (z.B. invasive Blutdruckmessung, zentraler Venenkatheter, endotracheale Intubation),
- zurückhaltende antiinfektive Therapie aus Sorge vor Reglementierungen von erfahrenen, vorgesetzten Kollegen,
- Nichtverfügbarkeit von intensivmedizinischen Behandlungs- und Überwachungsplätzen.

Während Piloten das Steuern von Flugzeugen zunächst im Simulator erlernen, bevor sie tatsächlich ein Cockpit übernehmen dürfen, machen Ärzte ihre ersten Erfahrungen hingegen oftmals in der Behandlung realer Patienten [27]. „See one, do one, teach one“, das Konzept des „Learning by doing“ wird in der Akut-, Notfall- und Intensivmedizin immer weniger toleriert, insbesondere wenn ein risikoreiches Vorgehen erforderlich ist bzw. kritische Kranke oder schwerverletzte Patienten behandelt werden [34]. Umso wichtiger ist es demnach für (akut-/intensiv-) medizinische Bereiche, in denen

Verzögerung einer adäquaten antiinfektiven Therapie führt zum Anstieg der Sterblichkeit

learning by doing wird immer weniger toleriert

das Personal mit kritisch kranken bzw. schwerverletzten Patienten konfrontiert wird, dass eine intensivmedizinische Behandlungsexpertise durch geeignetes supervidierendes und vor Ort tätiges Personal zur Verfügung steht [4].

Erkennen einer Sepsis

S2k-Leitlinie zur Sepsistherapie

Vor dem Hintergrund der Definitionen der ACCP/SCCM wurden von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) in der zuletzt 2010 überarbeiteten S2k-Leitlinie zur Sepsistherapie definierte Kriterien zur Früherkennung einer Sepsis formuliert (Tab.1) [23].

Dabei ist das Erkennen einer septischen Konstellation jedoch nicht in jedem Einzelfall unmittelbar möglich. Das Erkennen einer Sepsis ist sicherlich keine leichte Aufgabe und das Erscheinungsbild kann so auch von Fall zu Fall sehr variabel sein. Typischerweise präsentiert sich der septische Patient in der prähospitalen oder frühen innerklinischen Versorgung als hypotensiv und tachykard, ist tachy- und dyspnoeisch, wirkt exsikkiert, hyper- oder hypotherm, weist ggf. Schüttelfrost auf und kann unruhig, verwirrt, somnolent bis komatös als Zeichen der septischen Enzephalopathie erscheinen [21].

Sepsis stellt ein Kontinuum dar

Das klinische Krankheitsbild der Sepsis stellt dabei ein Kontinuum dar, so dass der anfangs nur leicht beeinträchtigt wirkende Patient binnen Stundenfrist einen fulminanten septischen Schock erleiden kann. Vor diesem Hintergrund ist ein vorausschauendes Verhalten des Klinikers essentiell und dem dynamischen Charakter des Krankheitsbildes muss besondere Vigilanz geschenkt werden.

Procalcitonin

Ergänzend wird heute zunehmend neben den genannten Laborparametern zur Früherkennung einer Sepsis auch das Procalcitonin als Biomarker zum Ausschluss bzw. zur Sicherung der Diagnose eingesetzt. Bei einer Serumkonzentration des Procalcitonin von $<0,5$ ng/ml ist eine schwere Sepsis bzw. ein septischer Schock als Ursache des verschlechterten Gesundheitszustandes bzw. der Symptomatik unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von $>2,0$ ng/ml jedoch hochwahrscheinlich.

Zukünftig könnte das Procalcitonin eine noch viel stärkere Rolle bei der Antibiotikatherapie spielen [11]. In einer aktuellen Metaanalyse von Kopterides et al. [14] zeigte sich, dass ein Procalcitonin-Monitoring und eine davon abhängige Antibiotikagabe die Dauer der antiinfektiven Therapie um rund 4 Tage verkürzen konnten. Dabei

I. Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. "Severe inflammatory host response" (SIRS; mindestens 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{paO}_2 \leq 10 \text{ kPa} (\leq 75 \text{ mmHg})$ unter Raumluft oder ein $\text{paO}_2/\text{FIO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa} (\leq 250 \text{ mmHg})$ unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5 \text{ ml/kgKG/h}$ für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2 -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- Metabolische Azidose: "base excess" $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ -fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches

Sepsis: Kriterien I und II

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 h ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären

Tab. 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien (modifiziert nach [23])

waren die Reinfektionen, Rückfallraten und die Letalität in der Procalcitonin-gemonitorten Gruppe nicht erhöht.

Blutkultur

Für den Kliniker bedeutet der V.a. eine Sepsis bzw. das Vorliegen eines oder mehrerer der Kriterien Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie,

Sepsis-Kriterien

**Blutkulturen durch
frühe periphere Ve-
nenpunktion**

Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild bzw. eine Neutropenie die dringliche Indikation zur Abnahme von 2-3 Blutkultur-Paaren (aerob und anaerob) vor Beginn einer antiinfektiven Therapie [23]. Hat der Patient bereits eine Antibiose erhalten, so sollten die Blutkulturen unmittelbar vor der nächsten Gabe abgenommen werden. Dabei werden Blutkulturen möglichst nicht über einen bereits liegenden zentralen Venenkatheter abgenommen, sondern durch eine frische periphere Venenpunktion gewonnen. Pro Blutkulturflasche ist beim Erwachsenen ein Volumen von 10 ml zu instillieren. Ein zeitliches Intervall zwischen der Abnahme von Blutkulturen gibt es nicht [23]. Liegt bei liegendem zentralvenösem Katheter (ZVK) der V.a. eine Kathetersepsis vor, so sollten zusätzliche Blutkulturproben auch über diesen bereits liegenden ZVK abgenommen werden. Die Blutkulturen werden dann unter spezifischer Bezeichnung des Abnahmeortes („ZVK“) dem Labor zugeführt.

Risikoeinschätzung für Sepsispatienten

MEDS-Score

Das Letalitätsrisiko für Patienten, die sich in einer ZNA mit Sepsis vorstellen, kann anhand des „Mortality in Emergency Department Sepsis“ (MEDS)-Scores abgeschätzt werden (Tab.2). Nach Auswertung von 2132 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Infektion in der ZNA betrug die Letalitätsrate gemäß des MEDS-Scores

Tab. 2: "Mortality in
Emergency Department
Sepsis Score" (MEDS-
Score; modifiziert nach
[21, 33])

	Punkte
Erkrankung im Terminalstadium (Lebenserwartung <30 Tage)	6
Respiratorische Insuffizienz, definiert als Tachypnoe (>20/min), niedrige Sauerstoffsättigung (SpO2<90%) oder hoher Sauerstoffbedarf	3
Septischer Schock, definiert als anhaltende Hypotonie (syst. <90 mmHg) nach einer initialen Volumentherapie von 20-30 ml/kgKG	3
Thrombozyten <150.000/mm ³	3
Alter über 65 Jahre	3
Infektion des unteren Respirationstrakts	2
Heimbewohner	2
Reduzierter mentaler Status (GCS<15)	2
Maximale Punktzahl 24, Interpretation MEDS-Score (Punkte): Sehr niedriges Risiko 0-4, niedriges Risiko 5-7, moderates Risiko 8-12, hohes Risiko: 13-15, sehr hohes Risiko >15.	

für 0-4 Punkte 0,4%, für 5-7 Punkte 3,3%, für 8-12 Punkte 6,6% und für ≥ 13 Punkte 31,6% [12]. Auch eine weitere Studie bestätigte die sehr gute Eignung des MEDS-Scores zur Risikoeinschätzung eines erwachsenen Patienten mit Sepsis in der ZNA [33].

Frühe innerklinische Therapie

Bei der weiteren innerklinischen Versorgung von Sepsispatienten sind die Herdsanierung, hämodynamische Stabilisierung und Antibiotikatherapie von elementarer Bedeutung.

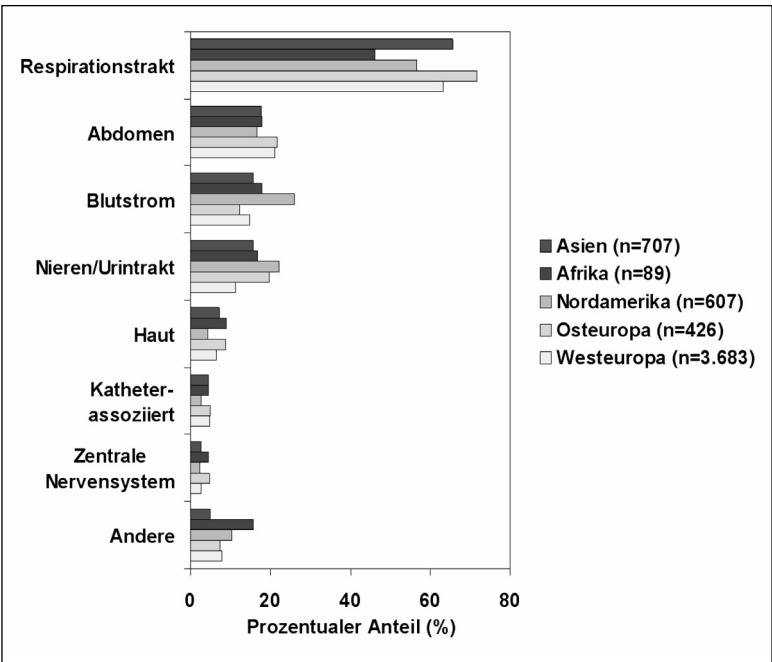
Herdsanierung

Infektionen stellen die Hauptursache für die Morbidität und Letalität von Intensivpatienten dar. Dies zeigt sich eindrucksvoll in der „Extended Prevalence of Infection in Intensive Care“ (EPIC II)-Studie [32], die als prospektive Eintagesstudie am 08.05.2007 mit Follow-up in 75 Ländern durchgeführt wurde. Die Daten von 13.796 Patienten auf 1.265 Intensivstationen wurden erfasst und ausgewertet. Die Letalität auf der Intensivstation betrug hierbei für die Patienten mit Infektion 25% und für die Patienten ohne Infektion 11% ($p < 0,001$). Ebenfalls war die Letalität bis zur Krankenhausentlassung für die Patienten mit Infektion mit 33% mehr als doppelt so hoch wie für die Patienten ohne Infektion (15 %, $p < 0,001$). Rund die Hälfte (51%) der untersuchten Patienten wies in der Studie eine Infektion auf. Insgesamt erhielten 71% Antibiotika. In 64% lag eine Infektion des Respirationstraktes vor [in Westeuropa am häufigsten respiratorische und abdominelle Infekte (63,3% und 21,1%), Bakteriämien (14,8%), Harnwegsinfekte 11,2%)] (Abb.1). Der Frage, woran ein Sepsispatient verstirbt, ging eine retrospektive Untersuchung nach, die alle Patienten einer chirurgischen Intensivstation einschloss, die in einer Sepsis oder im septischen Schock auf die Intensivstation aufgenommen wurden oder eine Sepsis oder einen septischen Schock entwickelten und während eines Intensivaufenthaltes verstarben [30]. Dieser Untersuchung standen die Autopsieergebnisse von 235 Patienten zur Verfügung. Die häufigste Todesursache dieser Patienten war nach Aktenlage in 51,5% ein Multiorganversagen und in 35,3% ein nicht beherrschbares Kreislaufversagen. In 76,6% der autopsierten Patienten zeigte sich ein persistierender septischer Fokus. Die häufigsten septischen Foki waren Pneumonien (41,3%), Tracheobronchitiden (28,4%), Peritonitis

Bei der weiteren innerklinischen Versorgung von Sepsispatienten sind die Herdsanierung, hämodynamische Stabilisierung und Antibiotikatherapie von elementarer Bedeutung.

häufigste Todesursache

Abb. 1: Anteil der Infektionen für einzelne Körperkompartimente bei Patienten mit kulturpositiven Ergebnissen im Rahmen der EPIC-II-Studie [32].



(23,4%), intraabdominelle Abszesse (9,1%) und Pyelonephritiden (6%). Ein fortbestehender, unzureichend sanierter Fokus fand sich bei 88,7% der Patienten, die bereits mit Sepsis/septischem Schock auf die Intensivstation aufgenommen und länger als 7 Tage dort behandelt wurden. Diese Untersuchung verdeutlicht eindrucksvoll, dass eine Fokussuche beim Sepsispatienten insbesondere die Lunge (z.B. Röntgen des Thorax), das Abdomen (z.B. Sonographie oder Computertomographie, Abb. 2) und den Urogenitaltrakt (z.B. Urinsticks/-kultur) mit einschließen muss.

Das Erkennen des septischen Fokus kann aber insbesondere in der Initialphase große Schwierigkeiten bereiten und daher müssen auch seltenere Ursachen bedacht werden (z.B. Sinusitis, Spondylodiszitis, Weichteilinfektion) (Abb. 3).

Fokussuche beim Sepsispatienten: Lunge, Abdomen, Urogenitaltrakt

Seltenere Ursachen bedenken!

Antinfektive Therapie

TARRAGONA-Strategie

Die antiinfektive Therapie bei Sepsis richtet sich nach der TARRAGONA-Strategie (Tab. 3) [20]. Ehemals 2003 für die nosokomiale Pneumonie entworfen, lässt sich diese Therapiestrategie auch auf andere schwere Infektionen übertragen [26]. Ganz entscheidend für das klinische Behandlungsergebnis ist die frühe adäquate und empi-

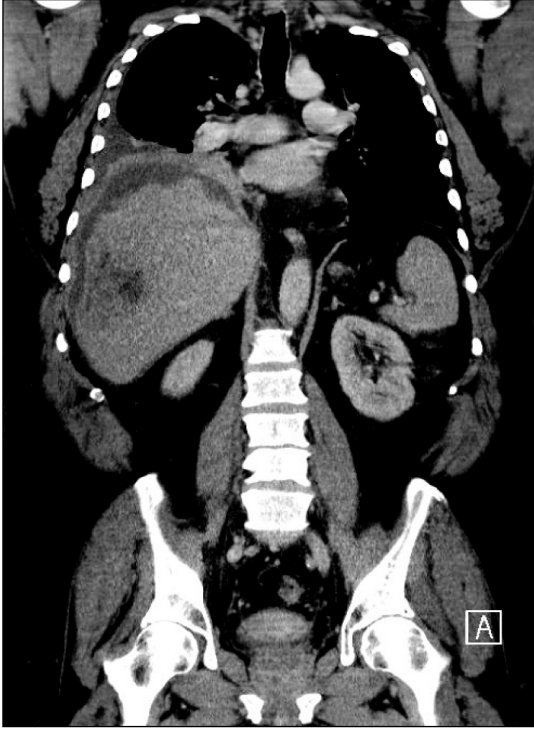


Abb. 2: Computertomographie mit Nachweis eines hepatischen Abszesses (mit freundlicher Genehmigung Dr. B. Loewenhardt, Kliniken für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Klinikum Fulda).



Abb. 3: Erysipel des Unterschenkels mit Eintrittspforte als septischer Fokus.