

# Intensivmedizin: Der Weg zurück zu einigen physiologischen Grundprinzipien zahlt sich aus

Peter C. Rimensberger

Soins intensifs de Pédiatrie, Hôpital des Enfants, Hôpitaux Universitaires de Genève

## Einleitung

Als Kinderintensivmediziner haben wir vor Jahren gelernt, dass einige klassische Sepsissyndrome, insbesondere die Meningokokkensepsis, ein rasches und frühzeitig zielorientiertes Handeln bedingen, um eventuell Leben retten zu können. Diese Erkenntnis wurde 1991 klar unterstützt durch eine nun schon fast legendäre Publikation von Carcillo [1], die belegen konnte, dass Kinder im septischen Schockzustand, welche innerhalb der ersten Stunde mehr als 40 ml/kg KG Volumen erhielten, eine bessere Überlebensrate zeigten.

Es wurde also notwendig, einen Schockzustand schon früh zu erkennen, und wir haben gelernt und auch gelehrt, dass man sich beim Kind nicht auf die «klassischen» Schockzeichen (Tachykardie und tiefer Blutdruck) allein verlassen kann. Neben der Beurteilung der peripheren Durchblutung (Rekapillarisationszeit), der Urinausscheidung und des Allgemeinzustandes des Kindes (Apathie, Somnolenz usw.) half immer wieder die frühzeitige Entnahme einer Blutgasanalyse bei der Suche nach einer sich installierenden metabolischen Azidose. Beim geringsten Verdacht auf das Vorliegen eines septischen Zustandsbildes begann man sofort mit einer Volumengabe mit isotonischer Kochsalzlösung, ohne weitere Laborresultate und Untersuchungsergebnisse abzuwarten. Zur Beurteilung der Effizienz dieser Volumengabe (mit oder ohne den zusätzlichen Einsatz von Katecholaminen und Vasopressoren) bedienten wir uns weiterer Blutgasanalysen und des zentralvenösen Drucks.

Ob wir mit dieser aggressiven supportiven Kombinationstherapie, welche neben einem Breitspektrumantibiotikum, einer meist früh erfolgenden Intubation und einer mechanischen Beatmung sowie dem Einsatz von Katecholaminen insbesondere auf einer frühzeitigen grosszügigen Volumensubstitution basierte, die Mortalität und Morbidität in unserer Population von septischen Patienten wirklich zu senken vermochten, haben wir aber nie wirklich wissenschaftlich korrekt getestet.

## Neuere Studien

Eine grosse Anzahl von klinischen Studien testete in den letzten Jahren verschiedene im Labor entwickelte potentielle therapeutische Konzepte, von denen die meisten spezifisch auf einen einzigen Sepsis-Pathway ausgerichtet waren. So prüfte man

zur Blockierung der proinflammatorischen Aktivität (proinflammatory pathway) Antagonisten gegen spezifische proinflammatorische Mediatoren (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), antiinflammatorische Substanzen wie Prostaglandinsynthesehemmer, hochdosierte Kortikosteroide, Bradykininantagonisten, Elastaseinhibitoren, Antioxidantien und Stickstoffoxidsynthaseinhibitoren, alle mit negativem Resultat. Ebenfalls wurden aktiviertes Protein C, Antithrombin III und Gewebefaktorinhibitor (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) zur Beeinflussung der sepsisassoziierten Gerinnungsstörung (procoagulant pathway) untersucht. Mit Ausnahme der Studie mit aktiviertem Protein C bei erwachsenen Sepsispatienten (PROWESS-Studie [2]) führten diese Arbeiten ebenfalls alle zu negativen Ergebnissen. Die in der Folge lancierte pädiatrische Untersuchung mit aktiviertem Protein C musste wegen einer erhöhten intrakraniellen Blutungstendenz vorzeitig abgebrochen werden. Dieses Jahr nun berichtete auch die pädiatrische Gruppe der ENHANCE-Studie, der Folgestudie von PROWESS, von einem hohen Blutungsrisiko bei pädiatrischen Sepsispatienten [3].

Interessanterweise waren aber Therapiekonzepte, welche auf dem Konzept der Normalisierung (patho)physiologischer Parameter basierten, erfolgreicher. So scheint die schnelle und frühzeitige Korrektur der Gewebehypoxie und die Aufrechterhaltung eines adäquaten tissulären Sauerstoffangebotes in Relation zur Sauerstoffausschöpfung (indirekt gemessen mit dem zentralvenösen Sättigungswert (Zielwert >70%), mittels Volumengabe zur Aufrechterhaltung eines normalen physiologischen zentralvenösen Drucks, mittels des Einsatzes von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutdrucks (Gewebeperfusionssdruck) und mittels Erythrozytentransfusion zur Aufrechterhaltung eines Hämatokrits von >30%) einen wichtigen Einfluss auf die Mortalität zu haben [4].

Ebenfalls scheint sich die Korrektur endokriner Probleme, wie etwa die Therapie einer Nebenniereninsuffizienz (übrigens seit Jahren bekannt bei der Meningokokkensepsis im Rahmen des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms), und Stoffwechsellentgleisungen, wie zum Beispiel die Normalisierung einer häufig vorhandenen Hyperglykämie positiv auf die Outcome-Daten auszuwirken. Das Konzept der strikten Glukosekontrolle mittels Insulintherapie ist jedoch zurzeit, einerseits aufgrund der Erfahrung mit zwei noch nicht publizierten europäischen Multizenter-

studien, welche infolge einer hohen Inzidenz von Hypoglykämien abgebrochen werden mussten, andererseits wegen variabler Outcome-Daten bei verschiedenen Patienten- und Diagnosegruppen nach wie vor kontrovers.

Nach Lancierung der «Surviving Sepsis Campaign» (SSC) im Jahr 2002 in Barcelona, die sich zum Ziel setzte, die sepsisassoziierte Mortalität innerhalb von fünf Jahren weltweit um 25% zu senken, wurden 2004 in einem zweiten Schritt auf der bestehenden Evidenz basierende therapeutische Richtlinien erarbeitet [5], die auf den folgenden drei Prinzipien beruhen:

1. early goal-directed therapy;
2. intensive Insulintherapie;
3. Hydrocortisontherapie (Stressdosis) für Patienten im septischen Schockzustand.

Erwachsene Patienten, die auf diese Dreisäulen-therapie nur ungenügend ansprechen und ein Multiorganversagen entwickeln, sollten gemäss Richtlinien zusätzlich aktiviertes Protein C erhalten. Die Erfindung eines sogenannten «Sepsis-Bundle» soll nun die konsequente und möglichst frühe Implementierung eines solchen Therapie-schemas erlauben und es möglich machen, diese auch mit einheitlichen Kriterien weltweit zu dokumentieren.

## Fazit

Erste Publikationen zeigen nun heute bereits relativ einheitlich, dass die Implementierung und strikte Applikation eines solchen Therapiestandardprotokolls Ergebnisse wie Mortalität und/oder Morbidität positiv zu beeinflussen scheint [6–9]. Weitere observationelle Studien mit ähnlichen Beobachtungen durchlaufen zurzeit den Reviewing-Prozess mehrerer namhafter Journals. Wir dürfen also erwarten, dass mit der Einführung von Therapierichtlinien sowie der strikten Über-

wachung von deren Befolgung der Patienten-Out- come verbessert werden kann. Diese Erkenntnis bedingt ein Überdenken von Ausbildungsschwer- punkten für Notfallteams und von Patientenabläu- fen in manchen Notfall- und Intensivstationen. Dies zeigt aber auch, dass das schon fast veraltete Grundkonzept, möglichst normale physiologische Parameter (goal-directed therapy) aufrechtzuer- halten, einmal mehr seine Fähigkeit bewiesen hat, den Outcome positiv zu beeinflussen.

Haben wir dies nicht auch schon bei der Beat- mungsführung beim akuten Atemnotsyndrom (ARDS) erlebt, bei dem man nach jahrelanger er- folgloser klinischer Forschung mit allen erdenk- lichen Beatmungskonzepten zeigen konnte, dass ein dem Krankheitsbild angepasstes Atemzugvo- lumen (ein Volumen von 6 ml/kg kann als prak- tisch physiologisch angesehen werden bei einer akut kranken Lunge, die ein reduziertes rekrutier- bares Gasvolumen aufweist, während 12 ml/kg schon für eine gesunde Lunge einen zu grossen und somit unphysiologischen Wert darstellt), unmittelbar vom Zeitpunkt der Intubation bis zur Extubation (ventilation-bundle), die Mortalität po- sitiv beeinflusst hat [10]?

Ebenfalls müssen wir nach der jahrelangen Suche nach der optimalen Therapie beim Schädelhirn- trauma heute erkennen, dass die Aufrechter- haltung einer physiologisch normalen Hirndurch- blutung und Oxygenierung (perfusion-targeted goal) mittels einfacher physiologischer Prinzipien neben der weitestmöglichen Vermeidung eines Ansteigens des intrakraniellen Drucks (ICP-tar- geted goal) mit den besten Outcome-Daten ver- bunden ist [11].

Auf dem Konzept der Wiederherstellung einer «normalen» physiologischen Situation basieren dementsprechend auch die aktuellen Richtlinien zur Therapie des Schädelhirntraumas beim Kind («Schädelhirntrauma-Bundle»), wie sie im vergan- genen Jahr im «Schweizerischen Medizin-Forum» publiziert worden sind [12].

## Literatur

- 1 Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991;266(9):1242–5.
- 2 Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, et al. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. *Crit Care Med*. 2004;32:2207–18.
- 3 Goldstein B, Nadel S, Peters M, Barton R, Machado F, Levy H, et al. ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:200–11.
- 4 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–77.
- 5 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858–73.
- 6 Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:943–9.
- 7 Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Nuras J, et al. Implementation and outcomes of Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*. 2006;34:1025–32.
- 8 Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest*. 2006;129(2):225–32.
- 9 Verbruggen SCAT, Buysse CMP, de Hoog M, Hazelzet JA, Joosten KFM. Are we getting better? Dramatic changes in mortality in children with sepsis and purpura in Rotterdam. Presented as abstract at the European Academy of Paediatrics Meeting, Barcelona, october 7th–10th, 2006.
- 10 The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–8.
- 11 Grände P-O. The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma – physiological principles and clinical application. *Intens Care Med*. 2006;32:1475–84.
- 12 Baenziger O, Bär W, Berger TM, Berner M, Cotting J, Frey B, et al. Empfehlungen zur Behandlung des akuten schweren Schädelhirntraumas bei Kindern und Jugendlichen. *Schweiz Med Forum*. 2006;6(17):393–7.

## Korrespondenz:

Dr. med. Peter C. Rimensberger  
Soins intensifs de Pédiatrie  
Hôpital des Enfants  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
Rue Willy-Donzé 6  
CH-1211 Genève  
[peter.rimensberger@hcuge.ch](mailto:peter.rimensberger@hcuge.ch)