

A.D. Niederbichler¹ · K. Ipaktchi³ · A. Jokuszies¹ · T. Hirsch² · M.A. Altintas¹ ·
 A.E. Handschin¹ · K.H. Busch¹ · M. Gellert¹ · H.-U. Steinau² · P.M. Vogt¹ ·
 L. Steinsträsser²

¹ Brandverletzzentrum, Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

² Brandverletzzentrum, Klinik für Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Handchirurgie, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik Bochum

³ Department of Orthopaedics, Denver Health Medical Center, University of Colorado, Denver, Colorado, USA

Chirurgische Intensivmedizin

Aktuelle Therapiekonzepte septischer Erkrankungen

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind unverändert Haupttodesursachen kritisch erkrankter Patienten. Die Mortalität liegt bei über 25%, die Inzidenz ist weiterhin steigend [1, 2]. Für Chirurgen wie auch chirurgische Intensivmediziner sind aktuelle Kenntnisse der Diagnostik und Behandlung septischer Erkrankungen essenziell. Der Kenntnisstand bei der Behandlung septischer Patienten hat sich in den letzten Jahren auf der Grundlage evidenzgestützter Daten drastisch erweitert. So wurden herkömmliche Behandlungskonzepte wesentlich modifiziert oder gar verworfen. Eine im Zusammenschluss dreier internationaler Fachgesellschaften (Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin [ESICM], International Sepsis Forum, Society for Critical Care Medicine [SCCM]) entstandene Kampagne (Surviving Sepsis Campaign, SSC) hatte 2001 erstmalige konsensuelle Behandlungsrichtlinien herausgegeben. Diese wurden 2004 und 2008 auf der Grundlage neuerer Daten überarbeitet [3, 4].

Dieser Beitrag erörtert die Behandlung des septischen Patienten innerhalb eines integrativen Ansatzes, der sowohl interdisziplinäre ärztliche Aspekte als auch die

Zusammenarbeit zwischen ärztlichem Dienst und Pflegedienst berücksichtigt.

Grundlagen

Pathophysiologie der Sepsis

Beim septischen Krankheitsbild sind Inflammation und Infektion eng miteinander verbunden. Ausgehend von einer lokalen Infektquelle kann eine systemische Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) ausgelöst werden, die sich durch inflammatorische Störung von Organsystemen auszeichnet (■ Tab. 1). Alternativ kann eine zunächst pathogenfreie periphere Entzündung (wie etwa bei der Verbrennungsverletzung) zur systemischen Inflammation führen und sekundär ein septisches Krankheitsbild induzieren (etwa durch Translokation von Darmbakterien durch die ischämische Darmwand oder Infektion der Verbrennungswunde). Aufgrund des fließenden Übergangs von SIRS zu Sepsis und der Eskalation zum septischen Schock wurde traditionell die bewiesene oder vermutete Infektion des Patienten als Grundvoraussetzung gefordert und bei Vorliegen von zwei oder mehr Kriterien des SIRS die Diagnose „Sepsis“ gestellt (■ Tab. 1). Bone erkannte schon früh die Notwendigkeit der einheitlichen

Terminologie; auf dem Boden seiner unermüdlichen Bemühungen um Klarheit der Definitionen fußen nicht zuletzt die aktuellen Definitionen der internationalen Sepsisgesellschaften [5, 6, 7].

Definitionen

Die aktuelle Definition der Sepsis gemäß den 2008-SSC-Richtlinien definiert die Sepsis als eine *Infektion mit Zeichen der systemischen Manifestation der Infektion*. Die schwere Sepsis ist gekennzeichnet durch Sepsis mit Vorliegen sepsisinduzierter Organdysfunktionen oder mit Zeichen der Gewebeminderperfusion. Die sepsisinduzierte Gewebeminderperfusion liegt bei einem systolischen Blutdruck (SBD) <90 mmHg *oder* mittleren arteriellen Druck (MAD) <70 mmHg *oder* einem SBD-Abfall von >40 mmHg *oder* einem SBD <als 2 Standardabweichungen unter der Altersnorm vor, bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen der Hypotension. Besteht trotz adäquater Maßnahmen zur Kreislaufstabilisation die Hypotension weiter, so spricht man vom septischen Schock.

Die Autoren A.D. Niederbichler und K. Ipaktchi haben gleichwertig zu dieser Arbeit beigetragen.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Diagnosekriterien des SIRS, der schweren Sepsis und des septischen Schocks

I. Nachweis einer Infektion	Mikrobiologischer Nachweis, Gewebsinvasion durch Bakterien oder klinischer Anhalt (inflammatorische Reaktion)
II. SIRS (mindestens 2 Kriterien müssen zur Diagnosestellung erfüllt sein)	1. Körpertemperatur >38°C oder <36°C 2. Herzfrequenz >90 Schläge/min 3. Atemfrequenz >20/min oder P _a CO ₂ <32 mmHg 4. Leukozytenzahl >12.000/μl oder <4000/μl oder >10% unreife Formen
III. + Diagnose akute Organdysfunktion (= schwere Sepsis) + arterielle Hypotension (= septischer Schock)	Enzephalopathie (Vigilanzminderung, Delirium, Desorientierung, Unruhe) Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten >30%/24 h oder Thrombozytenzahl <100.000/mm ³ (bei Ausschluss anderer Ursachen, keine akute Blutung) Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck <90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck <70 mmHg), Dauer mindestens 1 h bei suffizienter Volumenzufuhr, Ausschluss anderer Schockursache) – septischer Schock Hypoxie: P _a O ₂ <75 mmHg oder P _a O ₂ /F _i O ₂ <250 mmHg Akutes Nierenversagen: Diurese <0,5 ml/kg Körpergewicht/h, Dauer: mindestens 2 h, Anstieg Serumkreatinin >2facher lokaler oberer Referenzwert Metabolische Azidose: BE < -5 mmol oder Laktat > anderthalbfachem lokalem Referenzwert

SIRS „systemic inflammatory response syndrome“, BE „base excess“.

Tab. 2 GRADE – System zur evidenz- und konsensusbasierten Empfehlung

Qualität der Evidenz	A. Hoch Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Studien die Bewertung des Effekts ändern B. Moderat Es ist wahrscheinlich, dass weitere Studien einen wichtigen Einfluss auf das Vertrauen der Bewertung des Effektes haben, diese könnten die Bewertung ändern C. Niedrig Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Studien einen wichtigen Einfluss auf das Vertrauen der Bewertung des Effektes haben, das führt wahrscheinlich zu einer Änderung der Bewertung des Effektes D. Sehr niedrig Jede Bewertung des Effektes ist sehr unsicher
Klassifizierung der Empfehlung	Grad 1: „Stark“ Grad 2: „Schwach“

GRADE „grading of recommendations assessment, development and evaluation“.

Evidenzgrade und Therapieempfehlungen

Um sicherzustellen, dass die Therapieempfehlungen der SSC-Arbeitsgruppe nicht dem kleinsten gemeinsamen Nenner, sondern der besten klinischen Datengrundlage entsprechen, wurde eine Kommission zur Bestimmung von Evidenzgraden („grading of recommendations assessment, development and evaluation“ [GRADE], <http://www.gradeworkinggroup.org>) gebildet [8]. Entsprechend der erarbeiteten Klassifikation wird die Studienevidenz als „hoch“ (Grad A), „moderat“ (Grad B), „niedrig“ (Grad C) oder „sehr niedrig“ (Grad D) eingestuft. Die hieraus abgelei-

teten Therapieempfehlungen werden als „stark“ (Grad 1) oder „schwach“ (Grad 2) gekennzeichnet (Tab. 2). Somit kennzeichnet 1A die stärkste Therapieempfehlung auf der Grundlage der besten Datengrundlage (z. B. „nierenprotektive“ Dopamin-gabe wird nicht empfohlen). Wie im Folgenden aber ersichtlich, bewegen sich viele Empfehlungen auf niedrigem bzw. sehr niedrigem Evidenzgrad. Dennoch gibt es starke Empfehlungen auf sehr niedrigem Evidenzgrad (1D), wenn die Konsensmeinung der Experten mehrheitlich einen Vorteil in der Implementierung der Empfehlung für Patientenoutcome und Ressourcenmanagement sah.

Therapie

Jegliche Verzögerungen in Diagnostik und Therapie des septisch erkrankten Patienten erhöhen die Mortalität und die Behandlungskosten [9, 10]. Entsprechend gilt es, umgehend therapeutisch zu intervenieren. Dies beinhaltet:

1. Kreislaufstabilisation,
2. Einleitung diagnostischer Maßnahmen (mikrobiologische Abstriche, Bildgebung),
3. Einleitung der Antibiotikatherapie (nach Abstrichentnahme) und
4. Identifikation und Kontrolle der Infektquelle.

All dies sollte innerhalb der ersten 6 h angegangen bzw. erzielt werden. Klinische Symptome und diagnostische Maßnahmen sind im Überblick in Tab. 3 zusammengefasst.

Frühe Optimierung der Hämodynamik

Bei Vorliegen eines vermuteten sepsis-induzierten Kreislaufversagens, das als trotz Volumenbolus persistierende Hypotension (s. oben) definiert wird **oder** eines Blutlaktatwertes von ≥ 4 mmol/l, muss eine protokollbasierte Volumensubstitution eingeleitet werden (Tab. 1). Diese beruht auf der frühen, zielorientierten Volumentherapie („early goal-directed therapy“, EGDT), die zu einer signifikanten Verbesserung der 28-Tage-Überlebensrate von Schockpatienten geführt hat [11]. Grundlage ist die Normalisierung des zellulären Sauerstoffhaushaltes durch Optimierung von Makro- und Mikrozirkulation innerhalb der ersten 6 h nach Diagnosestellung „Sepsis“. Im Vergleich zum traditionellen Management konnte somit eine Mortalitätsreduktion von 16% erreicht werden [11].

Die Sicherstellung einer ausreichenden Gewebesauerstoffversorgung durch Optimierung des intravasalen Volumens (Vorlast) gemessen am Zentralvenendruck (ZVD) und Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes (MAD, Nachlast) ist wesentlich. Zielparameter sind das Erreichen eines ZVD von 8–12 mmHg (Empfehlung 1C), MAD ≥ 65 mmHg (1C), Urinproduktion von $\geq 0,5$ ml/kg KG/h und Er-

reichen einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung von $\geq 70\%$ (S_{cvO_2}).

Die Volumentherapie wird mit repetitiven Gaben von 1000 ml Flüssigkeitseinheiten initiiert (1D), dies können kristalloide oder kolloidale Lösungen sein (1B). Zur Aufrechterhaltung der EGDT-Zielparameter kann nach dem 6-stündigen Zeitfenster oder dem Erreichen der Zielwerte auf eine kontinuierliche Infusion statt Bolusgabe umgestellt werden. Der Beginn der Volumensubstitution sollte umgehend – also ggf. noch vor dem Patiententransfer auf die Intensivstation – eingeleitet werden.

Hämodynamisches Monitoring

Auf der Intensivstation müssen kontinuierlich die Zielparameter der Volumensubstitution überwacht werden. Dies bedingt neben der Messung der Urinproduktion die Anlage mehrerer Katheter: arterieller Zugang, zentralvenöser Zugang mit Volumenschenkel sowie mindestens ein periphervenöser Volumenzugang. Zu beachten ist, dass es bei septischen Patienten unter laufender Katecholamintherapie zu einer falsch-niedrigen Messung des MAD über arterielle Zugänge der A. radialis kommen kann, eine femoralarterielle Messung ist daher vorteilhafter [12]. Das Monitoring kardialer Funktionsparameter wie „cardiac output“ (CO), Herzzeitvolumen (HZV) sowie peripherer Widerstand (SVR) und peripherer Widerstandsindex (SVRI) ist unter laufender Katecholamintherapie notwendig. Nur so kann die medikamentöse Kreislaufsupportive Therapie effektiv gesteuert werden. Die traditionell etablierte Applikation eines pulmonalarteriellen Katheters (Swan-Gantz-Katheter) kann in der Therapiekontrolle nützlich sein, aufgrund der verbundenen Morbidität und neuerer, weniger invasiver Verfahren (Thermodilution oder Messung der Beziehung zwischen Puls-Druck-Kurve und Schlagvolumen) wird der Swan-Gantz-Katheter nicht mehr von den Autoren bei der Messung kardialer Funktionsparameter favorisiert. Auf systemischer Ebene wird die Wiederherstellung der Homöostase zwischen Sauerstoffversorgung und -nachfrage mittels Bestimmung der zentralvenösen Sättigung ($S_{cvO_2} > 70\%$, 1C) kontrol-

Chirurg 2009 · 80:934–946 DOI 10.1007/s00104-009-1768-y
© Springer Medizin Verlag 2009

A.D. Niederbichler · K. Ipaktchi · A. Jokuszies · T. Hirsch · M.A. Altintas · A.E. Handschin · K.H. Busch · M. Gellert · H.-U. Steinau · P.M. Vogt · L. Steinsträsser

Chirurgische Intensivmedizin. Aktuelle Therapiekonzepte septischer Erkrankungen

Zusammenfassung

Das septische Krankheitsbild zeichnet sich durch eine enorme Dynamik aus. Dies macht sofortiges Einschreiten notwendig, um das Fortbestehen der pathologischen Systemdysregulation zu unterbinden und ein Fortschreiten der Erkrankung hin zum septischen Schock und Multiorganversagen zu verhindern. Neben umgehenden Bemühungen die Sauerstoffgewebeversorgung durch kreislaufunterstützende Maßnahmen zu normalisieren, gilt es, den Infektherd zu identifizieren und zu eliminieren. Sofern möglich, muss eine chirurgische Herdsanierung durchgeführt werden (Inzision und Drainage). Es ist gegebenenfalls sinnvoll, mittels Spülkathetern den Infektionsherd regelmäßig mit an-

tiseptischen Lösungen zu spülen. Bei ausgedehnten Befunden zählt die Durchführung sog. „Second-look-Operationen“ zum chirurgischen Standardvorgehen. Die Behandlung des septischen Patienten bedarf eines integrativen Ansatzes, sowohl interdisziplinär die ärztlichen Fachgebiete betreffend als auch im Hinblick auf die Zusammenarbeit zwischen ärztlichem Dienst und Pflegedienst. Entsprechend berücksichtigt dieser Beitrag gleichermaßen ärztliche wie pflegerische Aspekte.

Schlüsselwörter

Chirurgische Intensivmedizin · Sepsis · Septische Erkrankungen · Multiorganversagen · Unterstützende Therapie

Surgical intensive care medicine. Current therapy concepts for septic diseases

Abstract

The clinical appearance of septic disorders is characterized by an enormous dynamic. The sepsis-induced dysbalance of the immune system necessitates immediate and aggressive therapeutic interventions to prevent further damage progression of the disease to septic shock and multiple organ failure. This includes supportive therapy to normalize and maintain organ and tissue perfusion as well as the identification of the infection focus. In cases where an infectious focus is identified, surgical source control frequently is a key element of the treatment strategy besides phar-

macologic and supportive measures. The integrative approach of the management of septic patients requires rapid communication between the involved medical disciplines and the nursing personnel. Therefore, this article outlines current therapeutic concepts of septic diseases as well as central nursing aspects.

Keywords

Surgical intensive care medicine · Sepsis · Septic diseases · Multiple organ failure · Supportive therapy

Tab. 3 Klinische Hinweise auf Organdysfunktionen und Parameter apparativer Diagnostik

Organsystem	Symptome/Klinik	Messparameter
Kardiovaskulär	– Hypotension – Arrhythmien – Tachykardie	Blutdruck, ZVD, CO, HZV, HI, TPR(!) pathologisch alteriert
Respiratorisch	– Beatmung – Tachy-, Orthopnoe – Zyanose, zentral/peripher	S _a O ₂ <90% P _a O ₂ <70 mmHg Azidose/Alkalose
Renal	– Anurie, Oligurie – Hämofiltration – Dialysepflicht	Kreatinin erhöht
Hepatobiliär	– Ikterus – Psychische Alterationen	AST, ALT, GGT erhöht LDH erhöht PTT verlängert INR verlängert Hypoalbuminämie Harnstoff erhöht Ammoniak erhöht
Gastrointestinal	– Blutung – Ischämie – Pankreatitis – Cholezystitis – Unverträglichkeit enteraler Nahrung	– Auffälliger Sonographiebefund – Magen-/Duodenalsonde: Reflux – Inflammatorische Laborkonstellation
Hämatologisch	– Thrombosen, Embolien – Blutung	D-Dimere erhöht Protein C erniedrigt Thrombozytose, -penie PTT Veränderungen
Neurologisch	– Psychische Veränderungen – Zephalgie – Bewusstlosigkeit	GCS erniedrigt Harnstoff erhöht Ammoniak erhöht
Endokrin	– Gewichtsverlust	Hypoalbuminämie Plasmakortisol erniedrigt Hyperglykämie

ALT Alanin-Amino-Transferase, AST Aspartat-Amino-Transferase, CO „cardiac output“, GGT γ -Glutamyl-Transferase, GCS „growing cell structures“, HI Herzindex, HZV Herzzeitvolumen, INR International Normalized Ratio, LDH Laktat-Dehydrogenase, PTT partielle Thromboplastinzeit, TPR totaler pulmonaler Gefäßwiderstand, ZVD Zentralvenendruck.

liert und durch weitere Therapiemaßnahmen (s. unten) gesteuert.

Diagnostik

Parallel zur zielorientierten Volumensubstitution muss nach der Sepsisquelle gefahndet werden. Dies beinhaltet die Abnahme von Abstrichserien vor der ersten Antibiotikagabe. Hier sollten mindestens 2 Blutkulturen entnommen und mikrobiologisch aufgearbeitet werden: Eine durch periphere Punktion, eine weitere durch den liegenden Zugang. Im Detail sollte bei letzterer jeweils eine Blutabnahme aus jedem Katheterlumen erfolgen, d. h. also 3 aus einem Tripellumenkatheter (1C). Ferner sollten standardisierte Pankulturen abgenommen werden, die

das gesamte Spektrum möglicher Infektionsquellen abdecken (Blut, Urin, bronchoskopisch gewonnenes Trachealsekret, Wundabstriche).

Bildgebende Maßnahmen müssen eingeleitet werden, hierzu gehören die Röntgenaufnahme des Thorax und – sofern der Patient transportfähig und eine klinische Indikation besteht – Schichtbildverfahren. Wenn notwendig, können dann in gleicher Sitzung pathologische Prozesse interventionell punktiert und drainiert werden (1C). In diesem Zusammenhang sollte grundsätzlich die Möglichkeit der chirurgischen Herdsanierung (Inzision, Drainage, Spülung) je nach Befund und Diagnose in Erwägung gezogen werden.

Antibiotische Therapie

Die schnelle und möglichst breite antibiotische Behandlung des Patienten senkt die Morbidität und Mortalität bei septischen Erkrankungen [13, 14]. Die Erstgabe innerhalb einer Stunde ist zu fordern, jede Stunde Verzögerung erhöht die Mortalität [15]. Die empirisch begonnene Therapie muss ein oder mehrere Antibiotika enthalten, die gegen alle zu erwartenden Mikroorganismen wirkt (Bakterien und Pilze). Neben krankenhausspezifischen Problemkeimen muss auch die Penetrationsfähigkeit des gewählten Antibiotikums in die vermutete Infektquelle berücksichtigt werden (1B). Entscheidend ist das Erreichen ausreichender Serumkonzentrationen. Dies kann gerade bei septischen Patienten aufgrund erheblicher Veränderungen der Verteilungsräume und Vorliegen einer pathologischen hepatorenenalen Clearance erschwert sein. Aufgrund dieser überlebenswichtigen Umstände hat sich im angloamerikanischen Raum die Etablierung eines Intensivpharmakologen bewährt, der Teil des Intensivteams ist und rund um die Uhr bei der Optimierung der medikamentösen Therapie mitarbeitet.

Die antibiotische Therapie muss täglich überprüft werden, mikrobiologische Ergebnisse und Resistenzlagen müssen sofort vom diensthabenden Arzt therapeutisch berücksichtigt werden.

Die empirische Kombinationstherapie sollte maximal für die ersten 3 bis 5 Tage aufrechterhalten werden und nach Erhalt mikrobiologischer Ergebnisse bzw. gemäß dem klinischen Verlauf geändert werden (2D). Typischerweise sollte die antibiotische Behandlung 7 bis 10 Tage dauern und nur wenn unbedingt notwendig zeitlich ausgedehnt werden (1D).

Infektkontrolle (Herdsanierung)

Innerhalb der ersten 6 h muss neben der hämodynamischen Stabilisierung und Einleitung der antimikrobiellen Therapie nach Möglichkeit eine Herdsanierung angegangen werden (1C). Dies kann neben der Drainage von Abszessen das Entfernen nekrotischen Gewebes oder infizierter invasiver Zugänge bedeuten (1C). Stets sollte diejenige Maßnahme gewählt

werden, die die geringste zusätzliche Belastung für den Patienten bedeutet (z. B. perkutane Drainage statt chirurgische Inzision und Drainage, 1D).

Die chirurgische Herdsanierung ist das zentrale Element der Sepsistherapie bei chirurgischen Grunderkrankungen, da ohne eine adäquate Behandlung des septischen Fokus das Risiko wiederholter Bakteriämien und Unterhalt der septischen Erkrankung besteht. Chirurgische Maßnahmen zur Herdkontrolle und Herdsanierung (Inzision, Débridement, Drainage, Spülung, Einlage antiseptischer Medikamententräger bzw. antiseptischer Wundauflagen) sind daher bei Operationsfähigkeit des Patienten umgehend ohne Verzögerungen durchzuführen. Im Rahmen der modernen chirurgischen Therapie septischer Erkrankungen muss beim Ersteinriff durch den Operateur über die Notwendigkeit weiterer Revisionseingriffe (sog. „Second-look-Operationen“) entschieden werden. Dies gilt z. B. bei der geplanten Relaparotomie bei septischen abdominellen Erkrankungen oder zu Second-look-Eingriffen z. B. bei septischen Gelenkerkrankungen.

Vasopressoren

Obwohl bei jedem hypotensiven Patienten zunächst die Volumensubstitution erfolgen muss, kann es bei der schweren Hypovolämie, wie sie beim septischen Schock auftritt, notwendig sein, zusätzlich zur laufenden Volumensubstitution eine Vasopressortherapie zu initiieren. Grundlage ist die Tatsache, dass bei schwerem hypotensivem Schock die Autoregulation des peripheren Gefäßbettes zusammengebrochen ist und die Gewebepfusion linear vom Druckgradienten abhängt [4]. Somit muss hier bereits vor Erreichen der Volumensubstitutionsziele (gemäß EGDT) mit einer vasopressiven Therapie begonnen werden. Zielparameter ist, stets den MAD ≥ 65 mmHg zu halten (1C). Höhere Druckwerte verbessern die Mortalitätsrate nicht [16].

Obwohl es keine klinischen Studien gibt, die einen signifikanten Vorteil eines Vasopressors gegenüber einem anderen bezüglich der Überlebensrate nachweisen, liegen ausreichend klinische Erfahrungen vor, die als Substanzen erster Wahl Nor-

adrenalin und Dopamin nahelegen (1C). Noradrenalin ist potenter als Dopamin, letzteres ist aufgrund der stärkeren inotropen Eigenschaft bei Patienten mit reduzierter ventrikulärer Pumpfunktion empfehlenswerter und vermag das „cardiac output“ zu verbessern [17]. Der α -Agonist Noradrenalin wird in Dosierungen von 2–20 $\mu\text{g}/\text{min}$ infundiert, Dopamin von 5–20 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$. Diese Dosierungen sind lediglich generelle Richtwerte, individuell können deutlich unterschiedliche Dosierungen erforderlich sein.

Adrenalin (Epinephrin), Vasopressin, oder Phenylephrin werden nicht primär empfohlen (2C). Nachteilig beim α - und β -agonistischen Adrenalin kann die positive Chronotropie mit resultierender Tachykardie sein. Ferner kann eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet zu ischämieinduziertem Laktatanstieg führen. Empfohlen wird Adrenalin primär wegen seiner Potenz bei schwerem septischem Schock, der auf Noradrenalin und Dopamingaben refraktär sein kann (2B). Adrenalin wird in einer Dosierung zwischen 1–10 $\mu\text{g}/\text{min}$ infundiert.

Ebenso wie beim Adrenalin kann es bei Gaben von hochdosiertem Vasopressin zu schweren Darmischämien bis hin zu Nekrosen kommen. Daher wird Vasopressin nur in fixierter Dosierung von 0,03 U/min („low dose“) appliziert und nicht entsprechend des Blutdruckes titriert. Physiologische Grundlage der Vasopressingabe ist ein „relativer Vasopressinmangel“: Initial finden sich beim septischen Patienten erhöhte Vasopressinkonzentrationen. Diese sinken nach 24–48 h trotz fortbestehender Hypotension auf Werte im Normbereich ab (95). Entsprechend wurde die Notwendigkeit der Vasopressinsubstitution abgeleitet, klinisch wurde bei refraktären Situationen ein Vorteil der Behandlung mit Vasopressin beschrieben [18, 19, 20]. In der kürzlich veröffentlichten VASST-Studie (Vasopressin and Septic Shock Trial) wurde die Monotherapie mit Noradrenalin vs. Therapiekombination von Noradrenalin plus Vasopressin verglichen, es wurden keine Vorteile bezüglich der Kombinationstherapie gesehen (abgesehen von einer besseren Blutdruckkontrolle bei einer Untergruppe von Patienten, die Vasopressin und Noradrenalin in einer Dosierung von we-

niger als 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ erhielten) [21]. Das in angloamerikanischen Ländern noch zum Teil benutzte Phenylephrin zeigt von allen Vasopressoren den geringsten positiv chronotropen Effekt, als reiner peripherer Vasopressor kann es jedoch zur Verminderung des Schlagvolumens kommen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass gemäß der aktuellen Studienlage kein einzelner Vasopressor den anderen in der Therapie des septischen Kreislaufversagens überlegen ist [22]. Der Einsatz von vasopressiv wirkenden Substanzen ist immer kritisch abzuwägen, da kardiale Ischämien, zentrale und periphere Hypoperfusionszustände und tachykarde Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden können [22].

Kontraktilitätssteigernde Pharmakotherapie (Inotropika)

Wenn trotz adäquatem Fluid-Management und mittlerer arterieller Druckwerte oberhalb des Grenzbereichs ein vermindertes CO und erhöhte kardiale Füllungsdrücke fortbestehen, so ist Dobutamin das Inotropikum der 1. Wahl zur Therapie der kardialen Dysfunktion (1C).

Die Behandlung bis zur Etablierung eines supranormalen Herzindex wird nicht empfohlen (1B) [23]. Dobutamin kann auch zu einer Tachykardie führen, die den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht. Dobutamin sollte in einer Dosierung von 2,5–15 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ appliziert werden, eine weitere Dosissteigerung kann in Einzelfällen zwar erforderlich sein, die Nebenwirkungen (Tachykardie, Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs) überwiegen dann aber meist den therapeutischen Benefit für den Patienten. Bei Verwendung von Dobutamin kann auch eine Senkung des peripheren Widerstandes beobachtet werden und eine relative Hypovolämie klinisch evident werden. Dies sollte durch entsprechende Volumengabe antizipiert und korrigiert werden.

Ein inotropes Ausweichpräparat ist Milrinon, ein Phosphodiesterasehemmer, dessen Halbwertszeit gegenüber Dobutamin mit 2,5 h deutlich länger ist. Es zeigt eine stärkere peripher vasodilatierende Wirkung als Dobutamin und wird wegen seiner positiv inotropen und gefäß-

erweiternden Wirkung auch als „Inodilatator“ beschrieben.

Blutprodukte

Die Gabe von Blutprodukten beinhaltet ein relatives Infektionsrisiko. Neben dieser allgemein bekannten Komplikation wurde durch Studien belegt, dass restriktive Transfusionsregime (Transfusion bei Hämoglobin (Hb) unter 7,0 g/dl mit Ziel-Hb 7,0–9,0 g/dl) gegenüber herkömmlichen Kriterien (Zielhämoglobin 10–12 g/dl) zu keiner Erhöhung der Mortalität führten [24]. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Erhöhung von Sauerstoffträgern nicht zu einer Verbesserung des peripheren Sauerstoffverbrauchs führt [25]. Das Alter der Blutkonserven mit degradiertem Hämoglobin wird als Ursache diskutiert, das zu verminderter physiologischer Wertigkeit führt und sogar proinflammatorische Effekte haben kann [26, 27]. Hier kann die Bluttransfusion als „second hit“ angesehen werden mit theoretischer Verstärkung des SIRS. Entsprechend sind die neuesten Empfehlungen einen adäquat volumensubstituierten Patienten, bei Ausschluss anderer Risikofaktoren wie myokardiale Ischämie, andauernde Blutung, Laktatazidose etc., nur bei einem Hb-Wert kleiner 7 g/dl zu transfundieren (1B). Erythropoetin sollte generell nicht beim anämischen, septischen Patienten appliziert werden (1B). Obgleich eine Verringerung der Transfusionsmengen festgestellt wurde, hatte die Erythropoetingabe keinerlei Auswirkungen auf das klinische Outcome schwerstkranker Patienten [28]. Dessen Einsatz kann unter Umständen bei renal induzierter Anämie indiziert sein, was in der Akutphase selten der Fall ist. Die neueren Transfusionsempfehlungen weichen gegenüber den bisherigen (EGDT-)Regimen ab, bei den Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung (S_{cvO_2}) von <70% und einer venösen Sättigung (S_{vO_2}) <65% bei gleichzeitig adäquatem ZVD (8–12 mmHg) bis zu einem Hämatokrit von 30% auftransfundiert wurden. Desgleichen wird die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erst bei Patienten ohne Blutungsrisiko ab einer Plättchenzahl <5000/mm³ empfohlen, wenn die Gefahr einer Blutung besteht oder der Patient einen operativen

Eingriff benötigt (Ziel: Thrombozytenzahl >50.000/mm³, 2D).

Die Gabe von Fresh-frozen-Plasma (FFP) zur Korrektur der PT/PTT ist ebenfalls nur sinnvoll, wenn Patienten einem Blutungsrisiko ausgesetzt sind oder ein chirurgischer Eingriff bevorsteht (2D). Die Gabe von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (PPSB) sollte bei disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) als auch bei septischen Zuständen unterbleiben. Der Zustand der unkontrollierten Verbrauchskoagulopathie muss erst beendet sein, ansonsten werden lediglich Faktoren zum Unterhalt der DIC zugeführt. Weil keine Studien existieren, die zeigen, dass die Korrektur pathologischer Koagulationsparameter bei nicht blutenden, schwer septischen Patienten oder Patienten im septischen Schock einen Vorteil hat, wird auch empfohlen, in dieser Situation kein Antithrombin III (AT III) zu substituieren, zumal gezeigt wurde, dass bei gleichzeitiger Gabe von Heparin ein erhöhtes Blutungsrisiko resultieren kann [29] (1B).

Kortisonsubstitution

Die Frage der Kortisonsubstitution ist Gegenstand erheblicher wissenschaftlicher Diskussionen, und Empfehlungen wurden in den vergangenen Jahren mehrfach modifiziert. Sah man früher eine essenzielle Rolle für Kortison bei der Sepsistherapie aufgrund seiner Bedeutung bei der physiologischen Stressantwort und seiner antiinflammatorischen Eigenschaften, so ist bereits seit langem die ehemalige hochdosierte Kortisontherapie (>300 mg Hydrokortison/Tag) aufgrund nachgewiesener erhöhter Mortalität obsolet (1A) [30, 31, 32]. Die Indikation der modernen „Low-dose-Hydrokortisondosierung“ (200–300 mg/Tag für 7 Tage, appliziert in 3 bis 4 Einzeldosen oder kontinuierlich) besteht, wenn ein Patient trotz adäquater Volumensubstitution zusätzlich Vasopressoren benötigt. Durch einige Studien konnte ein benefizieller Effekt von Hydrokortison auf die Schockumkehr gezeigt werden.

Die bisherige Praxis, Patienten mit einer angenommenen „relativen adrenalen Insuffizienz“ durch einen adrenokortikotropen Hormon (ACTH)-Stimulationstest

zu identifizieren (ausbleibender Serumkortisolanstieg >9 µg/dl 30–60 min nach Applikation von 250 µg ACTH) und der Substitutionstherapie zuzuführen, ist verlassen worden (2B). Stattdessen wird nun empfohlen, direkt mit der Hydrokortisontherapie zu beginnen, sofern o.g. klinische Situation vorliegt. Grundlage dieser Änderung ist zum einen die Tatsache, dass herkömmlich verwendete Kortisoltests das Gesamtkortisol messen und nicht den aktiven, proteinfreien Kortisolanteil. Somit waren die früheren Testergebnisse inhärent unspezifisch. Wesentlich wichtiger jedoch sind Studienergebnisse des Jahres 2002, durch die Annane et al. nachwiesen, dass septische Patienten von der Hydrokortisongabe unabhängig vom ACTH-Testergebnis profitierten [33].

Wurde früher Dexamethason bis zur Durchführung eines ACTH-Stimulationstests empfohlen, so ist dies nicht nur aufgrund der fehlenden Notwendigkeit für den Test verlassen worden, interessanterweise konnte auch eine anhaltend depressive Wirkung von Dexamethason auf die hypothalamische Achse nachgewiesen werden [34]. Wenn Hydrokortison verfügbar ist, sollte Dexamethason nicht verwendet werden (2C). Da Hydrokortison eine intrinsische mineralokortikoide Aktivität besitzt, wird die tägliche Gabe von 50 mg Fludrocortison als optional angesehen (2C). Insgesamt wurde die Empfehlung der Low-dose-Hydrokortisontherapie aber zu Grad 2C heruntergestuft. Es bestehen weiterhin Bedenken bezüglich des Infektionsrisikos von septischen Patienten unter Kortisontherapie, die Studienlage ist nicht eindeutig: Die europäische Multicenterstudie CORTICUS, die bisher nur in Abstraktform vorliegt, konnte keinen Überlebensvorteil durch die Steroidtherapie nachweisen [35].

Aktiviertes Protein C

Die inflammatorische Antwort des septischen Patienten ist eng mit der systemischen, prokoagulatorischen Aktivierung und endothelialen Entzündungsreaktion verbunden. Obwohl der genaue Wirkmechanismus unbekannt ist, erscheint aktiviertes Protein C (APC) einen multimodalen, zentralen Wirkmechanismus in diesem pathophysiologischen Sze-

nario zu besitzen: Durch Inhibition der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa hat es antithrombotische Eigenschaften, durch Inhibition von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) besitzt es eine indirekt profibrinolytische Aktivität. APC wirkt zudem antiinflammatorisch auf hochregulierte koagulatorisch/inflammatorische Kaskaden.

Diese In-vitro-Ergebnisse wurden durch multizentrische Studien unterlegt, die klinisch eine relative Indikation für rekombinantes aktiviertes humanes Protein C (rAPC, Drotrecogin α) für schwerstkranke Patienten dokumentieren konnten. So zeigte die PROWESS-Studie (Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) eine Reduktion der absoluten Mortalitätsrate um 6% bei schwer septischen Patienten, die einen APACHE („Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“) -II-Wert ≥ 25 und Versagen von zwei oder mehr Organen aufwiesen [36, 37, 38]. Die klinische Indikation unterliegt engen Richtlinien, aufgrund unter anderem der unter der Therapie erhöhten Blutungsneigung. Sowohl durch PROWESS als auch durch eine Folgestudie (ADDRESS, Administration of Drotrecogin Alpha (Activated) in Early Stage Severe Sepsis) konnte eine Indikation für rAPC bei der oben genannten Untergruppe von schwerstkranken Patienten gezeigt werden, aber kein Nutzen für Patienten mit einem APACHE-II-Wert < 25 [39]. Entsprechend stark ist die Ablehnung von APC für letztere Gruppe (1A) und relativ weich die Empfehlung für die APC-Gabe bei entsprechender Indikation (2B). Die ENHANCE-Studie (Extended Evaluation of Recombinant Activated Protein C) stellte bessere Ergebnisse bei frühzeitigem Einsatz von APC fest und entsprechende Empfehlungen wurden ausgesprochen [40]. Das statistisch gehäufte Auftreten von Blutungen unter rAPC ist nachgewiesen, dennoch ist dessen Einsatz bei chirurgischen Patienten, mit Ausnahme von Patienten mit innerhalb von 2 Monaten erfolgtem intrakraniell oder intraspinalem Eingriff, nicht kontraindiziert [38]. Es wird empfohlen, bei Einsatz von APC die Thrombozytenkonzentration auf > 30.000 zu halten.

Supportive Maßnahmen

Mechanische Ventilation

Lungenprotektion bei septischen Patienten ist keine Option, sondern Pflicht: Experimentelle Studien haben gezeigt, dass hohe Tidalvolumina und Beatmungsdrücke zu hoher Scherkraftbelastung des Lungenparenchyms führen, was eine Verstärkung der inflammatorischen Reaktion mit konsekutivem Lungenschaden („acute lung injury“, ALI) herbeiführt und ein akutes Lungenversagen („adult respiratory distress syndrome“, ARDS) herbeiführen kann [41, 42, 43]. Eine lungenprotektive Beatmungsstrategie fußt daher auf zwei Säulen: Zum einen sollen die Plateaubeatmungsdrücke ≤ 30 cm H₂O gehalten werden (1C), zum anderen soll die Beatmung bei Patienten mit ALI oder ARDS mit möglichst niedrigen Tidalvolumina von 6 ml/kg KG durchgeführt werden (1B) [44, 45]. Sollte dies nicht zu Plateaubeatmungsdrücken von ≤ 30 cm H₂O führen, wird empfohlen, die Tidalvolumina auf bis zu 4 ml/kg KG zu reduzieren. Durch diese Maßnahmen konnte in einer großen Multicenterstudie (ARDSnet trial) eine Reduktion der absoluten 28-Tages-Mortalität um 9,9% (!) bei Patienten mit ARDS oder ALI gezeigt werden [46]. Diese Studie wurde mit Patienten durchgeführt, die nicht nur auf dem Boden einer septischen Erkrankung ein ALI oder ein ARDS entwickelt hatten; wenn man jedoch bedenkt, dass die Sepsis eine der häufigsten Ursachen für ALI oder ARDS ist, sollten die Ergebnisse und Empfehlungen auf die Sepsistherapie übertragen werden. Eine permissive Hyperkapnie über die obere Normgrenze hinaus kann bei Patienten mit ALI oder ARDS erlaubt sein, wenn dies durch die Umsetzung einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie (Tidalvolumenoptimierung, Plateaubeatmungsdrücke, s. oben) erforderlich ist (1C). Die permissive Hyperkapnie muss bei Patienten mit metabolischer Azidose sehr vorsichtig eingesetzt werden, bei Patienten mit erhöhten intrakraniellen Druckwerten ist sie kontraindiziert. Hyperkapnie führt zu Vasodilatation, erhöhtem Blutdruck, erhöhter Herzfrequenz und einer Zunahme des CO. Obwohl keine graduierte Empfehlung existiert,

kann die Infusion von Natriumbicarbonat zur Stabilisierung der permissiven Hyperkapnie in bestimmten klinischen Situationen erfolgen.

Erhöhte positive endexpiratorische Druckwerte (PEEP) können helfen, den endexpiratorischen Lungenkollaps zu vermeiden; eine Multicenterstudie zeigte keine negativen (aber auch keine positiven) Auswirkungen einer Kombination aus erhöhtem PEEP plus niedrigen Tidalvolumina verglichen mit niedrigem PEEP bei gleichzeitig lungenprotektiver Beatmungsstrategie: Daher wird empfohlen, PEEP-Werte in Zusammenschau mit den applizierten Tidalvolumina und den Plateaudruckwerten so zu wählen, dass ein endexpiratorischer Lungenkollaps vermieden wird (1C). Bei der Einstellung des optimalen PEEP sollten Blutdruck und Oxygenierungssituation (Sauerstoffsättigung im Zusammenhang mit dem erforderlichen F_IO₂) Orientierungspunkte sein, bei Verschlechterung dieser Parameter unter erhöhtem PEEP sollte dessen Reduktion erwogen werden. Die Messung der thorakalen Compliance und deren Optimierung kann ebenfalls ein Anhaltspunkt für eine optimale PEEP-Einstellung sein. Sollten potenziell toxische Sauerstoffkonzentrationen oder höher als empfohlene Plateaudrücke zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Oxygenierung bei Patienten mit ALI oder ARDS erforderlich sein, wird die Bauchlagerung des Patienten empfohlen, wenn das Personal mit dieser Maßnahme vertraut ist, sie sicher durchgeführt werden kann und keine Kontraindikationen seitens des Patienten bestehen (2C). Grundsätzlich wird zur Prophylaxe von respiratorinduzierten Pneumonien („ventilator-associated pneumonia“, VAP) und zur Minimierung des Aspirationsrisikos eine Oberkörperhochlagerung des Patienten über die 0°-Position hinaus empfohlen (1B), ungefähr 30–45° werden befürwortet (2C). Patienten sollten nicht enteral ernährt werden, wenn sie in 0°-Position, also flach, gelagert werden.

Die Etablierung eines Weaning-Protokolls wird empfohlen (1A), tägliche Spontanatmungsversuche sollten durchgeführt werden, sie sind positiv mit einer erfolgreichen Beendigung der mechanischen Ventilation korreliert. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, bei septischen

Patienten, die keine Zeichen einer Gewebshypoperfusion, jedoch ein diagnostiziertes ALI aufweisen, eine konservative Volumentherapie zu etablieren, um die Beatmungszeit und Behandlungsdauer auf der Intensivstation zu minimieren (1C).

Kein Beatmungsmodus (z. B. druckkontrollierte Modi, volumenkontrollierte Modi, Hochfrequenzbeatmung etc.) konnte eindeutig durch randomisierte Studien belegbare Vorteile gegenüber anderen aufweisen, wenn die Prinzipien der lungenprotektiven Beatmung als Maßstab zugrunde gelegt wurden (Tidalvolumen- und Plateaudruckmodulation etc.). Daher kann aufgrund der Studienlage derzeit keine Empfehlung bezüglich des optimalen Beatmungsmodus gegeben werden.

Sedierung, Analgesie

Eine suffiziente Sedierung des septisch Erkrankten Intensivpatienten hat zentrale Bedeutung. Bei beatmeten Patienten soll die Sedierung das individuelle Beatmungsmuster ermöglichen, das Weaning des Patienten soll unter optimalen Sedierungsbedingungen ebenso wie die Extubation komplikationslos erfolgen können. Selbstverständlich sollen Sedierung und analgetische Therapie auch nicht zu kardiopulmonalen Komplikationen führen. Mehrere Studien haben eindeutig gezeigt, dass die Implementierung eines Sedierungsprotokolls mit anhand von Score-Systemen definierten Sedationszielen sowohl die Dauer der mechanischen Beatmung als auch des Intensivaufenthaltes verkürzt [47] (1B). Die häufig verwendete Ramsay-Sedation-Scale (RSS) wurde bis dato noch nicht auf Reliabilität und Validität geprüft, daher sollte z. B. für Erwachsene die Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) und für Kinder z. B. die COMFORT Scale benutzt werden [48, 49].

Um eine optimale Sedierung und Analgesie des Patienten zu gewährleisten und aufrechtzuerhalten, wird gefordert, dass sowohl das Sedierungsziel und die Sedierungstiefe in mindestens 8-stündigem Abstand klinisch geprüft und anhand einschlägiger Scores reevaluiert werden. Kress und Kollegen konnten in einer Studie zeigen, dass eine tägliche Unterbrechung der Sedierung sowohl die Beat-

mungsdauer als auch die Intensivverweildauer signifikant verkürzt [50]. Für kritisch kranke, beatmete Patienten mit einer Sepsis wird ein Sedierungsprotokoll und bei der Behandlung ein definiertes Sedierungsziel je nach klinischer Situation empfohlen (1B). Apparative Messmethoden (z. B. EEG) zur Bestimmung der Sedationstiefe werden derzeit nicht empfohlen, da wissenschaftliche Daten zur Reliabilität und Validität weitgehend fehlen. Als Applikationsmodus wird entweder die intermittierende Bolusgabe oder die kontinuierliche Infusion nach Sedationsziel empfohlen, tägliche Unterbrechungen der Sedierung werden bei septischen Patienten ebenfalls empfohlen (1B).

Es wird empfohlen, wenn möglich auf eine neuromuskuläre Blockade bei septischen Patienten zu verzichten, da es zu einem verlängerten Blockadeeffekt nach Absetzen des Relaxans kommen kann (1B). Es konnte durch eine randomisierte, placebokontrollierte Studie gezeigt werden, dass der Sauerstoffverbrauch und -transport nicht durch Relaxation verbessert wird [51]. Falls die Relaxation des Patienten erforderlich ist, sollte dies entweder intermittierend per Bolusgabe oder kontinuierlich erfolgen, der Relaxationserfolg sollte durch entsprechendes Monitoring (Messung der Reizantwort, z. B. „train-of-four-count“) kontrolliert werden.

Kontrolle der Blutglukosewerte und Ernährungstherapie

Die optimale Einstellung der Blutglukosewerte bei septisch erkrankten Patienten ist Gegenstand der Diskussion. Van den Berghe und Kollegen zeigten in einer Studie, in die kardiochirurgische Intensivpatienten mit einem septischen Fokus eingeschlossen waren, dass eine Steuerung (durch intensivierete i.v. Insulingabe) des Blutglukosewertes zwischen 80–110 mg/dl zu einer Reduktion der absoluten Mortalität führte [52, 53]. Eine zweite Studie, die das sogenannte Leuven-Protokoll bei internistischen Intensivpatienten prüfte, ergab zwar keine Mortalitätsreduktion, jedoch eine Verkürzung des Intensivaufenthaltes und der Hospitalisationsdauer [54, 55]. Bei dieser Studie kam es jedoch häufiger zu hypoglykämischen Episoden,

was wohl auf das unterschiedliche Studiendesign (Grenzwerte Hypoglykämie) zurückzuführen ist. Mehrere weitere Studien zeigten, dass die mittleren Blutglukosewerte mit verringerter Inzidenz verschiedener Komplikationen (u.a. akutes Nierenversagen, Polyneuropathie etc.) sowie einer Mortalitätsreduktion assoziiert waren [56, 57]. Darüber hinaus konnten Egi und Kollegen kürzlich zeigen, dass sowohl die mittleren Blutglukosewerte als auch deren Variation von Bedeutung sind [58]. Diese und andere Ergebnisse führten dazu, dass bei Patienten mit schwerer Sepsis und Hyperglykämie auf der Intensivstation eine i.v. Insulingabe zur Kontrolle der Blutglukosewerte empfohlen wird (1B). Dazu wird angeraten, ein validiertes Therapieprotokoll zur Insulingabe zu verwenden, um Blutglukosewerte <150 mg/dl zu erreichen und stabil zu halten (2C).

In diesem Zusammenhang muss die Ernährungssituation des septisch Erkrankten evaluiert werden. Nach aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) ist die enterale oder orale Ernährung nach Möglichkeit der parenteralen Ernährung vorzuziehen (<http://www.dgem.de/parenteral.htm>, S3-Leitlinie, AG Kreyman G., Adolph M., Druml W., Jauch K.W.). Ist abzusehen, dass der Patient kürzer als 5 Tage nicht in der Lage ist, Nahrung oral oder enteral aufzunehmen, ist im Allgemeinen – wenn keine Mangelernährung des Patienten vorliegt – kein volles parenterales Ernährungsschema erforderlich, es sollte aber eine Glukosebasalzufuhr von 2–3 g/kg KG/Tag erfolgen. Da vermutet wird, dass ein Teil der Problematik der parenteralen Ernährungstherapie aus übermäßiger oder zu geringer Kalorienzufuhr und den damit verbundenen Schwankungen des Blutglukosespiegels bzw. des Insulinspiegels herrührt, muss erwähnt werden, dass eine Normoglykämie von essenzieller Bedeutung ist und Blutzuckerschwankungen unbedingt zu vermeiden sind (s. oben, Blutglukosewerte unter Therapie <150 mg/dl). Das gilt sowohl für die enterale als auch für die parenterale Ernährung des Patienten. Nach Empfehlungen der S3-Leitlinie der DGEM sollten mangelernährte Patienten, die nur partiell enteral ernährt werden können, eine

parenterale zusätzliche Ernährungstherapie erhalten.

Die parenterale Ernährung sollte aus folgenden Komponenten bestehen: Aminosäuren und Kohlenhydrate (60% der Nicht-Protein-Energie) und Fett (40% der Nicht-Protein-Energie) sowie Elektrolyte und Mikronährstoffe. Als Kohlenhydrat sollte primär Glukose eingesetzt werden. Wenn unter ausreichender Insulinzufuhr trotzdem Hyperglykämien entstehen, sollte der Kohlenhydratanteil der parenteralen Ernährung reduziert werden. Bestimmte Fettemulsionen können nicht empfohlen werden, die Expertengruppe Leitlinie S3 der DGEM empfiehlt jedoch, Emulsionen mit verringertem Anteil an mehrfach ungesättigten n-6-Fettsäuren zu verwenden. Pro Tag sollten 0,8–1,5 g/kg KG Aminosäuren zugeführt werden, Glutamindipeptide sollten bei voraussichtlich über 5 Tage dauerndem Ernährungsbedarf in einer Dosierung von 0,3–0,4 g/kg KG zugeführt werden. Eine gesicherte Indikation für den Einsatz von verzweigt-kettigen Aminosäuren außer der hepatischen Enzephalopathie gibt es derzeit nicht.

Grundsätzlich müssen alle enteralen und parenteralen (Fertig-)Lösungen auf ihren Nährstoff- und Energiegehalt geprüft werden und die individuell erforderliche Kalorien- und Nährstoffmenge auf der Basis der in der Intensivmedizin üblichen Schemata berechnet werden (z. B. Harrison-Benedict-Formel). Abschließend wird nochmals darauf hingewiesen, dass eine normoglykämie Stoffwechselsituation – unabhängig von enteraler oder parenteraler Ernährung des septisch Erkrankten – mit Blutglukosewerten unter 150 mg/dl unbedingt erreicht werden soll, da Hyperglykämien mit erhöhter Morbidität und Mortalität vergesellschaftet sind (s. oben).

Nierenersatztherapie

Sollte bei septischen Patienten eine Nierenersatztherapie erforderlich sein, wird darauf hingewiesen, dass die kontinuierliche und intermittierende Hämodialyse als äquivalent einzustufen sind (2B). Bei Sepsispatienten, die sich in einem hämodynamisch instabilen Zustand befinden, wird anhand der verfügbaren Studienla-

ge ein kontinuierliches Dialyseverfahren empfohlen (2D).

Bikarbonattherapie

Da sich gezeigt hat, dass die Gabe von Bikarbonat zur Therapie der Laktatazidose zu einer Volumenbelastung sowie einer Mineralstoffbelastung (Natrium) führt, wird – auch in Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage – nach Expertenkonsensus empfohlen, die Gabe von Bikarbonat bei laktatazidotischen Patienten (pH >7,15), deren Genese auf eine Gewebhypoperfusion zurückzuführen ist, nicht durchzuführen (1B). Die gegenwärtige Studienlage deutet darauf hin, dass sich weder Hämodynamik noch der Vasopressorenbedarf durch die Gabe von Bikarbonat bei dieser klinischen Situation stabil sicher und effektiv verbessern lässt.

Thrombose- und Embolieprophylaxe bei septischen Patienten

Sepsispatienten sind einem besonderen Thrombose- und Embolierisiko ausgesetzt. Daher wird empfohlen, bei schwer septisch Erkrankten eine Thrombose- und Embolieprophylaxe mit entweder „low-dose“ unfraktioniertem oder niedrigmolekularem Heparin zu etablieren (1A). Diese pharmakologische Prophylaxe ist jedoch kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Blutung, kürzlich stattgehabter intrakranialer Hämorrhagie, Thrombozytopenie oder schwerer Koagulopathie. Bei diesen Patienten wird eine mechanische Thromboseprophylaxe empfohlen, diese kann entweder durch intermittierende Kompression (entsprechende Geräte sind kommerziell erhältlich) oder konfektionierte Kompressionswäsche erfolgen (1A). Sollte der Patient an einer mittel- bis schwergradigen Nierendysfunktion leiden, sollte eher unfraktioniertes Heparin als niedrigmolekulares verwendet werden.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass bei Patienten, die eine prophylaktische Heparintherapie (unfraktioniert oder niedrigmolekulares Heparin) erhalten, eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HiT) durch regelmäßiges Monitoring ausgeschlossen werden sollte.

Stressulkusprophylaxe

Intensivtherapie bedeutet Stress für den Patienten, was sich in einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines Ulkus des Magen-Darm-Traktes widerspiegelt. Die gegenwärtige Studienlage lässt die Empfehlung zu, dass entweder H₂-Antagonisten (1A) oder ein Protonenpumpeninhibitor (1B) vorbeugend eingesetzt werden sollen [59]. Ein erniedrigter Magen-pH-Wert ist aber mit der Ausbildung einer respiratorinduzierten Pneumonie vergesellschaftet, daher muss eine prophylaktische Säureblockade regelmäßig auf ihre klinische Notwendigkeit und Indikation überprüft werden. Interessanterweise gibt es bis dato keine Studien, die einen benefiziellen Effekt der enteralen Ernährung auf die Entwicklung von Stressulzera oder Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes zeigen.

Pflegerische und hygienische Aspekte bei septischen Patienten

In Zusammenhang mit der Grunderkrankung stellen die notwendigen nichtinvasiven und invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für den Patienten oft eine Belastung dar. Daher sind bei septischen Patienten strengste hygienische Maßnahmen und moderne intensivtherapeutische Pflegestandards einzuhalten, um den Patienten entweder vor Infektion und Sepsis zu schützen oder ihn im Falle der diagnostizierten Sepsis optimal zu therapieren. Die Konsequenzen für den Patienten sind katastrophal und enden nicht selten mit dem Tod. Im Folgenden werden wichtige Pflege- und Hygienemaßnahmen der Intensivtherapie septisch Erkrankter im Überblick dargestellt.

Am Patienten sollte jede therapeutische und pflegerische Tätigkeit ausschließlich mit Kittel, Haube, Mundschutz und Handschuhen durchgeführt werden. Mehrfachverwendungen sind verboten. Desgleichen werden bestimmte Tätigkeiten wie Verbandswechsel, Atemwegspflege etc. mit sterilen Einmalhandschuhen, sterilem Kittel, Mundschutz und Haube durchgeführt. Die moderne Planung einer Intensivereinheit beinhaltet mehrere wichtige Aspekte: Hervorzuheben ist die „One-way-



Abb. 1 ▲ Modernes Patientenzimmer einer intensivtherapeutischen Einheit

Versorgung“: Das gesamte zur Behandlung und Pflege benötigte Material wird über die Entsorgungsseite entsprechend aufbereitet bzw. entsorgt, so dass Kontaminationsmöglichkeiten der Station durch benutztes Material minimiert werden. Der Gerätearm rechts neben dem Patienten umfasst ein modernes Beatmungssystem sowie die Monitoringeinheit und Computer, links neben dem Patienten befindet sich ein weiterer Gerätebaum mit Perfusoreinheiten, die zentral überwacht werden können. Ein Patientenhebesystem mit Wiegemöglichkeit erleichtert die Pflege und Umlagerung des Patienten (■ **Abb. 1**).

Katheterpflege

Um das Risiko einer katheterassoziierten Sepsis zu minimieren, gilt es, prinzipiell die Keimlast am und im Katheter so gering wie möglich zu halten. Zentralvenöse, venöse oder arterielle Katheter sollten täglich verbunden werden. Es ist wichtig, dass ein geeignetes Desinfektionsmittel (kein Flächen-, sondern ein Hautdesinfektionsmittel) verwendet und die Einwirkzeit des Mittels beachtet wird. Es sollte die „Sprüh-Wisch-Sprüh-Methode“, also die sequenzielle Abfolge von Desinfizieren, Reinigen, Desinfizieren angewendet werden, da die Keimreduktion bei dieser Methode am effizientesten ist. Ver-

bandswechsel im Bereich der Einstichstelle sollten möglichst nach dem „No-touch-Prinzip“ erfolgen, das heißt, der Verband sollte so selten wie möglich berührt werden (z. B. Kompressen mit sterilen Pinzetten auflegen oder Ähnliches). Speziell erhältliche silberbeschichtete Wundauflagen zum Schutz und zur Pflege der Einstichstelle können zu einer weiteren Reduktion der lokalen Keimlast führen.

Intubierte und beatmete Patienten

Jeder intubierte Patient sollte mindestens alle 8 h eine Gesichtspflege erhalten, die die Pflege von Augen, Nase und Mund beinhaltet.

Ein geschlossenes 24-Stunden-Absaugsystem sollte benutzt werden, um Kontaminationen zu vermeiden. Die geschlossene Absaugung muss nicht vom Tubus diskonnektiert werden und hat so den Vorteil, dass es zu keiner Keimkontamination oder Keimverschleppung kommen kann. Weiterhin bleibt ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) erhalten und das Risiko einer Entsättigung wird wie das der Atelektasenbildung minimiert. Dieses System ist nicht zuletzt auch deswegen zu empfehlen, da das Handling ohne weiteres von einer Pflegeperson erfolgen kann und der Absaugvorgang weniger Zeit benötigt. Es sollte bei jeder endotrachealen Absaugung grundsätzlich der Leitsatz gelten:

„So selten wie möglich, so oft wie nötig“, da bei jedem Absaugvorgang die Atemwege geschädigt werden können. Dies gilt insbesondere im Spezialfall des Inhalationstraumas, oft ist wegen der extrem vulnerablen Schleimhaut ein bronchoskopisches Vorgehen effektiver, da unter Sicht eine Beurteilung der Bronchien erfolgen, Sekret zur mikrobiologischen Aufarbeitung gewonnen und beide Lungenflügel unter Sicht „gereinigt“ werden können.

Die Augenpflege sollte mit NaCl 0,9 % erfolgen. Dabei ist es wichtig, die Lösung vorsichtig in den Bindehautsack einzubringen, um korneale Verletzungen zu vermeiden. Ferner sollte mit einer sterilen Kompresse (Keimreduktion) von lateral nach medial gewischt werden, um Sekret und Crèmereste zu entfernen. Anschließend sollte eine geeignete Augensalbe verwendet werden, um vor Austrocknung, Konjunktivitis und kornealen Schäden zu schützen. Die Nasenpflege wird mit sterilen Watteträgern durchgeführt, um Sekret und Schleim aus der Nase zu entfernen. Anschließend sollte durch die Nasenlöcher unter sterilen Kautelen abgesaugt werden, hierbei sollte pro Nasenloch ein Absaugkatheter verwendet werden. Es ist zu empfehlen, abschwellende Mittel wie z. B. Xylometazolinpräparate einzubringen, um das Risiko für eine Entwicklung von Sinusitiden zu vermindern.

Zur Schleimhautpflege kann mit sterilen Watteträgern eine geeignete Nasensalbe eingebracht werden. Die Mundpflege sollte in Intensität und Frequenz dem Zustand der Mundschleimhaut angepasst werden, eine gründliche und regelmäßige Inspektion den Mund- und Rachenraumes ist selbstverständlich hierfür Voraussetzung. Die Reinigung selbst erfolgt mit sterilen Watteträgern: Mit ihnen wird die Zunge von Belägen gereinigt. Immer, auch bei wunder Mundschleimhaut oder einem schlechten Gerinnungsstatuts, werden regelmäßig die Zähne geputzt, die Vorteile (Ermöglichung der mukosalen Regeneration, Keimreduktion, Vermeidung von Zahnschäden etc.) überwiegen, Blutungen oder Verletzungen der Mundschleimhaut sind bei sachgemäßer Mundpflege selten.

Eine Rachenspülung – mit anschließender Tubusumlagerung zur Vermeidung von Drucknekrosen – sollte mit ge-

eigneten Mundspüllösungen erfolgen, die Lösung wird in den Mund eingespritzt und anschließend wieder abgesaugt. Die Tubusumlagerung sollte in 8-Stunden-Zyklen erfolgen, um Druckulzera und Keimansammlungen zu verhindern. Deren Durchführung bedarf Fachkenntnis und Übung, um Dislokationen zu vermeiden: Der Tubus wird über den Zungengrund auf die kontralaterale Seite geschoben, es ist hilfreich, die vorherige Lage des Tubus zu markieren (z. B. in cm von der Zahnreihe), um Dislokationen erkennen und vermeiden zu können.

Ernährung und Ausscheidung

Die Beurteilung und Messung der Ausscheidung des Patienten zum Monitoring der Hämodynamik (Urinausscheidung) sowie zum Erkennen von Organfunktionsstörungen (Nieren, Herz etc.) ist unerlässlich.

Die kontinuierliche Urinableitung über einen Harnwegs- oder suprapubischen Katheter mit Stundenurometer ist daher notwendig. Hierbei sind zur Vermeidung von Harnwegsinfekten und Urosepsis strenge hygienische Maßnahmen obligat. Eine Diskonnektion des Blasenkatheters muss vermieden werden, um das Risiko der Keimeinschleppung zu minimieren.

Die Keimreduktion des Darmtraktes ist wichtig, um bakterielle Dysbalancen und resultierende Pathogenität zu vermeiden. Regelmäßige Maßnahmen zur Defäkation sind besonders zur Ileusprophylaxe wichtig. Hier können tägliche Hebe- und Senkeinläufe sowie abführende Maßnahmen verwendet werden (orale oder rektale Anwendung), tonisierende Medikamente wie z. B. Ceruletid können bei Bedarf zusätzlich nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten angewendet werden. Die Anlage einer Magen- oder Duodenalsonde erfolgt nach voraussichtlicher Liegedauer, grundsätzlich ist die Ernährung über eine Magensonde genauso wie über eine Duodenalsonde möglich, es muss im Einzelfall (Reflux, Liegedauer etc.) entschieden werden. Vorteile der Duodenalsonde sind das geringere Dislokationsrisiko und die geringere Refluxrate. Weiterhin ist es möglich, über einen zweiten Schenkel Magensekret abzuleiten. Von der Pflegekraft sollte mindestens ein-

mal pro Arbeitszyklus oder Tag eine Beurteilung des Magensekretes und der Darmgeräusche erfolgen.

Fazit für die Praxis

Septische Erkrankungen stellen eine der größten Herausforderungen an das intensivmedizinische Behandlungsteam. Leider sind die Behandlungserfolge – messbar an der Mortalitätsrate und an Outcome-Studien – noch immer unbefriedigend. Die Ursachen hierfür sind nicht komplett zu erfassen, ein Grund mögen unterschiedlichste Vorbehalte sein, bei klinisch manifester Sepsis alle verfügbaren und sinnhaft nach Evidenzkriterien anwendbaren therapeutischen Maßnahmen rasch und konsequent einzuleiten. Weitere Gründe mögen die mannigfaltigen, oft deutlich in ihrer Schwere unterschiedlich ausgeprägten klinischen Symptome sein, die auf eine Sepsis hindeuten und deren Diagnose in eine falsche Richtung lenken können. Dies führt zu Zeitverlust, Zeit, die der septisch Erkrankte zu diesem Zeitpunkt meist nicht mehr hat. Daher erfordert die intensivtherapeutische Betreuung septisch Erkrankter von allen Beteiligten – Ärzten und Pflegepersonal – stetige Weiterbildung. Ein maximaltherapeutischer Ansatz sollte konsequent und rasch initiiert werden. Dieses diagnostische und therapeutische Vorgehen und intensive klinische Forschung und Grundlagenforschung und die Anwendung neuer Erkenntnisse und Therapieoptionen werden hoffentlich zu einer weiteren Reduktion der Morbidität und Mortalität septischer Erkrankungen führen.

Korrespondenzadresse

Dr. A.D. Niederbichler
Brandverletzenzentrum, Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
niederbichler.andreas@mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL (2007) Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35:1244–1250
2. Linde-Zwirble WT, Angus DC (2004) Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care* 8:222–226
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–873
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36:296–327
5. Bone RC (1991) Let's agree on terminology: definitions of sepsis. *Crit Care Med* 19:973–976
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34:17–60
7. Marshall JC (2006) The surviving sepsis campaign. *Crit Care Resusc* 8:181–182
8. Atkins D, Eccles M, Flottorp S et al (2004) Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 4:38
9. Engoren M (2005) The effect of prompt physician visits on intensive care unit mortality and cost. *Crit Care Med* 33:727–732
10. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T et al (1998) Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 26:1020–1024
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
12. Dorman T, Breslow MJ, Lipsett PA et al (1998) Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 26:1646–1649
13. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118:146–155
14. Kollef MH, Ward S, Sherman G et al (2000) Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 28:3456–3464
15. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596
16. Bourgoin A, Leone M, Delmas A et al (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780–786
17. Regnier B, Rapin M, Gory G et al (1977) Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 3:47–53
18. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96:576–582

19. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32:1782–1789
20. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107:2313–2319
21. Russell JA, Walley KR, Singer J et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–887
22. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ (1996) Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 24:525–537
23. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 333:1025–1032
24. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–417
25. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV et al (2001) Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 5:362–367
26. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269:3024–3029
27. Franssen E, Maessen J, Dentener M et al (1999) Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 116:1233–1239
28. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2827–2835
29. Warren BL, Eid A, Singer P et al (2001) Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869–1878
30. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP et al (1987) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317:653–658
31. Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al (1995) Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23:1430–1439
32. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group (1987) Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 317:659–665
33. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–871
34. Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W (1993) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 77:151–156
35. Sprung CLAD, Briegel J et al (2007) Corticosteroid therapy of septic shock (CORTICUS). *Am Rev Respir Crit Care Med* 175:507 (Abstr)
36. Angus DC, Laterre PF, Helterbrand J et al (2004) The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 32:2199–2206
37. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699–709
38. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ et al (2001) Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 29:2051–2059
39. Abraham E, Laterre PF, Garg R et al (2005) Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 353:1332–1341
40. Vincent JL, Bernard GR, Beale R et al (2005) Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* 33:2266–2277
41. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD et al (2002) Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 165:242–249
42. Frank JA, Matthay MA (2003) Science review: mechanisms of ventilator-induced injury. *Crit Care* 7:233–241
43. Hirsch J, Hansen KC, Sapru A et al (2007) Impact of low and high tidal volumes on the rat alveolar epithelial type II cell proteome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:1006–1013
44. Pinsky MR (2000) Toward a better ventilation strategy for patients with acute lung injury. *Crit Care* 4:205–206
45. Slutsky AS, Ranieri VM (2000) Mechanical ventilation: lessons from the ARDSNet trial. *Respir Res* 1:73–77
46. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308
47. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al (1999) Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 27:2609–2615
48. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL (1992) Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 17:95–109
49. Ely EW, Truman B, Shintani A et al (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289:2983–2991
50. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–1477
51. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD et al (1997) Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 25:72–77
52. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359–366
53. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367
54. Marx WH, DeMaintenon NL, Mooney KF et al (1999) Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 46:625–629; discussion 629–630
55. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–461
56. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW (2003) Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290:2041–2047
57. Krinsley JS (2003) Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78:1471–1478
58. Egi M, Bellomo R, Stachowski E et al (2006) Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105:244–252
59. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE (1997) Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 42:1255–1259