



Intensivmedizin: Ist der Tod individuell voraussagbar?

Computergestützte Systeme helfen, den Verlauf des septischen Schocks zu prognostizieren

Schon dem hippokratischen Arzt war die Vorhersage des Krankheitsverlaufes so wichtig, dass er den Kollegen, der diese Kunst beherrschte, für den besten hielt. Auch heute ist die Prognoseerstellung neben Diagnose und Therapie essenzieller Bestandteil ärztlichen Handelns. In zunehmend komplexer werdenden Situationen, wie sie etwa in der Intensivmedizin vorherrschen, kann der Computer das medizinische Personal dabei unterstützen. Das von Klinikern und Informatikern gemeinsam entwickelte Alarmsystem MEDAN fungiert als externer Kritiker. Ob es die Sterblichkeitsrate von Patienten im septischen Schock reduzieren kann, muss noch in Studien überprüft werden. Wichtig ist: Das auf neuronalen Netzwerken basierende System schreibt weder Therapien vor noch legt es einen Abbruch der Behandlung nahe. Es bleibt die elementare Aufgabe des Arztes, die Grenzen des Heilvermögens unter Akzeptanz humanen Sterbens abzuschätzen. Dies ist nach wie vor eine Gratwanderung.

Multiorganversagen und Sepsis

In der Intensivmedizin hängt der Tod von Patienten hauptsächlich davon ab, ob es zu einem Multiorganversagen kommt und wie schwer dieses ausgeprägt ist. So sterben nach einer Studie 22 Prozent der Patienten, bei denen nur an einem einzigen Tag das Versagen eines einzelnen Organsystems registriert wurde. Wenn zwei oder gar drei Organsysteme betroffen waren, steigt die Mortalität auf 52 beziehungsweise 80 Prozent an. Als häufigste

Todesursache wird das Versagen des kardiozirkulatorischen Systems angegeben, gefolgt vom Versagen der Nieren oder des gastrointestinalen Systems, danach erst wird das Versagen der Lungen oder der Leber genannt.

Patienten mit Multiorganversagen zeigen die klassischen Entzündungszeichen Fieber, generalisierte Gefäßerweiterung, Ödeme und die Störung eines oder mehrerer Organsysteme. Dies legt die Annahme nahe, dass es sich um einen generalisierten, autoaggressiven Entzündungsprozess handelt. So ist eine der Hauptursachen für die Ausbildung eines Multiorganversagens die Sepsis, eine generalisierte Entzündungsreaktion des Körpers. Dieses Krankheitsbild tritt mit zunehmender Häufigkeit auf. Zwar kann jeder geübte Mediziner einen septischen Schock erkennen, aber die Komplexität der beteiligten Symptome machte es schwierig, ihn zu definieren. 1991 gelang es in einer Consensus-Conference, die Definitionen zu klären: Seitdem unterscheidet man zwischen SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock [siehe »Definitionen lebensbedrohlicher generalisierter Entzündungsreaktionen«, Seite 62].

Prognosen von Score-Systemen wenig geeignet

In der frühen Behandlungsphase des Multiorganversagens beginnt die kritische Phase, die über Leben oder Tod des Patienten entscheidet. Zur Verlaufsdokumentation und gerade auch zur prognostischen Einschätzung wurden verschiedene Score-Systeme entwickelt. Allen gemeinsam ist, dass sie neben objek-

von Ernst
Hanisch und
Rüdiger Brause

tiven Messwerten, wie Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, auch subjektive Einschätzungen einschließen. Außerdem sind sie sehr umfangreich und damit in der Anwendung zeitaufwendig, was für den klinischen Alltag problematisch ist. Dabei erlauben alle etablierten Scores und Modelle es nicht, eine Prognose für den individuellen Patienten zu erstellen. Ihr Einsatz erlaubt nur Aussagen über Patientengruppen.

Neuronale Netze sind flexibel und lernfähig

Es gehört nicht zu den Stärken des Menschen, komplexe Daten zu analysieren. Zwar sind Menschen gut bei Mustererkennungen, aber nicht bei statistischen Schätzungen. Deshalb kann es von Vorteil sein, medizinische Diagnosen durch adaptive Schätzungen mithilfe neuronaler Netze genauer zu machen. Den Ausgangspunkt bilden subjektive Vermutungen der beteiligten Ärzte, die sie aufgrund vorliegender Daten erstellen. Für eine verbesserte, objektive Diagnose verwendet MEDAN (Medical Data Analysis by Neural Networks) einen adaptiven Mechanismus, der auf lokalen Analysemethoden basiert. Der Schlüssel sind neuronale Netze, die ähnlich lernfähig sind wie Neuronen im menschlichen Gehirn: Nervenbahnen, die häufig verwendet werden, weil sie wichtig sind, sind auch besonders schnell.

Das künstliche neuronale Netz in MEDAN wird mit den bekannten Daten trainiert, bis es nicht nur für die bekannten Daten der Vergangenheit die richtige Vorhersage macht, sondern auch bei aktuellen Werten eine ausreichende Genauigkeit erreicht. Die dazu verwendeten Netze haben die Aufgabe, bei vorliegenden Eingaben und einem Satz von vorgegebenen Parametern

den dazugehörigen Funktionswert einer unbekanntem Funktion möglichst gut anzunähern. Die meisten bisher in der Medizin verwendeten Netze sind dagegen statische Netze, welche die Zeit nur implizit als Index der Trainings- und Testmuster enthalten.

Mit MEDAN rücken individuelle Prognosen in Reichweite

Für den Aufbau der Datenbank wurden insgesamt mehr als zwei Millionen Daten von 382 Patienten mit septischem Schock aus Krankenblättern aus 102 Krankenhäusern extrahiert und strukturiert digitalisiert. Die epidemiologischen Eckdaten der Patienten sind der Tabelle auf Seite 63 entnehmbar.

Das beste Prognosesystem würde den Arzt bereits am ersten Tag des Intensiv Aufenthaltes vor einem schweren Krankheitsverlauf warnen. Unsere Analyse hat ergeben, dass keines der Scoring-Systeme dieses Ziel erreicht. Erst in den letzten drei Tagen des Intensiv Aufenthaltes erreichen Scores in der statistischen Genauigkeit akzeptable Werte (AUC-Werte, »area under the curve«). Klinisch sind sie in diesem Stadium nicht mehr relevant, weil die Schwere des Krankheitsverlaufes nun offensichtlich ist.

Betrachtet man alle Datensätze, so lässt sich eine Überlegenheit des Neuronalen Netzes gegenüber Scores feststellen. Aufgrund der kleinen Konfidenzintervalle, innerhalb derer eine Vorhersage vertrauenswürdig ist, liegt bei Einsatz neuronaler Netzwerke sogar eine individuelle Prognose in Reichweite.

Das daraus resultierende Alarmsystem kann dazu eingesetzt werden, vom Beginn des Intensiv Aufenthaltes an den behandelnden Arzt über den besonders kritischen Zustand eines Patienten zu warnen. Ob dieses »computer based decision support system« tatsächlich klinisch relevant ist, das heißt, ob es die Sterblichkeitsrate von Patienten im septischen Schock reduzieren kann, muss in einer randomisierten, prospektiven Studie überprüft werden. Hierzu wurde das webbasierte Tool DataVis geschaffen, wobei die eingegebenen Parameter – Thrombozyten (Blutplättchen), systolischer und diastolischer Blutdruck – online entweder eine Warnung geben oder nicht.

Ein externer Kritiker ärztlichen Tuns

Vor dem Hintergrund immer größer werdender ökonomischer Zwänge können hocheffiziente Prognosesysteme auch missbräuchlich eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang sei an die emotionale Diskussion über das Riyadh-Programm (»Todescomputer«) erinnert, das in den 1980er Jahren Prognosen bei Intensivpatienten erstellte. Unterstellt wurde den Ärzten, die dieses Programm testeten, dass sie aus Kostengründen die Therapie bei frühzeitiger schlechter Prognose einstellen würden, was mitnichten der Fall war.

Worum geht es beim MEDAN-Alarmsystem? Im Kern ist dieses System ein »Wachhund«, ein externer Kritiker des eigenen ärztlichen Tuns. Habe ich auch an alles gedacht? Wenn man sich vor Augen hält, dass die Stellung einer Diagnose ein hochkomplexer kognitiver Prozess ist, kann vom theoretischen Ansatz her dieses Alarmsystem nur hilfreich sein. Praktisch bedeutet es, dass ein Arzt in der Lage sein muss, sich in seinem Handeln hinterfragen zu lassen. Dass dies nicht einfach

Definitionen lebensbedrohlicher generalisierter Entzündungsreaktionen

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

- ▶ SIRS manifestiert sich mit zwei oder mehr der folgenden Bedingungen:
- ▶ Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- ▶ Herzfrequenz $> 90/\text{Min.}$
- ▶ Atemfrequenz $> 20/\text{Min.}$ oder $\text{paCO}_2 < 32 \text{ Torr } (< 4.3 \text{ kpa})$
- ▶ Leukozyten $> 12\,000$, < 4000 oder $> 10\%$ unreife Formen

Sepsis

Die systemische Antwort auf eine Infektion. Diese ist mit zwei oder mehr der SIRS-Bedingungen als ein Ergebnis einer Infektion definiert.

Septischer Schock

Sepsis mit Hypotension trotz adäquatem Flüssigkeitsersatz. Kommt es zum septischen Schock, ist mit einer Sterblichkeitsrate im Mittel von 50 Prozent zu rechnen. Alle groß angelegten prospektiv-randomisierten Multizentrenstudien der letzten Jahrzehnte, die Medikamente testeten, die unter anderem in die immunologische ausgelöste Sepsis-Antwort des Körpers eingriffen, haben daran nichts ändern können.

	alle Patienten			Männliche Patienten 222 (58%)		Weibliche Patienten 160 (42%)	
	Gesamt- zahl	überlebt	gestorben	überlebt	gestorben	überlebt	gestorben
Zahl der Patienten	382	195 (51%)	187 (49%)	111 (50%)	111 (50%)	84 (53%)	76 (47%)
Alter in Jahren	66.0	63.6	68.5	61.3	67.6	66.8	69.8
Dauer der intensiv- medizin. Behand- lung in Tagen	18.6	20.6	16.5	22.2	18.0	18.5	14.4
Künstl. Beatmung*) in Tagen	13.3	13.0	13.8	15.1	14.9	12.0	9.6
Gewicht in kg	75.5	77.4	73.4	83.1	77.0	69.9	68.2
Größe in m	1.70	1.71	1.70	1.76	1.74	1.64	1.62

*) Die Dauer der künstlichen Beatmung wurde nur für die beatmeten Patienten gemittelt.

Epidemiologische Daten von 382 Patienten mit abdominalem septischen Schock ^{/1/}

ist, zeigen die Erfahrungen bei der Implementierung von Checklisten im Rahmen des Aktionsbündnisses Patientensicherheit.

In keinem Fall schreibt das MEDAN-Alarmssystem diagnostische oder therapeutische Maßnahmen vor oder liefert eine Begründung für einen frühzeitigen Therapieabbruch. Dies bleibt elementare Aufgabe ärztlichen Handelns im Sinne von humanem Heilen unter Akzeptanz humanen Sterbens. Dass dies eine Gratwanderung sein kann, hat Volker von Loewenich treffend so beschrieben: »Es ist eine Illusion, Abgleiten sei nur in die Richtung eines schwindenden Respektes vor menschlichem Leben möglich. Man wandert nicht entlang einer schiefen Ebene, sondern vielmehr auf

einem Grat, von dem man nach zwei Seiten abstürzen kann: in den Verlust des Respektes vor der prinzipiellen Unantastbarkeit menschlichen Lebens auf der einen Seite, und auf der anderen Seite hinab in eine unerbittliche Lebenserhaltung, die keine Rücksichten mehr kennt auf das, was der Patient zu erdulden haben wird.«

Literatur

^{/1/} Predicting death in abdominal septic shock patients, *JICM*, im Druck.

Die Autoren

Prof. Dr. Ernst Hanisch, 56, studierte Human- und Zahnmedizin an der Universität Erlangen. 1993 habilitierte er sich im Fachbereich Humanmedizin der Goethe-Universität, wo er seit 1998 außerplanmäßiger Professor ist. Seit 2003 ist er Chefarzt der Klinik für Viszeral- und Thoraxchirurgie an der Asklepios Klinik Langen, einem akademischen Lehrkrankenhaus der Goethe-Universität.

Prof. Dr. Rüdiger Brause, 50, studierte Physik an den Universitäten Saarbrücken und Tübingen. Nach seiner Promotion am Institut für Informationsverarbeitung an der Universität Tübingen zu den Möglichkeiten wahrscheinlichkeitsgestützter Diagnose habilitierte er sich 1993 am Fachbereich Informatik der Goethe-Universität über das Thema »Informationsverarbeitung in neuronalen Netzen«. Seit 2005 ist er außerplanmäßiger Professor.

e.hanisch@asklepios.com
www.dkmic.de

R.Brause@informatik.uni-frankfurt.de
www.medan.de
www.medan.de/datenbank/download_database.htm

Anzeige

Innovative Wege
in **Forschung, Lehre**
und **Therapie**

Am Universitätsklinikum Frankfurt stellen wir den Menschen in den Mittelpunkt. Heilung erfordert eine Atmosphäre des Vertrauens und des respektvollen Umgangs.

Das Klinikum ist international, nicht nur durch die Nähe zum Flughafen Frankfurt, sondern auch durch die Mitarbeiter und Patienten. Wir sind offen für andere Kulturen.

Enge Kooperationen mit vielen stationären und ambulanten Einrichtungen im Rhein-Main-Gebiet bringen weitere Vorteile für unsere Patienten.

- **Fachübergreifende Therapie**
- **Umfassende und individuelle Pflege**
- **Medizinische Spitzentechnologie**
- **Rundum-Versorgung**
- **Vorteil durch forschungsnahe Maximalversorgung**

Fordern Sie weitere Informationen an:

Pressestelle des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität: Ricarda Wessinghage
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main
Tel: 069 / 63 01 - 77 64; Fax: 069 / 63 01 - 83 222
Ricarda.Wessinghage@kgu.de • www.kgu.de • info@kgu.de



**Klinikum und Fachbereich Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main**

Gemeinsam mehr wissen, lehren und heilen