

Die Veränderung der Oxygenierung chirurgischer Intensivpatienten:

Frühes Leitsymptom der schweren Sepsis

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„doctor medicinae“ (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Marc Hückstädt

geboren am 08.07.1972 in Leipzig

Gutachter 1: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gunther Olaf Hofmann,
Jena, Halle/Saale

Gutachter 2: Prof. Dr. Hortense Slevogt, Jena

Gutachter 3: Prof. Dr. med. Andreas Tiemann, Leipzig, Suhl

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.11.2014

Inhaltsverzeichnis:

Zusammenfassung

1. Einleitung

- 1.1. Inzidenz, Kosten und Prognose der Sepsis
- 1.2. Definition von Sepsis und SIRS
- 1.3. Definition des ARDS, Pathophysiologie des septischen Organversagens
- 1.4. Ziele der Arbeit

2. Methodik

- 2.1. Definition der Zielgröße (PaO₂ und Horovitz-Index)
- 2.2. Darstellung des Patientenkollektivs
- 2.3. Darstellung der Kontrollparameter und Nebenzielparameter
- 2.4. Wissenschaftliche Methodik dieser Studie
- 2.5. Demografische und Basis-Daten der Patienten

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Patientendaten

- 3.1.1. Alter und Geschlecht
- 3.1.2. Schweregrade der Sepsis und Überleben der Patienten

3.2. Infektionsbezogene Daten

- 3.2.1. Hauptfokus der Sepsisfälle
- 3.2.2. Klinischer und mikrobiologischer Nachweis einer Infektion
- 3.2.3. Interventionelle Eingriffe in der aktuellen Anamnese
- 3.2.4. Abdominale Operationen in der aktuellen Anamnese
- 3.2.5. Bekannter Infektionsherd in der aktuellen Anamnese
- 3.2.6. Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie
- 3.2.7. Beginn der kausalen chirurgischen Therapie

3.3. Kriterien der akuten Organdysfunktion

- 3.3.1. Oxygenierung und Oxygenierungsindex - Zielgröße
- 3.3.2. Septische Enzephalopathie
- 3.3.3. Thrombozyten
- 3.3.4. Nierenfunktion
- 3.3.5. Metabolische Azidose
- 3.3.6. MAP, ZVD und Katecholamintherapie - septischer Schock

3.4. SIRS - definierende Parameter

- 3.4.1. Leukozyten
- 3.4.2. Körpertemperatur
- 3.4.3. Atemfrequenz und CO₂ - Partialdruck
- 3.4.4. Herzfrequenz

3.5. Weitere sepsisbezogene Parameter

- 3.5.1. CRP
- 3.5.2. PCT
- 3.5.3. Fibrinogen
- 3.5.4. Quick - Wert
- 3.5.5. ASAT, ALAT, Bilirubin
- 3.5.6. AT III
- 3.5.7. Compliance und resistance der Lunge

3.6. Multivariate Analysen, Diskriminanzanalyse und logistische Regression

4. Diskussion

- 4.1. Kriterien der akuten Organdysfunktion
- 4.2. SIRS - definierende Parameter
- 4.3. Weitere sepsisbezogene Parameter
- 4.4. Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie in Bezug zur Zielgröße
- 4.5. Multivariate Analysen, Diskriminanzanalyse und logistische Regression
- 4.6. Schlussfolgerungen

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

6. Anhang

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine
ALAT, GPT	Alanin Aminotransferase, Glutamat Pyruvat Transaminase
ALI	acute lung injury
ARDS	acute respiratory distress syndrome (akutes Lungenversagen)
ASAT, GOT	Aspartat Aminotransferase, Glutamat Oxalacetat Transaminase
ATIII	Antithrombin III
BAL	Brochoalveoläre Lavage
BB	Blutbild
BE	base excess (Basenabweichung)
BSK	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CKMB	Creatin - Kinase, Isoenzym MB
CPIS	clinical pulmonary infection score (klinischer Pneumonieskore)
CRP	C - reaktives Protein
CT	Computertomografie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ESBL	extended spectrum beta lactamase (erweitertes Beta - Lactamase Spektrum)
FiO ₂	Sauerstoffkonzentration der Atemluft
GPT/l	Gigapartikel pro Liter
h	Stunde(n)
ICP - Sonde	intracranial pressure - Sonde (intrakranielle Drucksonde)
IL	Interleukin

IPPV	intermittent positive pressure ventilation
ISS	injury severity score (Verletzungsschwerescore)
ITS	Intensivstation
KBE	koloniebildende Einheiten
KZ	Keimzahl
MAP	mean arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
MRSA	Methicillin - resistenter Staphylococcus aureus
OP	Operation
PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure (Lungenkapillarverschlussdruck)
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
SI - Einheiten	système international d'unités (internationales Einheitensystem)
SIRS	systemic inflammatory response syndrome (systemische Entzündungsreaktion)
spp.	Spezies
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TRALI	transfusion related acute lung injury (transfusionsassoziiertes Lungenversagen)
TS	Trachealsekret
ZVD	zentraler Venendruck

Normwerte der erfassten Parameter: (SI - Einheiten)

ALAT:	0,4 - 1,2 $\mu\text{mol/l}$ s
ASAT:	0,3 - 1,0 $\mu\text{mol/l}$ s
AT III:	80 - 120 %
BE:	-2 bis +3 mmol/l
Bilirubin gesamt:	3 - 22 $\mu\text{mol/l}$
Compliance:	> 50 ml/mbar
CRP:	< 10 mg/l
Fibrinogen:	1,5 - 4,5 g/l
Kreatinin:	71 - 133 $\mu\text{mol/l}$
Laktat:	0,7 - 2,1 mmol/l
Leukozyten:	3,8 - 9,8 GPT/l
MAP:	70 mmHg - 110 mmHg
PaCO ₂ :	35 - 45 mmHg (4,7 kPa - 6,0 kPa)
PaO ₂ :	72 - 100 mmHg (10 kPa - 13,3 kPa)
PCT:	< 0,1 ng/ml
pH :	7,35 - 7,45
Quick - Wert:	80 - 120 %
Resistance:	< 10 mbar/l/s
Thrombozyten:	150 - 300 GPT/l
ZVD:	2 - 10 mmHg

Die Normwerte der Blutgasanalyse (pH, PaO₂, PaCO₂, BE) gelten für die in dieser Studie verwendete Bestimmung im arteriellen Blut.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Prognose der schweren Sepsis hat sich in den letzten Jahrzehnten kaum verbessert, die Letalität ist mit 40% bis 60% vor allem bei Intensivpatienten sehr hoch. Spezifische Medikamente zur Sepsistherapie fehlen oder haben ein nur begrenztes Einsatzgebiet. Eine der gesicherten Möglichkeiten, die Letalität der Sepsis zu senken, ist der frühe Beginn einer adäquaten Therapie. Voraussetzung eines frühen Therapiebeginns ist die frühzeitige Stellung der Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis. Da Surrogatmarker zur Diagnostik fehlen, ist man auf das definierte Vorliegen von Befundkonstellationen zur Stellung der Diagnose angewiesen (Bone et al 1992). Entsprechend problematisch ist die Diagnosestellung bei Intensivpatienten, da diese regelhaft die Symptome eines SIRS aufweisen und eine Diskriminierung zur Sepsis vor allem im Frühstadium oft schwierig ist. Eine Möglichkeit, eine beginnende schwere Sepsis bei dieser Patientengruppe früher zu diagnostizieren, ist die Identifizierung möglichst sensitiver und spezifischer Leitsymptome in der Frühphase der Erkrankung, die einen unmittelbaren diagnostischen und ggf. therapeutischen Algorithmus nach sich ziehen.

Bei der Untersuchung der schweren Verlaufsform einer Sepsis einer polytraumatisierten Patientin wurde unter der speziellen Fragestellung einer möglichen früheren Diagnosestellung die plötzliche und deutliche Verschlechterung der Oxygenierung als frühestes auffallendes Symptom identifiziert.

Aus dieser Beobachtung ergab sich die Frage nach der Häufigkeit des frühen Auftretens dieses auffälligen Symptoms im Vergleich zu anderen Sepsisparametern.

Im Hinblick auf eine mögliche Prognoseverbesserung durch früheren Therapiebeginn stellte sich des Weiteren die Frage nach signifikanten Unterschieden der erfassten Parameter in der Frühphase der schweren Sepsis bei den überlebenden und versterbenden Patienten.

Methoden:

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von insgesamt 33 Episoden schwerer Sepsis bei 28 Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Oxygenierung im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu anderen Sepsisparametern und des Beginns der wirksamen kausalen Therapie in Bezug zum Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung. Für das frühere zeitliche Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung im Vergleich zu den anderen untersuchten Parametern wurden Wahrscheinlichkeiten abgeleitet (beschreibende Statistik).

Zur Einschätzung der Prozentangaben bei den geringen Fallzahlen wurden die "neuen prozentualen Konfidenzgrenzen" (Weber E: Grundriss der biologischen Statistik, (1967), Tafel 8 und Tafel 8a) herangezogen.

Zur Prüfung der Unterschiede der untersuchten Variablen zwischen überlebenden und versterbenden Patienten wurde aufgrund der geringen Fallzahl ein parameterfreier Test (U-Test von Mann und Whitney) eingesetzt. Darüber hinaus wurden multivariate Analysen (Diskriminanzanalyse und logistische Regressionsanalyse) zur Identifizierung geeigneter Variablen zur frühen prognostischen Einschätzung der Erkrankung eingesetzt, um potentiell durch eine Beeinflussung dieser Variablen die Sterblichkeit an schwerer Sepsis senken zu können.

Die Ergebnisse wurden im Sinne pathophysiologischer Plausibilität kontrolliert und diskutiert.

Die Auswahl der Fälle erfolgte durch die Auswertung von Patientenakten chirurgischer Intensivpatienten mit gesicherter schwerer Sepsis der chirurgischen Intensivstation der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost in Halle aus dem Jahr 2008. Die Auswahl der Patienten erfolgte zufällig.

Ergebnisse:

Bei allen Patienten war eine deutliche und in den meisten Fällen plötzlich verschlechterte Oxygenierung (Horovitz - Index unter 200 mmHG, moderates ARDS) bei beatmeten Patienten (Standardbeatmung IPPV, Atemzugvolumen 600ml, Atemfrequenz 12/min, PEEP 5 mbar, FiO₂ 30%) bzw. ein Sauerstoffpartialdruck unter 68 mmHg bei spontan atmenden Patienten unter Sauerstoffgabe) frühes Symptom der jeweiligen Sepsis. In mehr als $\frac{3}{4}$ der Fälle (59% - 89%, $\alpha=0,05$) trat dieses Leitsymptom früher auf als alle anderen definierenden Organdysfunktionen zusammengenommen. In 79% der Fälle (63% - 90%, $\alpha=0,05$) trat die Oxygenierungsverschlechterung früher auf als eine PCT-Erhöhung über 2 ng/ml, in fast 60% der Fälle war das PCT zum Zeitpunkt des Auftretens des Leitsymptoms im Normbereich.

In 2/3 der Fälle konnte der Fokus der jeweiligen Sepsis mit bildgebenden Untersuchungen nicht sicher ermittelt werden. Dagegen stellte sich bei 28 Patienten mit einer Operation in der aktuellen Anamnese (41 Tage) in 23 Fällen (82%) der Fokus der Sepsis als identisch mit dem Ort der vorausgegangenen Intervention dar (65% - 92%, $\alpha=0,05$). Bei einer abdominalen Voroperation in der Akutanamnese (14 Fälle) war der Fokus der dann auftretenden Sepsis in allen Fällen abdominal (80% - 100%, $\alpha=0,05$). Bei 15 Patienten waren als saniert geltende Infektionsherde bekannt, in 11 dieser Fälle (73%) wurde der Fokus der Sepsis am Ort des als saniert geltenden Infektionsherdes (Rezidiv) nachgewiesen (47% - 89%, $\alpha=0,05$).

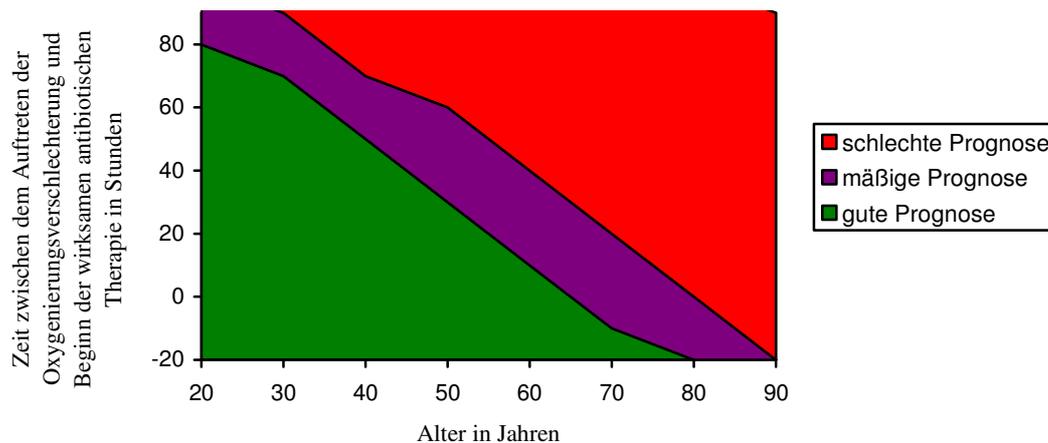
Signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten zeigten sich im Alter der Patienten, in der Zeit zwischen Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und dem Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie, der Leukozyten 24 h vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung sowie den maximalen Leukozyten- und Laktatwerten.

U-Test nach Mann-Whitney	überlebend	versterbend	p
Alter (in Jahren)	47	67	0,02
Zeit zwischen Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie (h)	16	55	0,04

Bei der Diskriminanzanalyse erweisen sich bereits in der Frühphase der Erkrankung die Zeit zwischen dem Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie und dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und das Alter der Patienten als geeignete Variablen zur Trennung der überlebenden und versterbenden Patienten. Unter Verwendung dieser beiden Variablen lässt sich in 83% der Fälle die Prognose richtig vorhersagen. Eine gute Prognose erfordert demnach bei steigendem Alter der Patienten einen zunehmend früheren Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie in Bezug zum Auftreten des Leitsymptoms.

Bei der logistischen Regression bestätigen sich bei Einsatz derselben Variablen im Prinzip die Ergebnisse der Diskriminanzanalyse im Hinblick auf die Eignung von Alter und Therapiebeginn zur Berechnung der ODDs versterbende/überlebende Patienten. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis erhöht sich um den Faktor 1,09 pro steigendes Lebensjahr und bei dem Beginn der antibiotischen Therapie in Bezug zum Auftreten des Leitsymptoms um den Faktor 1,04 pro Stunde verzögertem Therapiebeginn zu Ungunsten der Versterbenden.

Diskriminanzfunktion



Prognose der schweren Sepsis in Abhängigkeit von Alter und Therapiebeginn

Schlussfolgerung:

Das Fehlen eines sepsisspezifischen Surrogatmarkers und die damit per definitionem verbundene Notwendigkeit des Vorliegens mehrerer unspezifischer und in der Frühphase der Sepsis wenig sensitiver Parameter bedingen die noch immer häufig verspätete Diagnosestellung dieses Krankheitsbildes. Ein verzögerter Therapiebeginn verschlechtert aber gesichert die Prognose und wird mit den Ergebnissen dieser Untersuchung bestätigt.

Von allen untersuchten Parametern erweist sich eine akute Verschlechterung der Oxygenierung bei der Mehrzahl der Fälle als frühestes markantes Symptom der schweren Sepsis bei chirurgischen Intensivpatienten. Spezifität und Sensitivität können bei diesem Studienansatz nicht bestimmt werden. Die vorliegenden Ergebnisse, pathophysiologische Grundlagen und die allgemeine intensivmedizinische Erfahrung legen aber eine hohe Sensitivität und bei Ausschluss weniger Differenzialdiagnosen auch hohe Spezifität im untersuchten Patientengut nahe.

Durch die täglich mehrfach erforderlichen Blutgasanalysen bei beatmeten Patienten können sepsisinduzierte Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes potentiell frühzeitig erkannt werden als die Veränderungen seltener bestimmter sepsisassoziierter Parameter.

Die akute Verschlechterung der pulmonalen Funktion erfordert ähnlich wie bei einer akuten Kreislaufinsuffizienz nicht nur bei Intensivpatienten aufgrund der erheblichen therapeutischen Konsequenzen ohnehin eine umgehende Differentialdiagnostik. Dass die Verschlechterung der Oxygenierung einziges Frühsymptom einer schweren Sepsis sein kann, wird mit dieser Untersuchung sicher gezeigt und muss somit in die Differentialdiagnostik einbezogen werden.

Die Etablierung eines verbindlichen differentialdiagnostischen Algorithmus bei Auftreten markanter früher Leitsymptome einer Sepsis könnte zur früheren Diagnosestellung dieses mit einer hohen Sterblichkeit verbundenen Krankheitsbildes führen.

Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose könnte ein dann folgender therapeutischer Algorithmus zu einem früheren kausalen und symptomatischen Therapiebeginn führen, womit die Sterblichkeit der Sepsis gesichert und deutlich gesenkt werden kann (Siegmann-Igra et al 1998, Todeschini et al 1999, Behrendt et al 1999, Rivers et al 2001, Shah 2003, Brunkhorst et al 2009).

1. Einleitung

1.1. Inzidenz, Kosten und Prognose der Sepsis

Die Inzidenz der Sepsis hat sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte gesteigert und liegt bei etwa 3 bis 5 Erkrankungen pro 1.000 Einwohner im Jahr, wobei Frauen etwas seltener betroffen sind (Martin et al 2003). In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 154.000 Menschen an Sepsis, davon werden 75.000 Fälle mit schwerer Sepsis und septischem Schock (110 von 100.000 Einwohner) und zusätzlich 79.000 Fälle von Sepsis ohne Organdysfunktion (116/100.000) auf deutschen Intensivstationen behandelt (Brunkhorst et al 2006). Mit etwa 60.000 Todesfällen stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt und malignen Erkrankungen dar.

In Deutschland betragen die jährlichen Kosten der Sepsis für die Gesellschaft schätzungsweise zwischen 3,6 und 7,8 Mrd. EURO. Die direkten anteiligen Kosten, die allein für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis anfallen, liegen bei ca. 1,77 Milliarden Euro. Ca. 30% des Budgets für Intensivmedizin werden damit in die Behandlung der Sepsis investiert (Reinhart et al 2005). Die schwere Sepsis ist somit auch aus gesundheitsökonomischer Sicht von beträchtlicher Relevanz (Moerer, Burchardi 2006).

Die Prognose der Sepsis hat sich in den letzten Jahrzehnten trotz großer allgemeiner Fortschritte in der Intensivmedizin, der Entwicklung neuer, hoch wirksamer antimikrobieller Substanzen und trotz einer Vielzahl von Studien zur Beeinflussung der Mediator-Kaskade der Sepsis nicht wesentlich verbessert. Lediglich für das aktivierte Protein C konnte ein Überlebensvorteil der damit behandelten Patienten zumindest in einer Subgruppe gesichert werden (Bernard et al 2001).

Die 28-Tage-Letalität der Sepsis liegt insgesamt zwischen 20 und 40 %. Bei der schweren Sepsis steigt sie hingegen auf 40 bis 65 %, bei zusätzlichem ARDS bis 70%, beim septischen Schock bis 80% und beim septischen MOV bis auf nahezu 100%, so dass zusammenfassend etwa jeder zweite Patient mit einer schweren Sepsis an der Erkrankung verstirbt (Schuster, Müller-Werdan 2005, Costa et al 2006, Rosado et al 2011). Damit ist die Sepsis die häufigste Todesursache auf nichtkardiologischen Intensivstationen in Deutschland.

In der Gesamtpopulation der USA ist in den letzten Jahren ein Anstieg der Mortalität durch schwere Sepsis zu verzeichnen (Pinner et al 1996).

Nach wie vor haben viele der verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Ansätze bei der Sepsis einen niedrigen Evidenz- und Empfehlungsgrad.

Unstrittig ist dabei der entscheidende Wert einer chirurgischen Fokussanierung, sofern dies möglich ist (Empfehlung: Grad B, Evidenzgrad Ic), auch wenn prospektive randomisierte Studien aus ethischen Gründen hier kaum durchführbar sind und somit fehlen (AWMF - Leitlinien-Register Nr. 079 001, Reinhart, Brunkhorst 2010).

Darüber hinaus gibt es gesicherte Daten für einen Überlebensvorteil der Sepsispatienten, die frühzeitig mit einer wirksamen antibiotischen Therapie behandelt werden. Die Letalität der unbehandelten *Staphylococcus aureus* - Sepsis wird mit 76 - 90% angegeben, bei korrekter antibiotischer Therapie mit 48stündiger Verzögerung kann die Letalität auf 44%, bei sofortiger wirksamer antibiotischer Therapie auf 27% gesenkt werden. Ähnliches gilt für die Sepsis, die durch andere bakterielle Erreger und Pilze verursacht wird (Siegmann-Igra et al 1998, Todeschini et al 1999, Behrendt et al 1999).

Auch für die symptomatische Therapie der Sepsis konnte gezeigt werden, dass eine nur 6 Stunden früher beginnende ZVD - orientierte Intensivtherapie (early goal-directed therapy), die Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock um 16% senken konnte (Rivers et al 2001).

1.2. Definition von Sepsis und SIRS

Eine historische Definition der Sepsis wurde von dem deutschen Arzt und Bakteriologen Hugo Schottmüller 1914 veröffentlicht und hat noch heute Bedeutung.

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (Schottmüller 1914)

Eine moderne und im deutschen Sprachraum gebräuchliche Definition erfolgte durch Schuster und Müller-Werdan.

„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen“ (Schuster, Müller-Werdan 2005)

Im Jahr 1992 erfolgte im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) eine Definition und Stadieneinteilung von Sepsis und SIRS (Bone et al 1992, Abb.1).

Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis und schwere Sepsis (ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz)

I - Nachweis der Infektion

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II - Systemische Entzündungsreaktion (SIRS) (mindestens zwei Kriterien erfüllt)

- Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C
- Tachykardie: Herzfrequenz > 90/min
- Tachypnoe: Atemfrequenz > 20 oder Hyperventilation (PaCO₂ < 4,3 kPa bzw. < 33 mmHg)
- Leukozytose (> 12 GPT/l) oder Leukozytopenie (< 4 GPT/l) oder > 10 % unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

III - Akute Organdysfunktion / schwere Sepsis (mindestens ein Kriterium erfüllt)

- Hirnschädigung (Enzephalopathie): eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Abfall der Blutplättchen (Thrombozytopenie): innerhalb von 24 Stunden Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % oder Thrombozytenzahl $< 100 \text{ GPT/l}$ bei Ausschluss einer Erkrankung des Immunsystems oder einer akuten Blutung
- Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $< 70 \text{ mmHg}$ über mindestens 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen) - septischer Schock
- Sauerstoffmangel (Hypoxie): $\text{PaO}_2 < 10 \text{ kPa}$ ($< 75 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffverabreichung oder ein $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ Verhältnis $< 33 \text{ kPa}$ ($< 250 \text{ mmHg}$) bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung
- Akutes Nierenversagen: Harnproduktion (Diurese) $< 0,5 \text{ ml/kgKG/h}$ ($< 30 \text{ ml/h}$) für mindestens zwei Stunden, trotz ausreichender Volumensubstitution und / oder Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das Doppelte des lokal üblichen oberen Referenzwertes
- Metabolische Azidose: $\text{BE} < -5 \text{ mmol/l}$ oder Laktat $> 1,5$ facher Wert des lokal üblichen Referenzwertes ($> 3,1 \text{ mmol/l}$)

Abb. 1: Sepsisdefinition nach Bone

Unter SIRS wird eine generalisierte entzündliche Abwehrreaktion des Organismus auf verschiedene Ereignisse verstanden.

Eine Sepsis ist demnach ein SIRS aufgrund einer mikrobiellen Invasion durch Bakterien, Pilze oder Viren. Wie in „Sepsis und MODS“ von Werdan, Schuster und Müller-Werdan bemerkt, ist in Deutschland nach wie vor dieser Sepsisbegriff in der Praxis kaum anerkannt. Eine Sepsis wird oft erst als solche bezeichnet, wenn bereits mindestens eine Organdysfunktion und somit per definitionem eine schwere Sepsis oder gar ein septischer Schock vorliegt (Werdan, Schuster, Müller-Werdan 2005). Dieses Verständnis von Sepsis ist nicht sinnvoll, wenn man sich die Bedeutung des frühen Therapiebeginns bei der Sepsis mit einer Prognoseverschlechterung bei dem Auftreten bereits eines Organversagens vergegenwärtigt. Anders formuliert sinkt die Sterblichkeit der Sepsis, wenn die kausale und symptomatische Therapie bereits in einem früheren Stadium der Erkrankung beginnt, also bei einer Sepsis ohne Organdysfunktion bzw. bei einer schweren Sepsis ohne septischem Schock oder gar septischem MOV, woraus sich die Bedeutung der Formulierung „Sepsis ohne Organdysfunktion“ im Sinne der ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz ergibt.

Unter Verwendung der ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz - Kriterien als Einschlusskriterium für klinische Studien zu Diagnose und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks wurden konsistent hohe Letalitätsraten von ca. 40% - 60% beobachtet (Reinhart, Brunkhorst 2005, Rosado et al 2011).

Nach den „S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis - Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) 2010“ sollten deshalb trotz der geringen Spezifität die Kriterien der ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz weiter für die Diagnose der schweren Sepsis und des septischen Schocks Verwendung finden.

1.3. Definition des ARDS, Pathophysiologie des septischen Organversagens

Das akute Lungenversagen ist eine plötzlich auftretende, ausgeprägte pulmonale Insuffizienz bei vorher lungengesunden Patienten, die unterschiedliche Ursachen haben kann. Die Inzidenz des ARDS wird mit 2 - 28 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben. Die Letalität ist in den letzten Jahrzehnten gesunken, beträgt jedoch noch immer etwa 40 %, wobei die Letalität vor allem durch die Grunderkrankung und damit auslösende Ursache des ARDS bestimmt wird (Definition Tab.1).

	AECC - Definition (Bernard et al 1994)	Berlin - Definition (Ranieri et al 2012)
Zeitlicher Verlauf	Akuter Beginn	Beginn innerhalb 1 Woche bei bekannter Ursache oder neuer verschlimmter Symptome
Röntgen - Thorax	Bilaterale Infiltrate	Bilaterale Infiltrate, die sich nicht vollständig durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Rundherde erklären lassen
Ursache des Lungen-oedems	PAWP < 18mmHg oder alternatives Verfahren zum Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz	Respiratorische Insuffizienz nicht ausschließlich über Herzversagen oder Volumenüberschuss erklärbar
Oxygenierung	ALI: $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg ARDS: $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg	Mildes ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg und > 200 mmHg Moderates ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg und > 100 mmHg Schweres ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg - PEEP bzw. CPAP jeweils ≥ 5 cmH ₂ O

Tab. 1: Definition des ARDS

Grundsätzlich können sowohl direkte pulmonale Schädigungen als auch extrapulmonale Ursachen zu einem ARDS führen, wobei Unterschiede bei pulmonaler und extrapulmonaler Genese des ARDS nachweisbar sind (Gattinoni et al 1998). Zu den direkten pulmonalen Schädigungen können die Aspiration von Mageninhalt, eine Aspiration von Salz- oder Süßwasser, die Inhalation toxischer Gase (toxisches Lungenoedem) oder die Inhalation von hyperbarem Sauerstoff führen. Darüber hinaus kann eine Pneumonie eine direkte Lungenschädigung verursachen. Zu den indirekten pulmonalen Schädigungen können die Sepsis, das Polytrauma, die Verbrennungskrankheit, ein Schock unterschiedlicher Genese, eine Massentransfusion (TRALI, von manchen Autoren nicht zum ARDS gehörig beschrieben (Marino 2002)), eine Verbrauchskoagulopathie oder eine Pankreatitis führen. Die häufigste Ursache des ARDS ist in über 60% der Fälle die schwere Sepsis (Sharma 2010).

Pathophysiologie des ARDS

Das ARDS ist eine typische Reaktion der Lunge auf unterschiedliche Ereignisse, die zu einer lokalen (pulmonale Ursache) oder systemischen Entzündungsreaktion (extrapulmonale Ursache) führen. Das ARDS extrapulmonaler Genese ist somit als pulmonale Manifestation eines SIRS zu verstehen, wobei es sich sowohl um eine mikrobiell bedingte als auch um eine

nichtinfektiöse Ursache des SIRS handeln kann. Dies kommt in der Definition von Sepsis und SIRS zum Ausdruck, bei der pulmonale Symptome eine wichtige Rolle spielen.

Verschiedene Toxine, Traumata und Infektionen können direkt und indirekt zu einer massiven Freisetzung inflammatorischer Mediatoren führen. Durch die besondere Lage der Lunge im Kreislauf kann diese auch als erster kapillärer Filter für eben jene Noxen, Mikroben oder deren Bestandteile angesehen werden, so dass es primär vor allem in der Lunge bzw. ihrem Kapillarnetz zu einer Konzentration dieser ein SIRS auslösender Faktoren kommt.

Chemotaxis führt dann zu einer Akkumulation von Granulozyten und Makrophagen in der Lunge (pulmonale Granulozytose), wobei die genannten Entzündungszellen zur Produktion und Freisetzung verschiedener Mediatoren angeregt werden. Neben O_2 - und Hydroxylradikalen, Proteasen, Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels und des Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-Systems, werden proinflammatorische Zytokine ($TNF\alpha$, IL1, IL6 usw.) freigesetzt. Außerdem kommt es zur Thrombozytenaggregation und einer Thromboxan A_2 -Ausschüttung. Diese Mediatoren führen letztlich zu einer Schädigung des lungeneigenen Gefäßendothels bzw. der alveolokapillären Membran durch Zerstörung der zonula occludens. Dies führt zum Kapillarlecksyndrom, woraufhin sich bei ausgeprägter Entzündungsreaktion bereits nach wenigen Stunden ein eiweißreiches interstitielles und bald auch alveoläres Lungenödem entwickelt. Das extravaskuläre Lungenwasser liegt physiologisch bei etwa 500 ml und steigt bei einem ARDS bis auf das Achtfache an. Neben einer Verlängerung der Diffusionsstrecke für Sauerstoff fallen Ventilationsbereiche durch Dys- bzw. Atelektasen v.a. in den abhängigen Lungenabschnitten für den Gasaustausch aus. Durch eine direkte zytotoxische Schädigung der Alveolarzellen vom Typ 1 durch das Lungenödem kommt es zusätzlich zu einer Verminderung von surfactant, was diesen Prozess weiter verstärkt. Schließlich führen diese Mechanismen zum intrapulmonalen Shunt und somit zu einer systemischen arteriellen Hypoxaemie (Burchardi, v. Sydow 2005).

Klinisch kann dieses frühe Stadium eines SIRS durch eine kompensatorische Hyperventilation und somit Hypokapnie gekennzeichnet sein, wobei der Sauerstoffpartialdruck durch diese kompensatorische Hyperventilation im Initialstadium noch im Normbereich liegen kann. Zum Teil erklärt sich dadurch auch die frühe reaktive Tachykardie, die ebenfalls Definitionskriterium von Sepsis und SIRS ist.

Im strengeren Sinne ist damit die Hyperventilation bzw. Hyperkapnie bereits Zeichen der pulmonalen Dysfunktion, wobei per definitionem der ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz erst ein $PaO_2 < 10 \text{ kPa}$ ($< 75 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffverabreichung oder ein PaO_2/FiO_2 Verhältnis $< 33 \text{ kPa}$ ($< 250 \text{ mmHg}$) beatmeter Patienten bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung zur Graduierung eines schweren SIRS bzw. einer schweren Sepsis berechtigt. Dies und die Tatsache, dass 98% des Herzzeitvolumens primär die Lunge passieren, erklären pathophysiologisch den frühen Beginn der pulmonalen Dysfunktion vor anderen definierenden Organversagen einer schweren Sepsis.

Neben den allgemeinen Mechanismen, die unabhängig von der Ursache des ARDS bzw. SIRS die pulmonale Dysfunktion auslösen, kann es bei einer systemischen Infektion zusätzlich zu einer direkten massiven Mediatorausschüttung durch Wirkung verschiedener Zellbestandteile der Erreger kommen. Hier spielen vor allem die Endotoxine gramnegativer Bakterien sowie Exotoxine und Superantigene grampositiver Erreger eine wichtige Rolle. Dies zeigt sich einerseits in der Expression spezifischer endotoxinbindender Moleküle und dem Vorhandensein hochaffiner Endotoxinrezeptoren bei den Targetzellen, deren Besetzung Veränderungen in der Proteinexpression triggert. Andererseits können Superantigene wie die Staphylokokkenenterotoxine A bis E unter Umgehung des Kontrollmechanismus der Antigenpräsentation direkt T-Lymphozyten aktivieren, was wiederum zu einer massiven Zytokinfreisetzung bis zum letalen septischen Schock führen kann. Weitere bakterielle Toxine bzw. Zellbestandteile wie ADP-ribosylierende Toxine, Peptidoglykan,

immunstimulatorische DNS oder so genannte Porenbildner können die Bildung und Ausschüttung der Mediatoren weiter verstärken (Müller-Werdan, Schuster 2005). Dies erklärt auch, dass vor allem das infektiös bedingte SIRS, also die Sepsis, mit einer besonders frühen und schweren pulmonalen Dysfunktion einhergehen kann. Eine ausgeprägtere Gasaustauschstörung mit niedrigeren Horowitz - Indices sowie eine höhere Sterblichkeit bei sepsisbedingtem ARDS im Vergleich zu nicht sepsisindiziertem akutem Lungenversagen sind gesichert (Sheu 2010).

Pathophysiologie des septischen Nieren-, Leber- und Herz - Kreislaufversagens

Die wichtigste Ursache des septischen Nierenversagens ist ein persistierender Volumenmangel im Rahmen des septischen Schocks (prärenales Nierenversagen). Weitere Faktoren, die zu einem Nierenversagen beitragen können, sind die Hypoxie im Rahmen des septischen Lungenversagens, das Vorliegen einer Anämie, die Gabe nephrotoxischer Substanzen, wie Aminoglykoside oder Amphotericin und schließlich die Schädigung der Niere im Rahmen des septischen Leberversagens (hepatorenales Syndrom). Zudem kann die Niere direkt infektiös bei Vorliegen einer bakteriellen Nephritis oder Pyelonephritis oder indirekt durch mikrobielle Toxine geschädigt werden. Aus der Pathophysiologie lässt sich vor allem im Hinblick auf die sekundäre Beteiligung der Niere im Rahmen des septischen Schocks der meist späte Beginn des septischen Nierenversagens erklären.

Ähnlich dem septischen Nierenversagen kann es beim protrahierten septischen Schock aufgrund der verminderten Splanchnikusperfusion zu einer hypoxischen Leberzellschädigung mit massivem Transaminasenanstieg bis zum Leberzellzerfall kommen. Durch die pathophysiologische Abhängigkeit vom septischen Schock tritt diese Schädigung der Leber typischerweise in einem späten Stadium der Sepsis auf. Darüber hinaus kann es auch im Frühstadium der Sepsis durch die besondere anatomische Lage der Leber zu einer Schädigung des Organs kommen. Bei einer Infektion im Splanchnikusgebiet kommt es durch die primäre Perfusion der Leber zu einer hohen Endotoxin- und Bakterienbelastung des Organs, wodurch in der Leber Sepsismediatoren produziert und freigesetzt werden, was die systemische Entzündungsreaktion verstärkt. Zusätzlich können direkte zytotoxische Effekte durch Exo- oder Endotoxine die Organzellen schädigen (Winkler 2005, Marzi 1994).

Der septische Schock beschreibt eine anhaltende sepsisinduzierte Hypotension mit Hypoperfusions- oder Organdysfunktionszeichen. Definiert ist dabei ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg, ein MAP < 60 mmHg oder ein Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 40% im Vergleich zum Ausgangswert trotz adäquater Volumenzufuhr in Abwesenheit anderer Schockursachen (Levi et al 2003).

Hauptursache des septischen Schocks ist eine hochgradige therapierefraktäre Vasodilatation, die zu einem relativen Volumenmangel führt, der zusätzlich durch ein Kapillarleck mit Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßsystem in extravasale Gewebe verstärkt wird (Fishel et al 2003, Janssens 2003, Vincent 2001). Ursächlich für die Vasodilatation ist vor allem die durch Bakterientoxine und Sepsismediatoren verursachte Bildung von Stickoxid, die verminderte Ansprechbarkeit der α -Adrenorezeptoren der Gefäßmuskulatur auf Katecholamine sowie die zunehmende Azidose (Tsuneyoshi et al 1996, Müller-Werdan, Werdan 2005).

Neben der Kreislaufdepression kann eine ebenfalls durch mikrobielle Toxine oder Mediatoren verursachte direkte Herzschädigung mit verminderter früher systolischer Funktionsstörung des linken Ventrikels den Schock weiter verstärken (septische Kardiomyopathie) (Schuster 1989, Charpentier et al 2004).

Die Pathophysiologie des septischen Herz-Kreislauf-Versagens erklärt damit bei massiver Mediator- oder Toxinfreisetzung den mitunter frühen Beginn dieses schweren Organversagens im Verlauf einer septischen Erkrankung.

1.4. Ziele der Arbeit

Die frühzeitige kausale und symptomatische Therapie der Sepsis kann die Sterblichkeit an diesem Krankheitsbild signifikant und relevant senken. Um eine Sepsis im Frühstadium der Erkrankung diagnostizieren zu können und somit die Voraussetzung für eine unmittelbare Therapie zu schaffen, sind deshalb jederzeit verfügbare, möglichst sensitive und spezifische klinische und paraklinische Parameter zur Erfassung der Diagnose erforderlich. Da es sich bei einer Sepsis aber nicht um eine spezifische Erkrankung per se, sondern um ein Syndrom handelt, erfüllt bislang kein allein verwendeter diagnostischer Parameter diesen Anspruch, was sich in der Sepsisdefinition nach Bone widerspiegelt (Bone et al 1992).

Die mikrobiologische Diagnostik erfordert einen oft erheblichen Zeitraum, womit sie zur frühen Diagnosestellung einer Sepsis wenig beitragen kann.

Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich bei der Diagnosestellung einer Sepsis bei Intensivpatienten. Sind diese Patienten analgosediert und beatmet, ist die klinische Beurteilung eingeschränkt, womit ein wesentliches Kriterium zur Diagnosestellung zum Teil entfällt. Damit kann in vielen Fällen der klinische oder mikrobiologische Nachweis einer Infektion als Voraussetzung der Sepsisdiagnose in der Frühphase der Erkrankung nicht erbracht werden. Zudem sind die ohnehin unspezifischen Kriterien eines SIRS (Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytenzahl) noch weniger aussagekräftig als bei nicht intensivmedizinisch behandelten Patienten. Selbst für den relativ spezifischen Sepsisparameter Procalcitonin ist die Spezifität unter intensivmedizinischen Bedingungen eingeschränkt, da einerseits große Traumen und Operationen zu einer Erhöhung und andererseits schwere Verläufe einer Sepsis mit relativ niedrigen Werten einhergehen können. Entsprechend ergab eine Metaanalyse von über 18 Studien eine vergleichsweise geringe Aussagekraft des Procalcitonin-Screenings bei Intensivpatienten (Tang et al 2007). Die Kriterien der akuten Organdysfunktion (Enzephalopathie, Thrombozytopenie, Hypotonie, Hypoxie, Nierenversagen und Azidose) weisen ihrerseits primär auf die Schwere, nicht aber die Genese des Krankheitsbildes hin. Aus dieser Konstellation ergibt sich die nur eingeschränkte Verwendbarkeit der Sepsiskriterien nach Bone zur Frühdiagnose der Sepsis, vor allem bei Intensivpatienten.

Aus der Tatsache, dass 98% des Herzzeitvolumens primär die Lunge passieren, kann pathophysiologisch die frühere Schädigung dieses Organs im Vergleich zu anderen Organen abgeleitet werden. Ausdruck findet die Schädigung der Lunge in einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut. Aus diesem Grund wurden die Blutgasanalysen von Patienten mit gesicherter schwerer Sepsis im zeitlichen Verlauf untersucht.

Ziel war die mögliche Etablierung eines einfachen und sensitiven sowie unter Berücksichtigung leicht auszuschließender Differenzialdiagnosen spezifischen Parameters (PaO₂ bzw. Horowitz-Index) zur Frühdiagnose einer schweren Sepsis bei chirurgischen Intensivpatienten als Voraussetzung eines frühzeitigen Therapiebeginns mit dem potentiellen Ziel der Senkung der Sterblichkeit, woraus sich folgende Fragestellung ergibt:

Ist die plötzliche Verschlechterung der Oxygenierung bei einer relevanten Patientenzahl frühestes Zeichen einer schweren Sepsis?

In diesem Zusammenhang soll die Wertigkeit der untersuchten Vergleichsparameter zur Frühdiagnose der schweren Sepsis in Bezug zum Beginn der pulmonalen Dysfunktion eingeschätzt werden. Daraus ergibt sich folgende sekundäre Fragestellung:

Gibt es frühe Prognosefaktoren für das Überleben oder Versterben von Patienten mit schwerer Sepsis in Bezug zum Beginn der pulmonalen Dysfunktion?

2. Methodik

2.1. Definition der Zielgröße (PaO₂ und Horovitz-Index)

Nach der Sepsisdefinition nach Bone von 1992 beschreibt ein PaO₂/FiO₂ Verhältnis < 33 kPa (< 250 mmHg) bei beatmeten Patienten oder ein PaO₂ < 10 kPa (< 75mmHg) unter Sauerstoffgabe bei spontan atmenden Patienten (akute Organdysfunktion) die Diagnose „schwere Sepsis“, sofern die allgemeinen Sepsisdefinitions-kriterien vorliegen.

In dieser retrospektiven Studie wurde eine ausgeprägtere Verschlechterung der Oxygenierung als Einschlusskriterium definiert, da bei der Auswertung in dieser Studie nicht verwendeter Patientenakten chirurgischer Intensivpatienten wiederholt auch bei nichtseptischen Patienten Oxygenierungsindices unter 33 kPa (250 mmHg) bei beatmeten Patienten oder ein Sauerstoffpartialdruck < 10 kPa (< 75 mmHg) bei spontan atmenden Patienten festgestellt wurde. Ein Oxygenierungsindex < 26,7 kPa (< 200 mmHg) in Anlehnung an die Definition des moderaten ARDS bei beatmeten Patienten oder ein Sauerstoffpartialdruck < 9 kPa (< 67,5 mmHg) unter Sauerstoffgabe bei spontan atmenden Patienten, erwies sich als spezifischer für das Vorliegen einer schweren Sepsis als die in der Sepsisdefinition nach Bone festgesetzten Grenzwerte der pulmonalen Dysfunktion.

Die Patienten wurden standardisiert volumenkontrolliert (IPPV) mit einem Atemzugvolumen von 600ml, einer Atemfrequenz von 12 pro Minute, einem PEEP von 5mbar und einem FiO₂ von 30% beatmet. Bei schwerer pulmonaler Dysfunktion erfolgte die Anpassung des Beatmungsstandards zum Erreichen einer ausreichenden Oxygenierung vor allem über eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration der Atemluft (FiO₂), weniger über eine Erhöhung von Atemfrequenz und PEEP, so dass sich der Oxygenierungsindex nach Horovitz als geeigneter Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion herausstellte.

Zusammenfassend wurden die folgenden Einschlusskriterien der Studie definiert:

- Persistierender Abfall des Oxygenierungsindex < 26,7 kPa (< 200 mmHg) bei beatmeten Patienten (moderates ARDS) und um mindestens 5 kPa (37,5 mmHg) im Vergleich zu mindestens einer der vorangegangenen drei Blutgasanalysen

ODER

- Persistierender Abfall des Sauerstoffpartialdruckes < 9 kPa (< 68 mmHg) unter Sauerstoffgabe über Nasensonde / Maske bei spontan atmenden Patienten und um mindestens 2 kPa (15mmHg) im Vergleich zu mindestens einer der vorangegangenen drei Blutgasanalysen

ODER

- stationäre Aufnahme spontan atmender Patienten mit einem Sauerstoffpartialdruck < 9 kPa (< 67,5 mmHg) unter Sauerstoffgabe über Nasensonde / Maske

UND

- Vorliegen einer Sepsis nach den Definitionskriterien nach Bone von 1992 zum Zeitpunkt der Verschlechterung der Oxygenierung oder unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang

Unter unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang wird dabei das Vorliegen von mindestens zwei SIRS - Kriterien bis zu 48 Stunden vor oder nach dem Auftreten des Leitsymptoms (Verschlechterung der Oxygenierung) und der Nachweis eines plausiblen septischen Fokusses bzw. Erregers verstanden.

2.2. Darstellung des Patientenkollektivs

Es wurden retrospektiv 28 chirurgische Intensivpatienten erfasst, die im Verlauf ihrer Behandlung auf der chirurgischen Intensivstation der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken „Bergmannstrost“ in Halle im Jahr 2008 eine gesicherte schwere Sepsis oder einen septischen Schock mit und ohne MODS entwickelten. Fünf dieser Patienten entwickelten nach überstandener erster Sepsis eine zweite Sepsis mit unterschiedlichem Fokus oder ein Rezidiv der Sepsis, so dass insgesamt 33 Episoden (Fälle) schwerer Sepsis dokumentiert wurden. Aufgrund des Schwerpunktes der Klinik sind mit 13 Fällen einer schweren Sepsis bei 10 polytraumatisierten Patienten (durchschnittlicher ISS 36 (+/-7,5)) diese Patienten im Patientenkollektiv überproportional enthalten.

Die Selektion der Patienten erfolgte durch eine Prüfung von Patientenakten im Hinblick auf das Vorliegen einer pulmonalen Dysfunktion bei denjenigen Patienten, die im oben genannten Zeitraum eine gesicherte schwere Sepsis erlitten. Die Patienten waren dem Autor entweder bereits bekannt oder wurden über eine Suchmaschine („Sepsis“, „Peritonitis“, „Pneumonie“, usw.) aus den Epikrisen der Intensivstation ermittelt. Aufgrund des erheblichen zeitlichen Aufwandes bei der Erfassung jedes einzelnen Patienten mit allen relevanten Parametern im zeitlichen Verlauf der Erkrankungen wurde die Auswahl auf eine Fallzahl von 33 beschränkt, da dies für die statistische Bearbeitung und somit zur Beantwortung der Fragestellung ausreichend war. Das heißt, dass aus dem Patientenkollektiv aller chirurgischen Intensivpatienten mit einer schweren Sepsis und einer pulmonalen Dysfunktion aus dem Jahr 2008 eine zufällige Auswahl ohne Anspruch auf Vollständigkeit erfolgte. Dabei wurde kein Patient, der die Kriterien dieser Studie erfüllte, primär oder sekundär aus der Studie ausgeschlossen. Nicht eingeschlossen wurden lediglich Patienten, bei denen sich retrospektiv der Krankheitsverlauf aus der Krankenakte nicht ausreichend beurteilen ließ oder bei denen wesentliche Daten zur Beurteilung oder Auswertung fehlten.

2.3. Darstellung der Kontrollparameter und Nebenzielparameter

Untersucht wurden die typischerweise bei einer Sepsis veränderten klinischen und paraklinischen Parameter unter besonderer Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der pathologischen Veränderungen. Die meisten der untersuchten Parameter wurden routinemäßig zweimal täglich (7 Uhr und 19 Uhr) bestimmt, Blutgasanalysen wurden drei- bis sechsmal täglich untersucht, bei akuter Verschlechterung der Oxygenierung auch öfter. Blutdruck, Herzfrequenz und, sofern ein PDMS verwendet wurde, compliance und resistance der Lunge wurden kontinuierlich gemessen und stündlich dokumentiert.

Das zeitliche Auftreten der Veränderungen der verschiedenen Sepsisparameter und der Zeitpunkt therapeutischer Maßnahmen wurden mit dem definierten Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung verglichen.

Die untersuchten Parameter waren Sauerstoffpartialdruck bzw. Oxygenierungsindex nach Horowitz (Zielparameter) und Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut, die Leukozytenzahl, die Thrombozytenzahl, CRP, PCT, Fibrinogen, Quick - Wert, AT III, Laktat, Kreatinin, Bilirubin, ASAT und ALAT, arterieller pH-Wert und Basenüberschuss, außerdem Herzfrequenz, Blutdruck mit eventuellem Beginn der Katecholaminpflichtigkeit, Stundendiurese, mögliche neurologische Symptome, die Körpertemperatur sowie compliance und resistance der Lunge, sofern ein PDMS verwendet wurde.

Notwendig war die Erfassung aller genannten Parameter im Verlauf, da die primäre Fragestellung das zeitliche Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung im Vergleich zu anderen möglichen Sepsisparametern ist und weiterhin eine prognostische Einschätzung der schweren Sepsis im Sinne der sekundären Fragestellung der Studie diese Datenerhebung erforderlich machte.

Erfasst wurden außerdem Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen der Patienten, der Fokus der Sepsis incl. der Nachweismethoden des jeweiligen Fokus, die entsprechenden Erregernachweise sowie die Untersuchungsmaterialien der Erregernachweise (Blutkultur, Abstrich usw.), der Schweregrad der Sepsis, die Zeit zwischen Beginn der antibiotischen bzw. kausalen chirurgischen Therapie und der plötzlich verschlechterten Oxygenierung sowie das Überleben oder Versterben der Patienten.

Eine Erfassung dieser Parameter war notwendig, um einerseits das Vorliegen der schweren Sepsis in jedem Fall beweisen sowie den Verlauf der Erkrankungen beurteilen zu können, andererseits mussten die Daten wiederum zur Beantwortung der sekundären Fragestellung einer prognostischen Einschätzung der Erkrankung erhoben werden.

Alle Parameter wurden durch den Autor entweder direkt aus der Patientenakte oder aus den entsprechenden Computersystemen zur Datenerfassung entnommen und in einer Exceltabelle[®] zusammengefasst. Im Rahmen der Erfassung der Parameter erfolgte dabei eine Plausibilitätskontrolle durch die Beurteilung der Daten im Verlauf sowie im Gesamtkontext der Erkrankungen, um eine fehlerhafte Datenerhebung soweit möglich zu vermeiden.

Die persönlichen Patientendaten wurden durch die Verwendung von Patientennummern gegenüber Dritten verschlüsselt.

2.4. Wissenschaftliche Methodik dieser Studie

Die primäre Zielstellung dieser Studie ist die Klärung der Frage, ob eine akute Verschlechterung der Oxygenierung bei chirurgischen Intensivpatienten bei einer relevanten Patientenzahl frühestes markantes Symptom einer schweren Sepsis ist.

In diesem Zusammenhang erfolgt die Angabe von Wahrscheinlichkeiten für das frühere zeitliche Auftreten dieses Merkmals im Vergleich zu anderen typischen Sepsisparametern durch die Verwendung „Neuer prozentualer Konfidenzgrenzen“ (beschreibende Statistik).

Um die sekundäre Fragestellung einer prognostischen Einschätzung der schweren Sepsis beantworten zu können, wurde bei geeigneten Parametern der U-Test nach Mann-Whitney zum Vergleich der überlebenden und versterbenden Patienten verwendet.

Durch die Verwendung multivariater Analysen (Diskriminanzanalyse, Logistische Regression) wurden diese Parameter zur Identifizierung prognostischer Faktoren in der Frühphase der schweren Sepsis für das Überleben bzw. Versterben der Patienten zusammengefasst (konfirmatorische Statistik).

Das Signifikanzniveau wurde bei allen statistischen Untersuchungen auf 5% ($\alpha=0,05$) festgesetzt.

Zum wissenschaftlichen Arbeiten gehört in diesem Rahmen selbstverständlich eine Plausibilitätskontrolle im Sinne der Darstellung einer pathophysiologischen Erklärung der Ergebnisse der empirischen Untersuchungen.

2.5. Demografische und Basis - Daten der Patienten

Variable (Einheit)	Mittelwert (+/- SD)	n=
Alter (Jahre)	57,6 (+/-19,7)	33
Geschlecht (%)		
weiblich	45,5	15
männlich	54,5	18
Zeit zwischen Aufnahme auf die ITS und Ereignis (Tage)	9,6 (+/-15,4)	33
Dauer des Aufenthaltes auf der ITS (Tage)	28,8 (+/-17,8)	33
Grunderkrankung (%)		
Polytrauma (ISS)	39,4 (36 +/-7,5)	13
Intrakranielle Blutung	9,0	3
Abdominale Operation bei maligner Grunderkrankung	15,2	5
Perforation eines abdominalen Hohlorgans	15,2	5
Abszess, tiefe Infektion	15,2	5
Pneumonie bei chirurgischer Grunderkrankung	6,0	2
Beatmung vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (%)	60,6	22
Katecholaminpflichtigkeit vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (%)	39,4	13
Fokus der Sepsis (%)		
Peritonitis, intraabdominaler Abszess	45,5	15
Pneumonie, Pleuritis	24,2	8
Abszess, Empyem, tiefe Wundinfektion	30,3	10
Schweregrade der Sepsis (%)		
schwere Sepsis	100	33
septischer Schock	90,9	30
septisches MOV	54,5	18
Erreger der Sepsis (%)		
grampositiv	42,4	14
gramnegativ	18,2	6
Mischkulturen grampositiv/gramnegativ/Pilze	36,4	12
unbekannt	3	1
Medien der Erregernachweise (%)		
Abstrich, PE, Punktat	72,7	24
Blutkultur	36,4	12
BAL/TS	18,2	6
negativ	3	1
Zeit zwischen Ereignis und Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie (Stunden)	26,9 (+/-30,7)	23
Zeit zwischen Ereignis und kausaler Operation (Stunden)	48,9 (+/-55,8)	17
Überleben/Versterben der Patienten (%)		
versterbend	51,5	17
überlebend	48,5	16
Voroperation in den letzten 7 Tagen vor Ereignis (%)	63,6	21
Bekannter Infektionsherd der aktuellen Anamnese (%)	45,5	15

Tab. 2: Demografische und Basis - Daten der Patienten

Laborparameter vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (Ereignis)

Laborparameter (Einheit)	Mittelwert (+/- SD)	n=
Oxygenierungsindex 4,7h (+/-2,2) vor Ereignis (kPa)	33,5 (+/-7,4)	19
Sauerstoffpartialdruck 5,4h (+/-2,7) vor Ereignis (kPa)	10,7 (+/-1,4)	9
Compliance 3,1h (+/-4,0) vor Ereignis (ml/mbar)	56,0 (+/-25,0)	18
Resistance 3,1h (+/-4,0) vor Ereignis (mbar/l/s)	13,4 (+/-5,3)	18
Leukozyten 5,8h (+/-4,0) vor Ereignis (GPT/l)	14,9 (+/-7,2)	33
CRP 10,3h (+/-7,0) vor Ereignis (mg/l)	189,9 (+/-127,6)	33
PCT 11,3h (+/-7,3) vor Ereignis (ng/ml)	1,8 (+/-2,3)	26
Fibrinogen 10,1h (+/-6,8) vor Ereignis (g/l)	5,4 (+/-1,6)	28
Körpertemperatur 6,4h (+/-17,4) vor Ereignis (°C)	37,7 (+/-1,0)	30
Herzfrequenz 1,0h (+/-0,0) vor Ereignis (bpm)	105,3 (+/-21,3)	30
Laktat 15h (+/-9,9) vor Ereignis (mmol/l)	2,6 (+/-2,8)	19

Tab. 3: Initiale Laborparameter der Patienten

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Patientendaten

3.1.1. Alter und Geschlecht

Das mittlere Alter der erfassten Patienten war 57,6 Jahre (+/-19,7).

Es wurden 16 männliche und 12 weibliche Patienten erfasst.

Ein signifikanter Unterschied des Alters oder des Geschlechts in Bezug zur Zielgröße (Oxygenierung bzw. Oxygenierungsindex) ließ sich nicht feststellen. Die über dem mittleren Patientenalter liegenden Patienten hatten zum Zeitpunkt der akuten Verschlechterung der Oxygenierung einen geringfügig besseren Oxygenierungsindex (22,2 kPa vs. 20,6 kPa bei beatmeten Patienten) bzw. eine geringfügig bessere Oxygenierung (8,2 kPa vs. 7,3 kPa bei spontan atmenden Patienten) als die jüngeren Patienten (< 57,2 Jahre), obgleich kein nachweisbarer Unterschied im Schweregrad der Sepsis zu diesem Zeitpunkt vorlag.

Das durchschnittliche Alter der überlebenden Patienten (47 Jahre) war signifikant ($p=0,02$) geringer als das der versterbenden Patienten (67 Jahre) (Tab.4, U-Test, Anlage 3).

U-Test nach Mann-Whitney	überlebend	versterbend	p
Alter (in Jahren)	47	67	0,02

Tab. 4: Prognose in Abhängigkeit vom Alter

3.1.2. Schweregrade der Sepsis und Überleben der Patienten

Bei allen Fällen sind die Definitionskriterien der schweren Sepsis nach Bone erfüllt.

Bei 30 von 33 Fällen lagen im Verlauf der Erkrankungen unabhängig vom zeitlichen Auftreten zusätzlich die Definitionskriterien des septischen Schocks vor, in 18 Fällen kam es per definitionem zum septischen Schock mit Multiorganversagen.

In 17 der 33 Fälle kam es zum exitus letalis, alle Patienten erfüllten zum Zeitpunkt des Versterbens die Definitionskriterien des MOV.

Die Schweregrade der Sepsis zeigten weder zum Ereigniszeitpunkt noch im Verlauf erkennbare Unterschiede in Bezug zu der absoluten Ausprägung der Oxygenierungsverschlechterung, das heißt, dass die Horovitz - Indices sowohl zum Ereigniszeitpunkt als auch in ihren niedrigsten Werten bei den Fällen mit schwerer Sepsis ohne Schock, bei den Patienten mit septischem Schock und bei denen mit septischem MOV keine wesentlichen Unterschiede zeigten.

Daraus folgt auch, dass sich bei den überlebenden Patienten lediglich die pulmonale Funktion nach wirksamer Therapie im Gegensatz zu den versterbenden Patienten besserte, die Oxygenierung aber wiederum sowohl zum Ereigniszeitpunkt als auch in seiner minimalen Ausprägung in beiden Gruppen kaum differierte.

3.2. Infektionsbezogene Daten

3.2.1. Hauptfokus der Sepsisfälle

Von den 33 erfassten Sepsisfällen hatten 15 Patienten eine Peritonitis, zum Teil kombiniert mit der Infektion einer Laparotomiewunde, wobei in 14 dieser Fälle die Perforation eines abdominalen Hohlorgans, in einem Fall die primäre Infektion der Laparotomiewunde ursächlich für die sekundären Peritonitiden war. Bei 8 Patienten führte eine Pneumonie zur jeweiligen Sepsis, ein Patient hatte eine superinfizierte nekrotisierende Pancreatitis mit sekundärer Peritonitis, vier Patienten waren an einem intraspinalen Abszess oder einer Spondylodiszitis erkrankt, zwei Patienten hatten eine eitrige Pleuritis, in einem dieser Fälle kombiniert mit einer Pneumonie, bei vier Patienten lag ein tiefer Wundinfekt inklusive einer Osteitis vor, bei einer Patientin konnte eine Perikarditis gesichert werden. Bis auf einen Fall konnte der Nachweis eines oder mehrerer plausibler Erreger in Bezug zum jeweiligen Fokus erbracht werden, so dass die genannten Hauptfokusse nebst den verursachenden Erregern der Sepsis verursachenden Infektionen in 32 von 33 Fällen als gesichert gelten können.

Die unterschiedlichen Fokusse zeigten keinen wesentlichen Unterschied in Bezug zur Ausprägung der Oxygenierungsverschlechterung zum Zeitpunkt des Auftretens derselben. In den Peritonitis bedingten Sepsisfällen war die mittlere Oxygenierung zum Zeitpunkt der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung durchschnittlich 8,6 kPa (8,2 kPa - 9 kPa) bei den spontan atmenden Patienten bzw. der mittlere Oxygenierungsindex 20,2 kPa (16 kPa - 24 kPa). Bei den pneumonischen Sepsisfällen war die Oxygenierung der spontan atmenden Patienten zum Ereignis 7,6 kPa (6,4 kPa - 8,5 kPa) bzw. der Oxygenierungsindex durchschnittlich 21,7 kPa (16 kPa - 26 kPa). In den restlichen Fällen konnte eine mittlere Oxygenierung der spontan atmenden Patienten von 7,8 kPa (6,2 kPa - 8,8 kPa) bzw. ein Oxygenierungsindex von 23,4 kPa (9 kPa - 17 kPa) zum Zeitpunkt des Ereignisses festgestellt werden.

Auch bei den jeweils niedrigsten Oxygenierungsindices konnte kein wesentlicher Unterschied in Bezug zum jeweiligen Fokus festgestellt werden. So hatten die Peritonitis bedingten Fälle einen minimalen mittleren Oxygenierungsindex von 15,7 kPa (7 kPa - 23 kPa), die Pneumonie bedingten Fälle einen minimalen Horovitz - Index von 13,4 kPa (5 kPa - 20 kPa) und die restlichen Fälle einen minimalen Oxygenierungsindex von 13,7 kPa (9 kPa - 17 kPa).

3.2.2. Klinischer und mikrobiologischer Nachweis einer Infektion

Erreger und Untersuchungsmaterialien der Erregernachweise

Bei den 15 Peritonitisfällen überwogen mit 12 Fällen deutlich die Mischkulturen verschiedener Enterobacteriaceae, oft kombiniert mit Enterokokken und Anaerobiern. Dominierend war der Nachweis von *Escherichia coli*, gefolgt von Enterokokken. In einem Fall konnte im Rahmen der Mischkultur MRSA (zusätzlich ausgeprägte Bauchdeckeninfektion nach Laparotomie) nachgewiesen werden, in zwei Fällen *Clostridium perfringens*, in einem Fall *Candida albicans*. Bei den drei Peritonitisfällen mit Monokultur konnte einmal *Escherichia coli*, einmal *Enterococcus faecium* und einmal *Streptococcus viridans* als verursachender Erreger gesichert werden.

Bei den sechs gesicherten Pneumonien konnten zweimal *Streptococcus pneumoniae*, dreimal *Staphylococcus aureus* und einmal *Pseudomonas aeruginosa*, jeweils als Monokultur,

nachgewiesen werden. In einem Fall konnte kein typischer Pneumonieerreger gesichert werden.

In einem Fall einer eitrigen Pleuritis wurden Streptococcus pyogenes und Staphylococcus aureus als verursachende Erreger nachgewiesen, in einem Fall ein multiresistenter Staphylococcus epidermidis (mehrfach gleicher multiresistenter Stamm in pleuralen Abstrichen und Blutkulturen).

Bei den tiefen Wundinfektionen bzw. tiefen Abszessen überwogen mit vier Fällen Monokulturen mit Staphylococcus aureus, gefolgt von drei Mischkulturen von Staphylococcus aureus mit gramnegativen Erregern. In einem Fall konnte eine Monokultur durch Pseudomonas aeruginosa, in einem Fall durch Klebsiella pneumoniae (ESBL) nachgewiesen werden. In dem Fall der Perikarditis purulenta lag eine Mischkultur mit Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes und Candida albicans vor.

In allen Peritonitisfällen konnte der Erregernachweis jeweils durch meist mehrfachen intrabdominalen Abstrich gesichert werden, in drei Fällen zusätzlich durch eine entsprechende Blutkultur. In den pneumonisch bedingten Sepsisfällen konnte in 5 von 7 Fällen der typische Erregernachweis in relevanter Keimzahl (mindestens 100.000 KBE/ml) in der BAL oder dem TS nachgewiesen werden, in einem Fall zusätzlich durch entsprechende Blutkultur, in einem weiteren Fall gelang der Nachweis ausschließlich durch eine Blutkultur (Pneumokokken), in nur einem Fall konnte der Erregernachweis bei klinisch hochwahrscheinlicher Diagnose der Pneumonie nicht erbracht werden. In den restlichen Fällen erfolgten die Erregernachweise ebenfalls durch direkten, meist interventionellen Abstrich, in neun dieser Fälle zusätzlich durch positive Blutkultur bei gleichem Erregerstamm.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den verschiedenen verursachenden Erregern der Sepsisfälle in Bezug zur absoluten Verschlechterung der Oxygenierung konnte nicht festgestellt werden. So wurde beispielsweise bei den Sepsisfällen, die durch eine Mono- oder Mischkultur von Staphylococcus aureus gekennzeichnet waren, ein mittlerer Oxygenierungsindex von 21,8 kPa (16 kPa - 24 kPa) bzw. eine mittlere Oxygenierung von 7,8 kPa (6,2 kPa - 8,8 kPa) zum Ereigniszeitpunkt bestimmt. In den nicht durch Staphylococcus aureus bedingten Fällen wurde zum Ereignis ein mittlerer Horowitz - Index von 21,4 kPa (16 kPa - 26 kPa) bzw. eine mittlere Oxygenierung von 8,1 kPa (6,4 kPa - 9 kPa) gemessen. Entsprechend zeigte sich kein nennenswerter Unterschied in der minimal bestimmten Oxygenierung bei den verschiedenen Erregern. Bei den Staphylococcus aureus Fällen lag der durchschnittliche minimale Oxygenierungsindex bei 15,9 kPa (5 kPa - 24 kPa), in den restlichen Fällen bei 14,4 kPa (7 kPa - 23 kPa).

Auch bei den insgesamt niedrigsten Oxygenierungsindices der verschiedenen Sepsisfälle (< 20 kPa zum Ereignis bzw. < 15 kPa minimaler Oxygenierungsindex) konnte keine Häufung eines bestimmten Erregers festgestellt werden.

Klinische Symptomatik einer Infektion

In lediglich 4 der 33 Fälle war die klinische Symptomatik zur Identifizierung einer Infektion wegweisend. In einem Fall handelte es sich um das klinische Bild eines akuten Abdomens, in einem Fall um den interventionellen Nachweis eines eitrigen Perikardergusses, der aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz echokardiografisch gesichert wurde. In den verbleibenden beiden Fällen führten eitrige Absonderungen aus Operationswunden zur klinischen Diagnose. In zwei dieser 4 Fälle traten die klinischen Symptome bereits vor dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung auf, in den beiden weiteren Fällen deutlich später. In allen vier Fällen wurde die klinische Diagnose mikrobiologisch bestätigt.

3.2.3. Interventionelle Eingriffe in der aktuellen Anamnese

In 28 der 33 Fälle erfolgte während des Aufenthaltes im Krankenhaus mindestens ein invasiver Eingriff, in zwei dieser Fälle handelte es sich um kleinere Eingriffe (eine ICP-Sonde, eine Thoraxdrainage). In 21 Fällen erfolgte eine Operation in den letzten 7 Tagen vor der dann auftretenden Verschlechterung der Oxygenierung (Ereignis) bzw. der dann auftretenden Sepsis, in einem Fall lag die Operation 12 Tage, in einem weiteren Fall 41 Tage zurück.

In 23 der insgesamt 28 Fälle mit interventionellem Eingriff war der Fokus der späteren Sepsis identisch mit dem Ort der vorausgegangenen Intervention (in 22 Fällen identisch mit dem operativen Eingriff oder den operativen Eingriffen), wobei auch bei den 12 und 41 Tage vor dem Auftreten der Sepsis durchgeführten Operationen, der Ort der jeweiligen Intervention identisch mit dem Fokus der späteren Sepsis war, (Tab.5).

	N	F	F/N x 100	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$
Neue prozentuale Konfidenzgrenzen				Untere Grenze	Obere Grenze
Fokus der Sepsis am Ort der vorausgegangenen Intervention	28	23	82,1%	64,7%	91,8%

Tab. 5: Sepsisfokus und interventionelle Eingriffe in der Akutanamnese

3.2.4. Abdominale Operationen in der aktuellen Anamnese

In 14 Fällen erfolgte während des stationären Aufenthaltes der Patienten vor dem Auftreten der schweren Sepsis eine abdominale Operation, in 7 dieser Fälle erfolgten die Operationen aufgrund einer Peritonitis nach Perforation eines abdominalen Hohlorgans.

In allen dieser 14 Fälle war eine Peritonitis oder ein intraabdominaler Abszess auch der Fokus der dann auftretenden Sepsis, wobei es sich bei den 7 Fällen mit initial vorliegender Peritonitis bei Perforation eines abdominalen Hohlorgans somit im Sinne eines Rezidivs um eine Naht- bzw. Anastomoseninsuffizienz handelte, (Tab.6).

	N	F	F/N x 100	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$
Neue prozentuale Konfidenzgrenzen				Untere Grenze	Obere Grenze
Abdominaler Fokus der Sepsis nach abdominaler Voroperation	14	14	100%	80%	100%

Tab. 6: Sepsisfokus und abdominelle Voroperationen in der Akutanamnese

3.2.5. Bekannter Infektionsherd in der aktuellen Anamnese

In 15 der 33 Sepsisfälle war zum Zeitpunkt des Auftretens der Verschlechterung der Oxygenierung ein als saniert geltender Infektionsherd in der aktuellen Anamnese bekannt. In 11 dieser Fälle war dieser als saniert geltende Infektionsherd Fokus des somit auftretenden Rezidivs, (Tab.7). Allein in 6 Fällen handelte es sich um ein Rezidiv einer Peritonitis durch eine Anastomoseninsuffizienz bzw. die Insuffizienz einer Naht im Bereich eines abdominalen

Hohlorgans, in einem Fall um eine ausgeprägte postoperative Bauchdeckeninfektion mit Platzbauch und erneuter sekundärer Peritonitis, in 4 Fällen um ein Rezidiv eines tiefen Abszesses.

	N	F	F/N x 100	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$
Neue prozentuale Konfidenzgrenzen				Untere Grenze	Obere Grenze
Fokus der Sepsis am Ort eines als saniert geltenden Infektionsherdes	15	11	73,3%	47,4%	88,7%

Tab. 7: Sepsisfokus und bekannter Infektionsherd in der Akutanamnese

3.2.6. Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie

In 7 Fällen erfolgte keine wirksame antimikrobielle Therapie gegen den oder die verursachenden Erreger der jeweiligen Sepsis, 5 dieser Patienten verstarben, ein Patient überlebte trotz inadäquater Antibiose eine infizierte nekrotisierende Pancreatitis mit fistula persistens, ein Patient überlebte durch eine erfolgreiche chirurgische Kausaltherapie. In 4 Fällen erfolgte bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms (Verschlechterung der Oxygenierung) aus unterschiedlichen Gründen eine wirksame antibiotische Therapie, zwei dieser Patienten verstarben bei ausbleibender oder unzureichender Fokussanierung.

Der Beginn der antibiotischen Therapie erfolgte im Mittel 27 Stunden (+/-30,7) nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung. In 5 Fällen wurde in den ersten 6 Stunden mit einer adäquaten antimikrobiellen Therapie begonnen, in zwei dieser Fälle erfolgte dieser frühe Beginn der Therapie allein aufgrund der Verschlechterung der Oxygenierung und dem daraus abgeleiteten Verdacht und späterer Bestätigung einer beginnenden schweren Sepsis. Diese fünf Patienten überlebten die Sepsis, wobei in 4 dieser Fälle zusätzlich eine frühe adäquate chirurgische Therapie erfolgte.

Der Beginn einer wirksamen antimikrobiellen Therapie bei den überlebenden Patienten erfolgte durchschnittlich 16 Stunden (-21 h - 54 h) nach Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung und damit signifikant ($p=0,04$) früher als bei den versterbenden Patienten. Bei den antibiotisch adäquat behandelten aber später versterbenden Patienten begann die antimikrobielle Therapie im Mittel 55 Stunden (-11 h - 72 h) nach Auftreten des Ereignisses (Tab.8, U-Test, Anlage 3).

Drei Fälle wurden aufgrund des sehr späten Beginns der wirksamen antibiotischen Therapie (> 100 h) in dieser Analyse nicht berücksichtigt, um einer Verzerrung des Mittelwertes bei dieser geringen Fallzahl entgegenzuwirken.

U-Test nach Mann-Whitney	überlebend	versterbend	p
Zeit zwischen dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie (h)	16	55	0,04

Tab. 8: Prognose in Bezug zum Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie

3.2.7. Beginn der kausalen chirurgischen Therapie

In 14 der 33 Sepsisfälle erfolgte keine kausale chirurgische Therapie. In 7 Fällen handelte es sich dabei um eine Pneumonie, in einem Fall um eine Pleuropneumonie, so dass in diesen Fällen eine chirurgische Therapie nicht indiziert war. In zwei Fällen war eine kausale chirurgische Therapie aufgrund der Gesamtprognose nicht mehr sinnvoll oder möglich, in 4 Fällen konnte der Fokus der Sepsis nicht oder nicht adäquat operativ saniert werden. Alle dieser Patienten mit nicht erfolgter oder inadäquater Fokussanierung verstarben. In 2 Fällen erfolgte die kausale chirurgische Therapie aufgrund der klinischen Symptomatik bereits vor dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung, beide Patienten überlebten die Sepsis.

In den verbliebenen 17 Fällen erfolgte der Beginn der kausalen chirurgischen Therapie im Mittel 49 Stunden ($\pm 55,8$) nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung. Acht dieser 17 Patienten verstarben, die chirurgische kausale Therapie begann in diesen Fällen durchschnittlich 34 Stunden (1 h - 76 h) nach Auftreten des Ereignisses. Neun dieser 17 Patienten überlebten die Sepsis. Bei diesen Patienten erfolgte der Beginn der kausalen chirurgischen Therapie durchschnittlich 68 Stunden (1 h - 189 h) nach Auftreten des Leitsymptoms und damit später als bei den verstorbenen Patienten. Aufgrund der geringen Fallzahl (17 Patienten von 33) ist eine statistische Berechnung nicht sinnvoll möglich.

3.3. Kriterien der akuten Organdysfunktion

3.3.1. Oxygenierung und Oxygenierungsindex - Zielgröße

Durchschnittlich 24 Stunden (18 h - 30 h) vor Auftreten einer deutlichen Verschlechterung der Oxygenierung waren 20 Patienten aus unterschiedlichen Gründen bereits beatmungspflichtig. Der mittlere Horowitz - Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) betrug zu diesem Zeitpunkt 33 kPa ($\pm 7,2$), 11 dieser Fälle hatten dabei bereits einen Oxygenierungsindex $< 33,3$ kPa. 5 Stunden ($\pm 2,2$) vor Auftreten des Leitsymptoms lag der durchschnittliche Oxygenierungsindex unverändert bei 34 kPa ($\pm 7,4$).

Zum Zeitpunkt des Auftretens der Verschlechterung der Oxygenierung wurde ein mittlerer Horowitz - Index von 22 kPa ($\pm 3,2$) bestimmt. Damit verschlechterte sich der Oxygenierungsindex um durchschnittlich 12 kPa bzw. 90 mmHg (5 kPa - 32 kPa) im Vergleich zum im Mittel 5 Stunden zuvor bestimmten Wert.

8 Stunden ($\pm 7,4$) nach Auftreten des Ereignisses zeigte der Oxygenierungsindex mit 21 kPa ($\pm 6,7$) nur eine geringfügige Änderung zum Vorbefund. Die Abweichungen waren dabei in den Einzelfällen mitunter sowohl im Sinne einer weiteren Verschlechterung (um bis zu 16 kPa) als auch einer Verbesserung (um bis zu 18 kPa) deutlich.

Im Verlauf der Erkrankungen wurde in insgesamt 29 Fällen eine maschinelle Beatmung erforderlich. Der minimale Horowitz - Index dieser Patienten wurde im Mittel 63 h ($\pm 66,7$) nach Auftreten des Leitsymptoms bestimmt und betrug 15 kPa ($\pm 5,1$), (Abb.2).

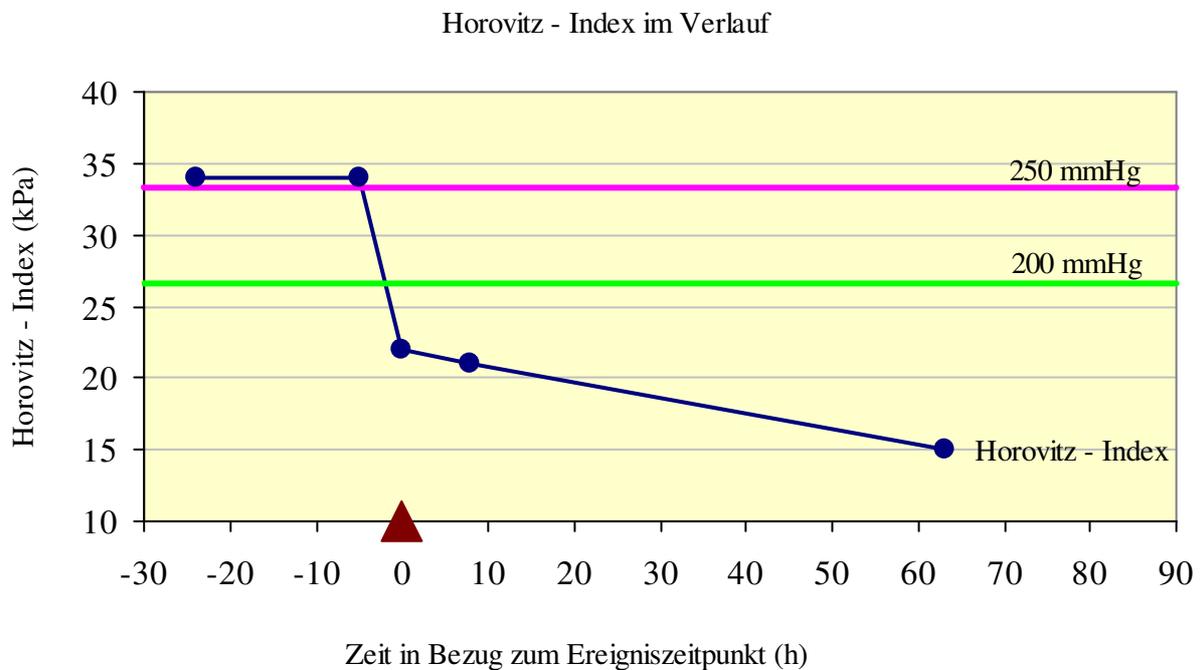
Bei den 24 Stunden (18 h - 30 h) vor Auftreten des Ereignisses spontan atmenden Patienten wurde ein mittlerer Sauerstoffpartialdruck von 11,7 kPa ($\pm 2,3$) gemessen.

5 Stunden ($\pm 2,7$) vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung war der durchschnittliche Sauerstoffpartialdruck mit 10,7 kPa ($\pm 1,4$) im Mittel 1,0 kPa niedriger als 24 Stunden vor Auftreten des Leitsymptoms.

Zum Ereigniszeitpunkt wurde bei den spontan atmenden Patienten ein mittlerer Sauerstoffpartialdruck von 7,9 kPa ($\pm 0,9$) bestimmt. Durchschnittlich kam es zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes um 2,8 kPa (1,6 kPa - 4,0 kPa) im Vergleich zum

Vorbefund (im Mittel 6 Stunden frühere Bestimmung). In allen Fällen kam es zu einem Absinken des Sauerstoffpartialdruckes um mehr als 2 kPa im Vergleich zu mindestens einer der vorausgegangenen drei Blutgasanalysen.

9 Stunden (+/-8,0) nach Auftreten des Leitsymptoms war der Sauerstoffpartialdruck mit 8,1 kPa (+/-1,2) geringgradig höher als zum Ereigniszeitpunkt.

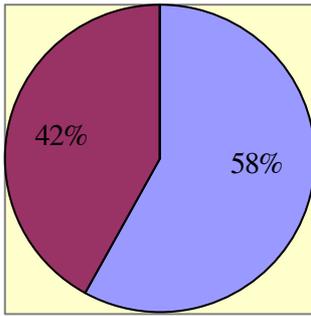


0 Stunden (braunes Dreieck) entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung (Horovitz - Index < 200 mmHg bzw. < 26,6 kPa), die rosa Linie beschreibt den kritischen Horovitz - Index von 250 mmHg (33,3 kPa) als Definitionskriterium der schweren Sepsis, die grüne Linie gibt den kritischen Wert von 200 mmHg (26,6 kPa) als Definitionskriterium des moderaten ARDS an.

Abb. 2: Horovitz - Index im Verlauf

In fast 60% der Fälle trat das Leitsymptom früher auf als ein PCT > 2 ng/ml, ein Leukozytenanstieg > 6 GPT/l, Fieber > 39,0 °C oder ein CRP - Anstieg > 100 mg/l zusammengenommen (Tab.9, Abb.3).

	N	F	F/N x 100	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$
Neue prozentuale Konfidenzgrenzen				Untere Grenze	Obere Grenze
Früheres Auftreten der pulmonalen Dysfunktion im Vergleich zu weiteren Sepsisparametern	33	19	57,6%	40,4%	73,5%

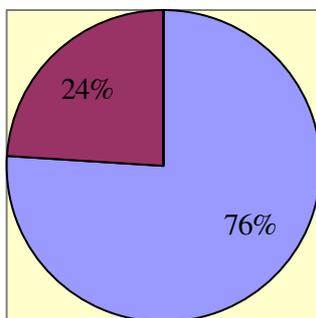


- Oxygenierungsverschlechterung (Horovitz - Index < 200 mmHg (< 27 kPa) bzw. Sauerstoffpartialdruck < 67,5 mmHg (< 9 kPa))
- PCT über 2 ng/ml, Leukozytenanstieg um mindestens 6 GPT/l, CRP-Anstieg um mindestens 100 mg/l, Fieber ab 39,0 °C zusammengenommen

Tab. 9, Abb. 3: zeitliches Auftreten verschiedener Sepsisparameter

Im Vergleich zu den anderen definierenden Zeichen einer Organdysfunktion bei Sepsis (Vigilanzminderung, BE < -5 mmol/l, Laktataemie > 3,1 mmol/l, septischer Schock, Thrombozytopenie < 100 GPT/l oder Thrombozytenabfall um mehr als 30% und akutes Nierenversagen zusammengenommen), trat die Verschlechterung der Oxygenierung bei 76% (59% - 88%, $\alpha=0,05$) der Fälle früher auf. Es kann also mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% nach den vorliegenden Daten davon ausgegangen werden, dass eine Oxygenierungsverschlechterung bei einem vergleichbaren Patientengut in 59% bis 88% der Fälle früher auftritt, als alle anderen Organdysfunktionen zusammengenommen (Tab.10, Abb.4).

	N	F	F/N x 100	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$
Neue prozentuale Konfidenzgrenzen				Untere Grenze	Obere Grenze
Früheres Auftreten der pulmonalen Dysfunktion im Vergleich zu allen anderen Organdysfunktionen	33	25	75,8%	59,1%	88,1%



- Oxygenierungsverschlechterung (Horovitz - Index < 200 mmHg (< 27 kPa) bzw. Sauerstoffpartialdruck < 67,5 mmHg (< 9 kPa))
- Vigilanzminderung, BE < -5 mmol/l, Laktataemie > 3,1 mmol/l, septischer Schock, Thrombozytopenie <100 GPT/l oder Thrombozytenabfall um mehr als 30% und akutes Nierenversagen

Tab. 10, Abb. 4: zeitliches Auftreten verschiedener Organdysfunktionen

3.3.2. Septische Enzephalopathie

In 20 der 33 Fälle war eine Beurteilung der Vigilanz aufgrund maschineller Beatmung und damit verbundener Analgosedierung zum Zeitpunkt der Oxygenierungsverschlechterung nicht möglich.

In den verbleibenden 13 Fällen (Spontanatmung) konnte bei 10 Patienten keine Verschlechterung der Hirnfunktion vor dem Auftreten des Leitsymptoms festgestellt werden, in einem dieser Fälle kam es 8 Stunden nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung zu einer Vigilanzminderung und Verwirrtheit.

Bei den restlichen drei Fällen war eine Beurteilung der Hirnfunktion bei Vorliegen einer intrakraniellen Blutung bei einem Patienten, bei Hirnatrophie und vorangegangenen Hirninfarkt bei einem weiteren Patienten und bei primär vorliegender postoperativer Vigilanzminderung unklarer Genese bei dem dritten Patienten jeweils nicht möglich. Zusammenfassend lag bei Auftreten des Leitsymptoms in 10 Fällen kein Hinweis auf eine septische Enzephalopathie vor, in 23 Fällen war eine Beurteilung aufgrund von Analgosedierung oder Begleiterkrankungen nicht möglich, so dass letztlich kein Patient vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung das verwertbare Definitionskriterium der akuten zerebralen Dysfunktion als mögliches Zeichen einer schweren Sepsis erfüllte.

3.3.3. Thrombozyten

In 23 der 33 Fälle waren die Thrombozytenzahlen um den Ereigniszeitpunkt (24 h vor bis 24 h nach Auftreten des Leitsymptoms) im Normbereich oder unwesentlich verändert, auch kam es in keinem dieser Fälle zu einem Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 30% in diesem Zeitraum.

Bei 4 Fällen war eine Beurteilung der Thrombozytenzahl aufgrund eines jeweils ausgeprägten Blutverlustes bei Trauma oder großer Operation innerhalb der vorausgegangenen 48 Stunden nicht möglich, in weiteren 6 Fällen aus gleichen Gründen zumindest eingeschränkt.

In zwei Fällen fiel die Thrombozytenzahl erst nach dem Ereignis aber innerhalb von 24 h unter 100 GPT/l, in beiden Fällen sanken die Thrombozytenzahlen auch um mehr als 30% (476 GPT/l (-2 h) vs. 91 GPT/l (+11 h); 163 GPT/l (-17 h) vs. 96 GPT/l (+11 h)).

In einem weiteren Fall sank die Thrombozytenzahl zwar erst nach mehr als 24 Stunden nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung unter 100 GPT/l, in diesem Fall war aber ein Abfall um mehr als 30% innerhalb 24 Stunden nach dem Auftreten des Leitsymptoms zu verzeichnen (323 GPT/l (-17 h) vs. 149 GPT/l (+7 h)).

In 3 Fällen entwickelte sich bereits vor Auftreten des Leitsymptoms eine Thrombozytopenie, die nicht unmittelbar auf eine Voroperation oder eine immunologische Erkrankung zurückzuführen war (59 GPT/l (-10 h); 47 GPT/l (-13 h); 90 GPT/l (-6 h), jeweils niedrigster Wert vor Auftreten des Leitsymptoms angegeben). In keinem dieser Fälle sanken aber die Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden. Alle dieser drei Sepsisfälle wurden durch eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* verursacht.

In drei weiteren Fällen trat im späten Verlauf der Erkrankung eine Thrombozytopenie von < 40 GPT/l im Rahmen des Finalstadiums bei letalen Verläufen der jeweiligen Sepsis auf. Zusammenfassend konnte in 11 Fällen eine Thrombozytopenie von < 100 GPT/l und / oder ein Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% im Verlauf der Sepsis festgestellt werden, 7 dieser Patienten verstarben. In drei dieser Fälle trat die durch die Thrombozytopenie charakterisierte Organdysfunktion vor dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung auf (6, 10 und 13 h).

3.3.4. Nierenfunktion

Kreatinin

In allen Fällen war das Serumkreatinin zum Ereigniszeitpunkt und davor im Normbereich. Insgesamt kam es in 9 Fällen zu einer Kreatininerhöhung, in 7 dieser Fälle war der jeweils höchste Wert unterhalb des Doppelten des oberen Referenzbereiches ($< 266 \mu\text{mol/l}$). Der früheste Zeitpunkt einer Kreatininerhöhung wurde dabei 38 Stunden nach Auftreten des Leitsymptoms bestimmt ($155 \mu\text{mol/l}$).

In zwei Fällen wurde das Doppelte des oberen Referenzbereiches für Kreatinin überschritten. In beiden Fällen trat das Nierenversagen im Rahmen eines Multiorganversagens auf und war ein Spätsymptom ($276 \mu\text{mol/l}$ (+195 h); $250 \mu\text{mol/l}$ (+168 h)).

Zusammenfassend trat damit das Kreatinin bezogene Nierenversagen in zwei der 33 Fälle auf und war in beiden Fällen ein Spätsymptom.

Diurese

24 Stunden vor Verschlechterung der Oxygenierung konnte in lediglich einem Fall eine Stundendiurese $< 30 \text{ ml}$ festgestellt werden, in den folgenden Stunden kam es in diesem Fall aber wieder zum Anstieg der Diurese, so dass das Definitionskriterium der Oligurie bzw. Anurie 24 Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung in keinem Fall erfüllt war. Die mittlere Stundendiurese zu diesem Zeitpunkt war 114 ml (+/-94).

Eine Stunde vor Auftreten des Leitsymptoms lag die Stundendiurese bei durchschnittlich 120 ml (+/-150). In 4 dieser Fälle war die Stundendiurese unter 30 ml/h . In zwei Fällen persistierte die Oligurie über mindestens eine weitere Stunde, so dass das Definitionskriterium des oligurischen Nierenversagens zum Ereigniszeitpunkt in diesen Fällen erfüllt war.

Zum Zeitpunkt des Auftretens der Oxygenierungsverschlechterung war die mittlere Stundendiurese mit 136 ml etwas höher als eine Stunde zuvor (+/-159). In fünf Fällen wurde eine Stundendiurese $< 30 \text{ ml}$ zu diesem Zeitpunkt gemessen, persistierte aber lediglich in den beiden bereits genannten Fällen, so dass zusammenfassend in 2 Fällen ein oligurisches Nierenversagen zum Ereigniszeitpunkt vorlag, in keinem Fall waren die Definitionskriterien vor Auftreten des Leitsymptoms erfüllt.

In insgesamt 18 Fällen konnte im weiteren Verlauf der Sepsis eine Stundendiurese unter 30 ml zu irgendeinem Zeitpunkt festgestellt werden, diese jeweils niedrigste Stundendiurese trat im Mittel 59 Stunden (+/-72) nach Auftreten des Leitsymptoms auf.

3.3.5. Metabolische Azidose

Basenüberschuss

In 25 Fällen trat kein negativer Basenüberschuss $< -5 \text{ mmol/l}$ auf, so dass das diesbezügliche Definitionskriterium der Organdysfunktion nach der ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz zu keinem Zeitpunkt erfüllt war.

In 4 Fällen traten negative BE $< -5 \text{ mmol/l}$ nach Auftreten des Leitsymptoms auf, in zwei dieser Fälle im Sinne eines Spätsymptoms im Terminalstadium der Erkrankung. In den beiden verbleibenden Fällen trat der negative Basenüberschuss in den ersten 48 Stunden nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung auf (-17 mmol/l (+10 h); -12 mmol/l (+39 h)).

Bei 4 Fällen trat ein negativer BE $< -5 \text{ mmol/l}$ bis zu 6 Stunden vor dem Ereignis auf ($-8,6 \text{ mmol/l}$ (+0 h); -15 mmol/l (-5 h); $-5,4 \text{ mmol/l}$ (-6 h); $-6,2 \text{ mmol/l}$ (-3 h)).

Zusammenfassend trat somit das durch einen negativen Basenschuss < -5 mmol/l charakterisierte Definitionskriterium der akuten Organdysfunktion und somit in diesen Fällen der schweren Sepsis in 8 von 33 Fällen auf, in der Hälfte dieser Fälle konnte das Symptom bis zu 6 Stunden vor Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung nachgewiesen werden.

Laktat

In 16 der 33 Fälle waren die Serumlaktatwerte während des gesamten Krankheitsverlaufes im Normbereich oder unwesentlich verändert. In nur einem dieser Fälle kam es zum exitus letalis. Im Gegensatz dazu verstarben von den 17 Fällen mit Laktaterhöhungen im Krankheitsverlauf 11 dieser Patienten. Die maximalen Serumlaktatwerte der versterbenden Patienten waren signifikant höher und traten später im Krankheitsverlauf auf als die der überlebenden Patienten (Tab.11, U-Test, Anlage 3).

U-Test nach Mann-Whitney	überlebend	versterbend	p
Laktat 15 Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (mmol/l)	1,6	3,3	0,19
Maximaler Laktatwert nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (mmol/l)	5,4	15,3	0,009

Tab. 11: Laktatwerte der überlebenden und versterbenden Patienten im Verlauf

In 4 Fällen traten Serumlaktatwerte $> 3,1$ mmol/l (mehr als das Anderthalbfache des oberen Referenzwertes) bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms auf (4,9 mmol/l (-27 h); 7,6 mmol/l (-17 h); 5,7 mmol/l (-6 h); 3,4 mmol/l (-29 h)).

In den verbleibenden 13 Fällen kam es erst nach dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung zu einem Laktatanstieg, in 6 dieser Fälle erst im späteren Verlauf der Erkrankung (117 h - 522 h nach Ereignis).

Zusammenfassend trat damit in 17 der 33 Fälle eine durch eine Laktaterhöhung definierte Organdysfunktion und somit schwere Sepsis auf, in vier dieser Fälle wurden die Laktaterhöhungen vor der Verschlechterung der Oxygenierung bestimmt, in 7 Fällen bis 57 Stunden nach dem Ereignis. In 6 Fällen war die Laktataemie ein Spätsymptom.

3.3.6. MAP, ZVD und Katecholamintherapie - septischer Schock

In 19 Fällen waren die Definitionskriterien des septischen Schocks aufgrund fehlender Katecholaminpflichtigkeit vor dem Auftreten des Leitsymptoms nicht erfüllt. In zwei dieser 19 Fälle kam es auch im weiteren Verlauf der Erkrankung zu keiner Hypotension, die einer Katecholamintherapie bedurfte, womit lediglich in zwei der insgesamt 33 Fälle die Definitionskriterien des septischen Schocks nicht erfüllt waren.

Bei den 17 Fällen, bei denen vor dem Auftreten des Leitsymptoms keine kontinuierliche Katecholamintherapie erfolgte, im weiteren Verlauf aber ein septischer Schock auftrat, kam es im Mittel 43 Stunden (1 h - 169 h) nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung trotz adäquater Volumensubstitution (ZVD +/- 24 h um das Ereignis 10,6 mmHg (2 mmHg - 19 mmHg)) zu einer Katecholaminpflichtigkeit, womit die Definitionskriterien des septischen Schocks zu diesem Zeitpunkt erfüllt waren.

Von den verbleibenden 14 Fällen erfolgte in 11 Fällen aufgrund der Grunderkrankungen (Polytrauma, intrakranielle Verletzung mit erhöhtem Hirndruck, postoperativ nach großen Operationen usw.) eine kontinuierliche, niedrig dosierte Katecholamintherapie (0,1 mg Noradrenalin/h - 0,3 mg Noradrenalin/h), so dass die kontinuierliche Katecholamintherapie bis zu diesem Zeitpunkt nicht durch die dann auftretende schwere Sepsis indiziert war. In drei Fällen kam es bereits vor dem Auftreten der deutlichen Verschlechterung der Oxygenierung (9 h; 5 h; 4 h) zu einem Anstieg des Bedarfs an Katecholaminen auf durchschnittlich 2 mg Noradrenalin/h (0,8 mg - 3,2 mg Noradrenalin/h), so dass in diesen drei Fällen die Definitionskriterien des septischen Schocks bei Abwesenheit anderer erklärender Schockformen bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms erfüllt waren. Bei den 11 Fällen mit primär niedrigem Katecholaminbedarf kam es im weiteren Verlauf im Rahmen der Sepsis ebenfalls zu einem Anstieg des Noradrenalinbedarfs, wiederum bei Ausschluss anderer erklärender Schockformen, wobei sich aufgrund der oft kontinuierlichen Steigerung der Katecholamindosis, ein genauer durchschnittlicher Zeitpunkt des Auftretens des septischen Schocks in Bezug zur Verschlechterung der Oxygenierung nicht verlässlich bestimmen lässt. Zusammenfassend waren die Definitionskriterien des septischen Schocks in 31 der 33 Fälle erfüllt, wobei in drei Fällen der septische Schock vor dem Auftreten der deutlichen Oxygenierungsverschlechterung begann (durchschnittlich 6 h). Bei den verbleibenden Fällen, bei denen sich der Zeitpunkt des Beginns des septischen Schocks retrospektiv bestimmen ließ, begann der septische Schock im Mittel 43 Stunden nach Auftreten des Leitsymptoms, wobei in 15 Fällen der septische Schock innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung auftrat.

3.4. SIRS - definierende Parameter

3.4.1. Leukozyten

In 23 Fällen lag bereits 24 Stunden (13 h - 36 h) vor dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung eine Leukozytose von durchschnittlich 17,2 GPT/l (+/-5,8) vor, in 2 Fällen eine Leukozytopenie (3,3 GPT/l und 1,6 GPT/l).

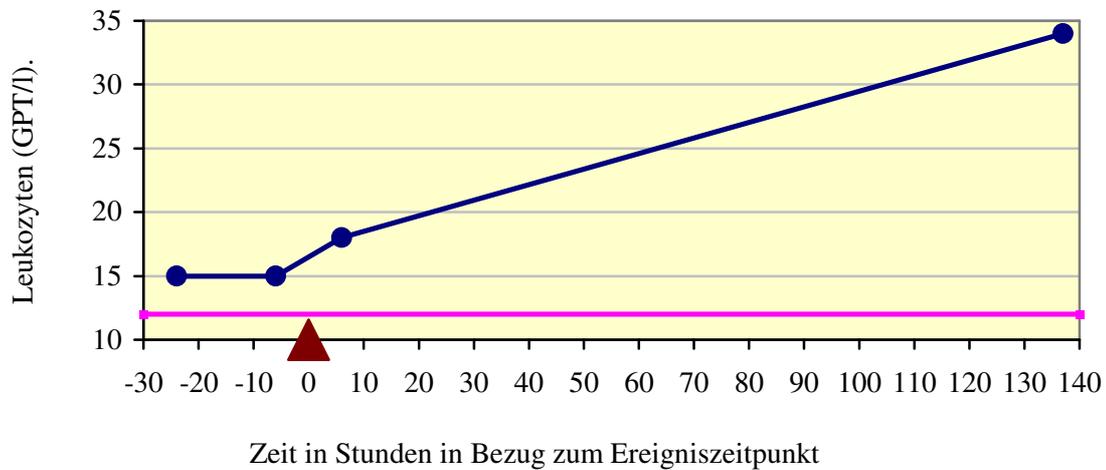
In den verbleibenden Fällen lagen die Leukozytenwerte zu diesem Zeitpunkt im Normbereich. Durchschnittlich 5,8 Stunden (+/-4) vor Auftreten des Leitsymptoms zeigten 22 Patienten eine Leukozytose von 18,6 GPT/l (+/-5,9), ein Patient hatte eine leichte Leukozytopenie (3,9 GPT/l), bei den restlichen Fällen waren zu diesem Zeitpunkt die Leukozyten im Normbereich. Damit zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in den Leukozytenwerten im Verlauf der letzten 36 Stunden vor Auftreten des Leitsymptoms.

6,5 Stunden (+/-4,4) nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung lag in 23 Fällen eine Leukozytose von 21,2 GPT/l (+/-9,5) vor, in 3 Fällen eine Leukozytopenie (2,0 GPT/l; 2,8 GPT/l und 3,2 GPT/l). In 7 Fällen war auch zu diesem Zeitpunkt die Leukozytenzahl im Normbereich. Durchschnittlich kam es im Zeitraum um das Auftreten des Leitsymptoms zu einem Leukozytenanstieg um 4,6 GPT/l.

In den drei Fällen einer Leukozytopenie unmittelbar nach der Verschlechterung der Oxygenierung waren die Leukozyten in der Vorbestimmung im Normbereich. In 6 Fällen kam es zu einem auch für Intensivpatienten relativ deutlichen Anstieg der Leukozyten (mindestens 6 GPT/l; maximal 29,6 GPT/l) in diesem Zeitraum.

Bis auf zwei Patienten entwickelten alle im Verlauf ihrer Erkrankung eine Leukozytose, in 31 Fällen war somit das SIRS - Kriterium der Leukozytose erfüllt. Die maximale Leukozytenzahl wurde im Mittel 134 Stunden (+/-135,2) nach Auftreten des Ereignisses gemessen und lag bei 32,8 GPT/l (+/-22,2), (Abb.5).

Leukozyten in Bezug zum Ereignis



0 Stunden entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung / braunes Dreieck (Horovitz - Index < 200 mmHg bzw. Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut < 9 kPa), die Leukozytenzahl wurde sowohl zeitlich als auch in seiner Höhe als Durchschnittswert angegeben, leukozytopenische Werte wurden nicht einbezogen. Die rosa Linie gibt den oberen Referenzwert für Leukozyten (12 GPT/l) nach den Empfehlungen der ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz zur Diagnose eines SIRS/Sepsis an.

Abb. 5: Leukozyten im Verlauf

Die versterbenden Patienten hatten zu jedem Zeitpunkt durchschnittlich höhere Leukozytenwerte als die überlebenden Patienten (Tab.12, U-Test, Anlage 3).

U-Test nach Mann-Whitney	überlebend	versterbend	p
Leukozyten 24 Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung	12,1	17,3	0,04
Leukozyten 8,8 Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung	13,7	16,9	0,18
Leukozyten 5,4 Stunden nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung	14,4	19,6	0,23
Maximale Leukozytenzahl nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung	25,5	45,9	0,006

Tab. 12: Leukozytenwerte der überlebenden und versterbenden Patienten im Verlauf

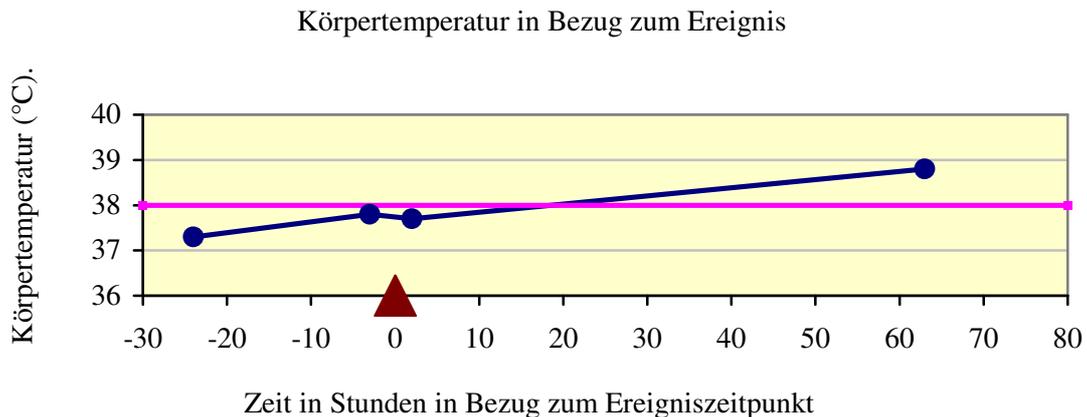
3.4.2. Körpertemperatur

24 Stunden (13 h - 36 h) vor Auftreten des Leitsymptoms lag die durchschnittliche Körpertemperatur der Patienten bei 37,3°C (+/-1,1). In 7 Fällen lag zu diesem Zeitpunkt eine Körpertemperatur > 38°C (38,2°C - 39,6°C) vor, in 4 Fällen persistierte diese Erhöhung der Temperatur in den darauf folgenden Stunden. Bei den verbleibenden Fällen war die Körpertemperatur 24 Stunden vor Auftreten des Leitsymptoms normal.

6,4 Stunden (+/-17,4) vor Auftreten des Leitsymptoms war die mittlere Körpertemperatur mit 37,8°C (+/-1,0) geringfügig im Vergleich zum Vorbefund erhöht, kein Patient hatte eine

erniedrigte Körpertemperatur. Insgesamt 10 Patienten hatten eine Temperatur über 38°C (38,1°C - 41°C) zu diesem Zeitpunkt, 4 davon über 38,5°C.

Mit durchschnittlich 37,7°C (+/-0,8) lag auch 3,2 Stunden (+/-6,1) nach der Oxygenierungsverschlechterung keine durchschnittliche Änderung der Körpertemperatur vor. Wiederum 10 Patienten hatten eine Temperatur > 38°C (38,2°C - 39,5°C), bei keinem Patienten kam es zu einem relevanten Anstieg der Körpertemperatur in diesem Zeitraum. Die durchschnittlich höchste Körpertemperatur wurde 62 Stunden (+/-72,5) nach Ereignis bestimmt, sie lag im Mittel bei 38,8°C (+/-0,8), (Abb.6).



0 Stunden entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung / braunes Dreieck (Horovitz - Index < 200 mmHg bzw. Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut < 9 kPa), die Körpertemperatur wurde sowohl zeitlich als auch in seiner Höhe als Durchschnittswert angegeben. Die rosa Linie gibt den oberen Referenzwert für die Körpertemperatur nach den Empfehlungen der ACCP/SCCM - Konsensus - Konferenz zur Diagnose eines SIRS/Sepsis an.

Abb. 6: Körpertemperatur im Verlauf

Bis auf 3 Fälle konnte zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung eine Temperatur > 38°C gemessen werden, so dass bei 30 Fällen das diesbezügliche SIRS - Kriterium erfüllt war. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen wesentlichen Unterschied in der Körpertemperatur zwischen versterbenden und überlebenden Patienten (24 h vor Ereignis: 37,2°C vs. 37,3 °C; 3,3 h vor Ereignis: 37,6°C vs. 37,9 °C; 2 h nach Ereignis: 37,7°C vs. 37,7°C; maximale Körpertemperatur: 38,7°C vs. 38,9 °C). Zusammenfassend war somit die durchschnittliche Körpertemperatur der überlebenden Patienten geringfügig höher als die der Versterbenden.

3.4.3. Atemfrequenz und CO₂ - Partialdruck

Die Atemfrequenz der spontan atmenden Patienten wurde nicht regelhaft bestimmt, so dass über das Symptom der Tachypnoe keine Aussage getroffen werden kann. Bei den primär beatmeten Patienten entfallen die Symptome der reaktiven Tachypnoe und des damit verbundenen hyperventilatorisch bedingten erniedrigten CO₂ - Partialdruckes ohnehin. Entsprechend waren von den 20 primär beatmeten Fällen die CO₂ - Partialdrücke um das jeweilige Ereignis im Normbereich oder unwesentlich verändert (mechanische Normoventilation).

In den 13 Fällen, bei denen beim Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung eine Spontanatmung vorlag, war der Kohlendioxidpartialdruck in 9 Fällen im Normbereich. In einem Fall lag zum Ereigniszeitpunkt eine Hyperkapnie vor, in 2 Fällen eine

leichte Hypokapnie (4,2 kPa und 4,4 kPa), in einem Fall eine deutliche Hypokapnie (3,4 kPa). In einem weiteren Fall entwickelte sich eine leichte Hypokapnie (PaCO_2 bis 4,3 kPa) nach Auftreten des Leitsymptoms.

Damit war lediglich in zwei Fällen das SIRS - Definitionskriterium der Hypokapnie ($\text{PaCO}_2 < 4,3$ kPa) erfüllt, in einem Fall trat das Symptom etwa 24 Stunden vor der Verschlechterung der Oxygenierung auf, in einem Fall zum Ereigniszeitpunkt.

3.4.4. Herzfrequenz

In 14 der 33 Fälle erfolgte bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms aus unterschiedlichen Gründen eine kontinuierliche, meist niedrig dosierte Katecholamintherapie mit Noradrenalin. In 13 dieser Fälle war die Herzfrequenz innerhalb 24 Stunden vor Auftreten des Ereignisses zu mindestens einem Zeitpunkt über 100 pro Minute. Auch bei den primär nicht katecholaminpflichtigen Patienten war die Herzfrequenz bis auf einen Fall in den letzten 24 Stunden vor Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung zu mindestens einem Zeitpunkt über 100 pro Minute. Dabei war die durchschnittliche Herzfrequenz bei den primär katecholaminpflichtigen Patienten zu jedem bestimmten Zeitpunkt geringfügig höher als in der primär nicht katecholaminpflichtigen Gruppe (24 h vor Ereignis: 104/min vs. 98/min; 1 h vor Ereignis: 107/min vs. 104/min; zum Ereignis: 110/min vs. 101/min; 1 h nach Ereignis: 105/min vs. 102/min). Die maximale Herzfrequenz aller Fälle wurde im Mittel 52 Stunden (+/-66,3) nach Auftreten des Leitsymptoms bestimmt und betrug 136/min (+/-20,9). Zusammenfassend war damit im Verlauf der letzten 24 Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung bei 31 von 33 Fällen das SIRS - Kriterium der Tachykardie (> 90 /min) erfüllt. Im weiteren Verlauf erfüllten auch die beiden verbleibenden Fälle dieses Definitionskriterium.

3.5. Weitere sepsisbezogene Parameter

3.5.1. CRP

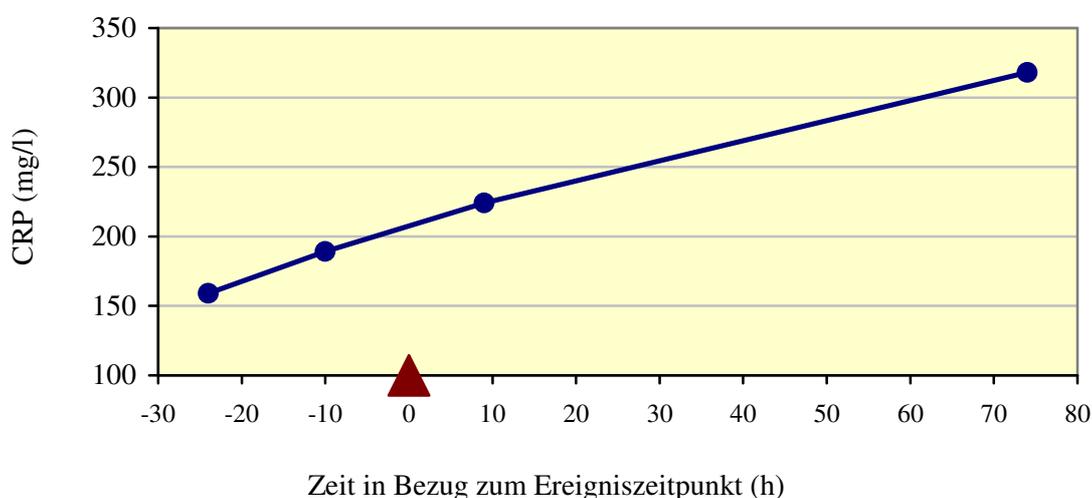
Durchschnittlich 24 Stunden (13 h - 36 h) vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung war das mittlere CRP mit 159 mg/l (+/-128,3) bereits deutlich erhöht.

10 Stunden (+/-7,0) vor Auftreten des Leitsymptoms kam es mit durchschnittlich 190 mg/l (+/-127,6) zu einem mittleren Anstieg des CRP um 31 mg/l.

9 Stunden (+/-6,4) nach dem Ereignis war das CRP mit 224 mg/l (+/-131,1) um 34 mg/l höher im Vergleich zum Vorbefund. Das durchschnittlich höchste CRP wurde im Mittel 74 Stunden (+/-69,4) nach Auftreten des Leitsymptoms bestimmt und betrug 318 mg/l (+/-124,0), (Abb.7).

In 6 Fällen kam es zu einem Anstieg des CRP um mehr als 100 mg/l in einem Zeitraum von durchschnittlich 24 Stunden bis 10 Stunden vor Auftreten des Ereignisses. In diesem Intervall erfolgte aber auch ein Absinken des CRP in 5 Fällen (durchschnittlich um 45 mg/l). In weiteren 5 Fällen kam es zu einem Anstieg des CRP um mehr als 100 mg/l von der letzten Bestimmung vor Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung (im Mittel 10 h) bis zur ersten Bestimmung nach Auftreten des Leitsymptoms (im Mittel 9 h). In 14 Fällen kam es dagegen zu einem Absinken des CRP um durchschnittlich 36 mg/l (2 mg/l - 116 mg/l) in diesem Zeitraum.

CRP in Bezug zum Ereignis



0 Stunden entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung/ braunes Dreieck (Horovitz - Index < 200 mmHg bzw. Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut < 9 kPa), das CRP wurde sowohl zeitlich als auch in seiner Höhe als Durchschnittswert angegeben, die Werte aller Fälle wurden einbezogen.

Abb. 7: CRP - Werte im Verlauf

3.5.2. PCT

In 24 Fällen wurde das PCT durchschnittlich 24 Stunden vor Auftreten des Leitsymptoms mit 0,96 ng/ml (+/-1,2) bestimmt. In 7 dieser Fälle war das PCT zwischen 0,5 ng/ml und 2 ng/ml (0,53 ng/ml - 1,12 ng/ml), in 4 Fällen über 2 ng/ml (2,11 ng/ml - 4,86 ng/ml), in den verbleibenden 13 Fällen konnte ein PCT von unter 0,5 ng/ml gemessen werden. In 6 dieser insgesamt 11 Fälle mit einer PCT-Erhöhung über 0,5 ng/ml, 24 Stunden vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung, erfolgte allerdings eine Operation im Verlauf der vorausgegangenen 48 Stunden.

Durchschnittlich 11 Stunden (+/-7,3) vor Auftreten des Leitsymptoms wurde ein mittleres PCT von 1,82 ng/ml (+/-2,3) bestimmt. Davon kam es in 8 Fällen zu einem Anstieg um mindestens 0,5 ng/ml (0,69 ng/ml - 8,3 ng/ml) im Vergleich zum Vorbefund. Diese 11 Stunden vor Auftreten des Ereignisses lag in 7 Fällen ein Procalcitonin - Wert zwischen 0,5 ng/ml und 2 ng/ml (0,55 ng/ml - 1,54 ng/ml) vor, in weiteren 7 Fällen von über 2 ng/ml (2,18 ng/ml - 9,42 ng/ml), damit in den verbleibenden Fällen von unter 0,5 ng/ml. Allerdings erfolgte wiederum in 6 dieser Fälle mit einer PCT - Erhöhung von über 0,5 ng/ml eine Operation in den zurückliegenden 48 Stunden.

15 Stunden (+/-11,9) nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung kam es im Vergleich zum Vorbefund mit durchschnittlich 7,73 ng/ml (+/-13,2) zu einem deutlichen Anstieg des mittleren PCT. Zu diesem Zeitpunkt wurde in lediglich 6 Fällen ein PCT von unter 0,5 ng/ml bestimmt, in weiteren 7 Fällen lag das Procalcitonin zwischen 0,5 ng/ml und 2,0 ng/ml (0,59 ng/ml - 1,79 ng/ml), in den verbleibenden Fällen über 2,0 ng/ml (2,08 ng/ml - 63,87 ng/ml). Im Vergleich zum Vorbefund (im Mittel 11 h vor Ereignis) kam es allein bei 10 Fällen zu einem PCT - Anstieg um mehr als 3 ng/ml (3,3 ng/ml - 54,45 ng/ml), in weiteren 6 Fällen zu einem Procalcitonin - Anstieg zwischen 0,5 ng/ml und 3 ng/ml

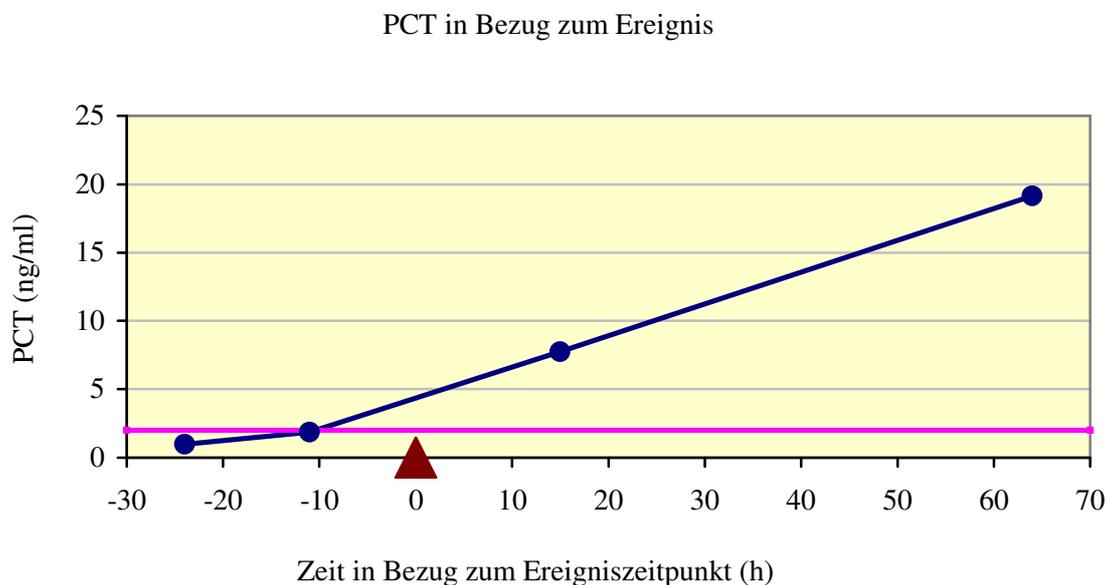
(0,52 ng/ml - 2,26 ng/ml). In 4 Fällen kam es in diesem Zeitraum zu einem Rückgang des PCT um bis zu 1,36 ng/ml, in weiteren 6 Fällen wurde das PCT erstmalig nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung bestimmt, womit sich kein Bezug zu einem Vorbefund herstellen lässt.

Das maximale PCT wurde im Mittel 64 Stunden nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung bestimmt und betrug 20,5 ng/ml (+/-30,1). In nur einem Fall war der höchste Procalcitonin - Wert unter 0,5 ng/ml (0,22 ng/ml), in weiteren 5 Fällen zwischen 0,5 ng/ml und 2,0 ng/ml (0,59 ng/ml - 1,6 ng/ml), (Abb.8).

Zwischen den überlebenden und versterbenden Patienten gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied in der Höhe des PCT (Tab.13, U-Test, Anlage 3).

U-Test nach Mann-Whitney	überlebend	versterbend	p
PCT 11 Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (ng/ml)	1,3	2,2	0,49
PCT 22 Stunden nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (ng/ml)	7,0	8,4	0,60
Maximales PCT (65 h) nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (ng/ml)	18,6	22,1	0,71

Tab. 13: PCT - Werte der überlebenden und versterbenden Patienten im Verlauf

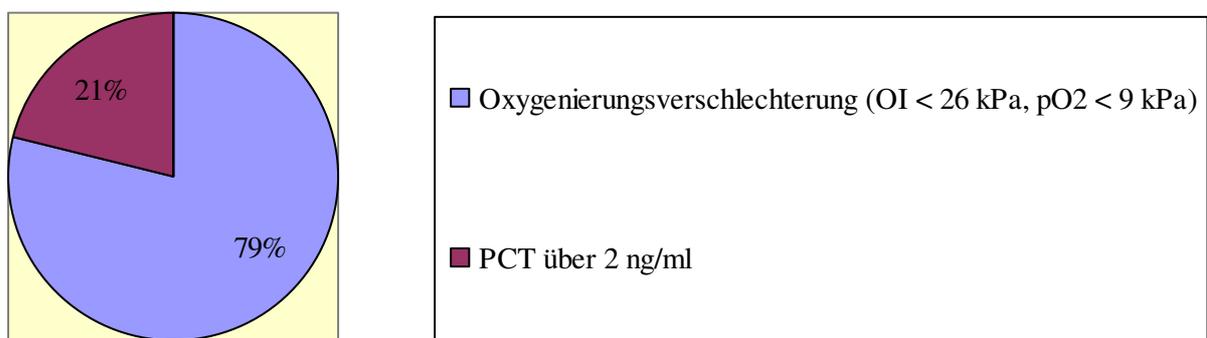


0 Stunden entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung / braunes Dreieck (Horovitz - Index < 200 mmHg bzw. Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut < 9 kPa), das PCT wurde sowohl zeitlich als auch in seiner Höhe als Durchschnittswert angegeben, die bei drei Fällen primär sepsisunabhängig erhöhten PCT-Werte wurden nicht einbezogen, die rosa Linie beschreibt den kritischen PCT-Wert von 2 ng/ml für Intensivpatienten.

Abb. 8: PCT - Werte im Verlauf

Es kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% nach den vorliegenden Daten davon ausgegangen werden, dass eine Oxygenierungsverschlechterung bei einem vergleichbaren Patientengut in 63% bis 90% der Fälle früher auftritt als eine PCT-Erhöhung > 2 ng/ml, (Tab.14, Abb.9).

	N	F	F/N x 100	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,05$
Neue prozentuale Konfidenzgrenzen				Untere Grenze	Obere Grenze
Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung vor PCT > 2 ng/ml	33	26	78,8%	62,5%	90,2%
Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung vor PCT > 0,5 ng/ml	33	19	57,6%	40,4%	73,5%



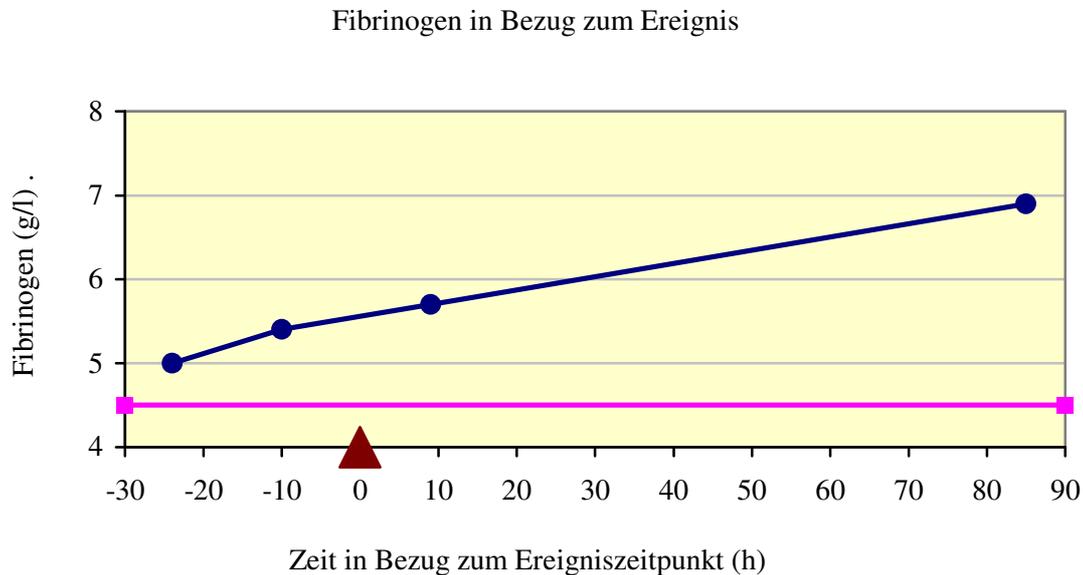
Tab. 14, Abb.9: zeitliches Auftreten von Oxygenierungsverschlechterung und PCT-Erhöhung

Zusammenfassend lagen somit bei 27 der 33 Fälle Procalcitonin - Werte über 2 ng/ml vor, womit auch nach diesem Aspekt gemäß den S2-Leitlinien der DSG und DIVI von 2010 die Diagnose einer schweren Sepsis in diesen Fällen „hochwahrscheinlich“ war, in weiteren 5 Fällen lag dieser Parameter im Schwellenwertbereich zwischen 0,5 ng/ml und 2,0 ng/ml, in lediglich einem Fall unter 0,5 ng/ml, womit nach oben genannter S2-Richtlinie die Diagnose einer schweren Sepsis als „unwahrscheinlich“ anzusehen ist (Reinhart, Brunkhorst 2010). In 7 Fällen war das PCT bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms im Bereich von über 2 ng/ml und somit die Diagnose der schweren Sepsis nach den S2-Leitlinien der DSG und DIVI „hochwahrscheinlich“. In weiteren 7 Fällen waren die Procalcitonin - Werte vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung im Schwellenwertbereich zwischen 0,5 ng/ml und 2,0 ng/ml und die Diagnose der schweren Sepsis zumindest möglich, wobei bei diesen insgesamt 14 Fällen die Aussagekraft des PCT in 6 Fällen aufgrund einer jeweiligen Operation im Zeitraum der letzten 48 Stunden eingeschränkt war.

3.5.3. Fibrinogen

Durchschnittlich 24 Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung wurde ein mittleres Fibrinogen von 5,0 g/l (+/-1,4) bestimmt und lag damit um 0,5 g/l oberhalb des oberen Referenzwertes für Fibrinogen. 10 Stunden (+/-6,8) vor Auftreten des Leitsymptoms war das Fibrinogen mit 5,4 g/l (+/-1,6) im Vergleich zum Vorbefund geringfügig höher. Weitere 9 Stunden (+/-7,3) nach Auftreten des Ereignisses konnte ein mittleres Fibrinogen von 5,7 g/l (+/-1,4) bestimmt werden und war damit im Vergleich zum Vorbefund um

durchschnittlich 0,3 g/l höher. Die maximalen Fibrinogenwerte wurden im Mittel 79 Stunden (+/-74,3) nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung gemessen und betragen 6,9 g/l (+/-1,4), (Abb.10).



0 Stunden entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung / braunes Dreieck (Horovitz - Index < 200 mmHg bzw. Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut < 9 kPa), das Fibrinogen wurde sowohl zeitlich als auch in seiner Höhe als Durchschnittswert angegeben, die Werte aller Fälle wurden einbezogen, die rosa Linie gibt den oberen Referenzwert für Fibrinogen an (4,5 g/l).

Abb.10: Fibrinogenwerte im Verlauf

In der Höhe der Fibrinogenwerte gab es vor und um die jeweilige Verschlechterung der Oxygenierung keine wesentlichen Unterschiede zwischen den überlebenden und versterbenden Patienten. Lediglich bei den Maximalwerten zeigte sich ein höherer Durchschnittswert bei den überlebenden Patienten (7,1 g/l vs. 6,4 g/l).

In keinem Fall kam es zu einem Anstieg des Fibrinogens um mindestens 2g/l im Vergleich der unmittelbar vor und nach dem Ereignis bestimmten Werte.

In 10 Fällen war eine Beurteilung der sepsisinduzierten Fibrinogenveränderungen aufgrund unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang erfolgter größerer Blutverluste und damit verbundener teils hochdosierter Gabe von Gerinnungsfaktoren zumindest eingeschränkt.

3.5.4. Quick - Wert

In 10 Fällen war entsprechend den Fibrinogenkonzentrationen eine Beurteilung der sepsisinduzierten Quick - Wert - Veränderungen aufgrund unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang erfolgter größerer Blutverluste nicht sinnvoll möglich.

24 Stunden vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung wurde ein durchschnittlicher Quick - Wert von 80 % (60 % - 114 %) bestimmt. 8 Stunden (1 h - 20 h) vor dem Auftreten des Leitsymptoms war der Quick - Wert mit 72 % (57 % - 97 %) um durchschnittlich 8 % niedriger im Vergleich zum Vorbefund. 10 Stunden (1 h - 35 h) nach

dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung sank der mittlere Quick - Wert um weitere 5 % auf 67 % (43 % - 89 %) ab.

Die überlebenden Patienten hatten 24 Stunden vor Auftreten des Leitsymptoms mit 87 % einen um durchschnittlich 16 % höheren Quick - Wert als die versterbenden Patienten (71 %) zu diesem Zeitpunkt. 8 Stunden vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung war der Quick - Wert mit 71 % bzw. 73 % bei den beiden Patientengruppen nahezu gleich.

10 Stunden nach dem Ereignis war der mittlere Quick - Wert bei den überlebenden Patienten mit 69 % etwas höher im Vergleich zu den versterbenden Patienten (65 %). Der höchste Rückgang des Quick - Wertes innerhalb von 24 Stunden um den Ereigniszeitpunkt, der nicht durch einen größeren Blutverlust zu erklären war, betrug 25%.

3.5.5. ASAT, ALAT, Bilirubin

Transaminasen

Die Transaminasen waren in 14 der 33 Fälle während des gesamten Aufenthaltes auf der ITS im Normbereich oder unwesentlich verändert (höchster Wert jeweils unterhalb des Doppelten des oberen Referenzwertes). Von den verbleibenden 19 Fällen traten bei acht Fällen teils massive Transaminasenerhöhungen (ASAT bis 218 $\mu\text{mol/l}$ s, ALAT bis 109 $\mu\text{mol/l}$ s) erst im Finalstadium der Sepsis auf und waren somit im Rahmen des septischen Multiorganversagens ein Spätsymptom. Bei drei Fällen waren die Transaminasen primär bei Leberschädigungen erhöht (zwei polytraumatisierte Patienten mit Leberrupturen, eine OP nach Whipple), so dass die Veränderungen der Transaminasen nicht auf die später auftretende Sepsis zurückgeführt werden können. In 8 Fällen traten Erhöhungen von GOT und GPT in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang (-24 h - 72 h) mit der Verschlechterung der Oxygenierung auf. In einem dieser Fälle konnte ein Anstieg der Transaminasen auf mindestens das Doppelte des oberen Referenzwertes bereits vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung bestimmt werden (ASAT 4,2 $\mu\text{mol/l}$ s (-24 h), ALAT 20,7 $\mu\text{mol/l}$ s (-24 h)), wobei in diesem Fall keine nichtseptische Ursache der Leberschädigung diagnostiziert werden konnte. In den verbleibenden 7 Fällen traten die Erhöhungen von ASAT und ALAT auf mindestens das Doppelte des oberen Referenzwertes innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten des Leitsymptoms auf (ASAT 4,0 $\mu\text{mol/l}$ s (2,2 $\mu\text{mol/l}$ s - 9,9 $\mu\text{mol/l}$ s), (+30 h (0 h - 72 h)), ALAT 4,3 $\mu\text{mol/l}$ s (2,5 $\mu\text{mol/l}$ s - 7,8 $\mu\text{mol/l}$ s), (+30 h (0 h bis 72 h)). Auch in diesen Fällen konnte keine nichtseptische Ursache der pathologischen Veränderungen von GOP und GPT ermittelt werden.

Die frühen Erhöhungen der Transaminasen standen in keinem nachweisbaren Zusammenhang mit der Sterblichkeit der Patienten.

Zusammenfassend kam es damit in 8 der 33 Fälle um den Ereigniszeitpunkt (-24 h - +72 h) zu einer Transaminasenerhöhung auf mindestens das Doppelte des oberen Referenzwertes, wobei in lediglich einem Fall diese Erhöhung bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms auftrat.

Bilirubin

Das Gesamtbilirubin war in 17 der 33 Fälle im Normbereich oder unwesentlich verändert (unterhalb des Doppelten des oberen Referenzwertes).

In 5 Fällen kam es im Finalstadium der Erkrankung im Rahmen des septischen Multiorganversagens im Sinne eines Spätsymptoms zu einer Bilirubinerhöhung auf mindestens 44 $\mu\text{mol/l}$. In einem Fall lag eine deutliche primäre Erhöhung des

Gesamtbilirubins bei dekompensierter Leberzirrhose vor, so dass dieser Fall nicht in die diesbezügliche Untersuchung einbezogen werden konnte. Von den verbleibenden 10 Fällen kam es im Mittel 26 Stunden (0 h - 72 h) nach dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung zu einer Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mindestens das Doppelte des oberen Referenzwertes (56,4 $\mu\text{mol/l}$ (45 $\mu\text{mol/l}$ - 73 $\mu\text{mol/l}$)). In keinem Fall trat eine entsprechende Erhöhung bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms auf.

3.5.6. AT III

In 10 Fällen war eine Beurteilung der sepsisinduzierten AT III - Veränderungen aufgrund unmittelbar im zeitlichen Zusammenhang erfolgter größerer traumatischer oder intraoperativer Blutverluste und damit verbundener Gaben von Blutprodukten nicht möglich. In 8 Fällen waren die AT III - Werte 24 Stunden vor bis 72 Stunden nach dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung im Normbereich oder unwesentlich verändert (> 60 %). In 6 Fällen traten im Mittel 9 Stunden (1 h - 29 h) vor dem Auftreten des Leitsymptoms AT III - Konzentrationen von unter 60 % (39 % - 58 %) auf. Bei den verbleibenden 9 Fällen kam es im Zeitraum bis 72 Stunden nach dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung zu einem entsprechenden Abfall des AT III auf unter 60 % (31 % - 59 %). Zusammenfassend traten damit bei 15 Fällen AT III - Konzentrationen von unter 60 % im Zeitraum von 29 Stunden vor bis 70 Stunden nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung auf, in 6 dieser Fälle bereits vor dem Auftreten des Leitsymptoms.

3.5.7. Compliance und resistance der Lunge

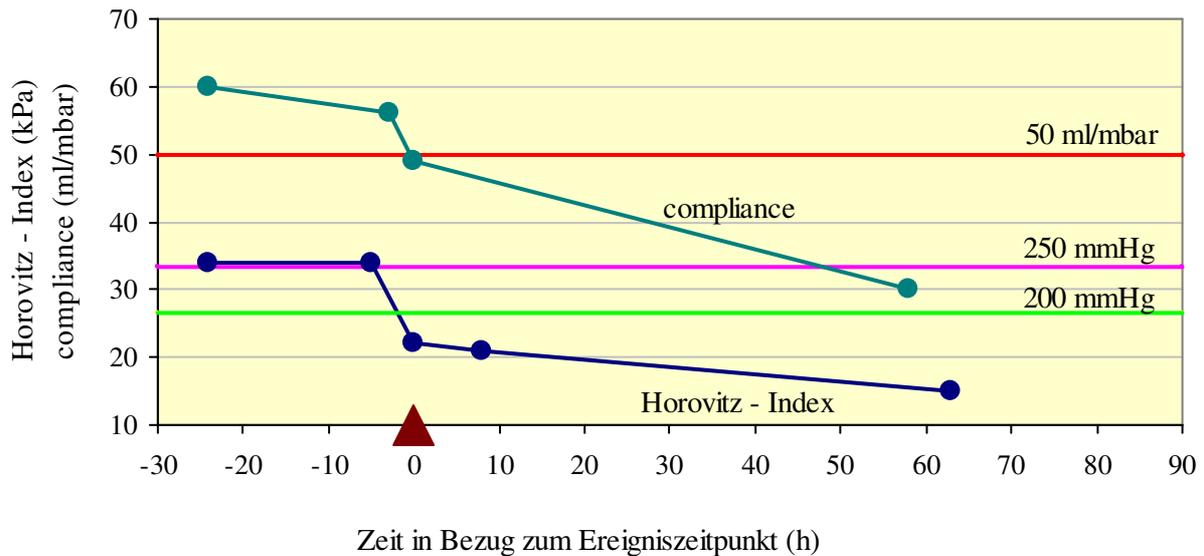
Compliance

24 Stunden vor dem Auftreten des Leitsymptoms konnte eine mittlere compliance von 60 ml/mbar (+/-19,6) bestimmt werden. 3 Stunden (+/-4,0) vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung war die durchschnittliche compliance mit 56 ml/mbar (+/-25,0) geringfügig niedriger. Zum Ereigniszeitpunkt wurde eine compliance von 49 ml/mbar (+/-22,3) bestimmt und war somit durchschnittlich um 11 ml/mbar im Vergleich zu den 24 Stunden früher erhobenen Befunden und um 7 ml/mbar im Vergleich zu den drei Stunden früher erhobenen Vorbefunden vermindert. Die niedrigste Compliance wurde im Mittel 58 Stunden (+/-46,2) nach Auftreten des Leitsymptoms bestimmt und betrug 31 ml/mbar (+/-13,5). Damit kam es zu einem durchschnittlichen Absinken der Compliance um etwa 30 ml/mbar im Verlauf der Erkrankungen (maximaler Abfall 50 ml/mbar). In jedem Fall sank die Compliance unter 50 ml/mbar, (Abb.11).

Resistance

24 Stunden vor Auftreten des Leitsymptoms wurde eine mittlere resistance von 13,1 mbar/l/s (+/-4,8) gemessen. 3 Stunden (+/-4,0) vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung war die resistance mit 13,4 mbar/l/s (+/-5,3) geringfügig höher. Zum Ereigniszeitpunkt konnte ein weiterer Anstieg der resistance auf 14,3 mbar/l/s (+/-4,6) verzeichnet werden. Die höchste Resistance wurde im Mittel 43 Stunden (+/-34,6) nach Auftreten des Leitsymptoms bestimmt und betrug 41,8 mbar/l/s (+/-28,9).

Horovitz - Index und compliance im Verlauf



0 Stunden (braunes Dreieck) entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung (Horovitz - Index < 200 mmHg bzw. < 26,6 kPa), die rote Linie beschreibt den kritischen Wert von 50 ml/mbar für die compliance, die rosa Linie beschreibt den kritischen Horovitz - Index von 250 mmHg (33,3 kPa) als Definitionskriterium der schweren Sepsis, die grüne Linie gibt den kritischen Wert von 200 mmHg (26,6 kPa) als Definitionskriterium des moderaten ARDS an.

Abb.11: Horovitz - Index und compliance im Verlauf

3.6. Multivariate Analysen, Diskriminanzanalyse und logistische Regression

In der Diskriminanzanalyse wurden Alter, Leukozytenzahl nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung, CRP nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung, PCT nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung, Fibrinogen nach Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und die Zeit zwischen dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und dem Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie bei den überlebenden und versterbenden Patienten erfasst. Ziel war, mit Hilfe der untersuchten Variablen eine Trennung der überlebenden und versterbenden Patienten bereits in der Frühphase der Erkrankung zu ermöglichen und somit eine Aussage zur Prognose zu ermöglichen. Die Berechnung erfolgte primär mit allen genannten Variablen und abschließend nochmals mit den verbliebenen geeigneten Variablen, um die Fallzahl durch unvollständige Datensätze nicht zu verringern. Im Rahmen der Diskriminanzanalyse wurde eine Diskriminanzfunktion abgeleitet (Anlage 5).

Zusätzlich wurde mit der logistischen Regressionsanalyse unter Verwendung der gleichen Variablen wie bei der Diskriminanzanalyse ein weiteres multivariates Verfahren durchgeführt. Im Modellansatz verblieben dieselben 2 Variablen (Alter und Zeit zwischen dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und dem Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie) als statistisch signifikant, wie bei der Diskriminanzanalyse. Eine abschließende Berechnung erfolgte dann erneut mit den verbliebenen 2 Variablen, um die Fallzahl durch unvollständige Datensätze nicht zu verringern.

Die Berechnungen der multivariaten Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS®, die Ergebnisse sind in Anlage 4 vollständig dargestellt.

4. Diskussion

4.1. Kriterien der akuten Organdysfunktion

Oxygenierung und Oxygenierungsindex (Zielgröße)

Auch wenn Atemfrequenz, Atemzugvolumen und somit Atemminutenvolumen sowie der PEEP Einfluss auf den Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut haben, wurde in den untersuchten Fällen mit maschineller Beatmung zur Beschreibung der pulmonalen Funktion der Horowitz - Index verwendet, der neben dem gemessenen Sauerstoffpartialdruck lediglich die Sauerstoffkonzentration der Atemluft berücksichtigt. Die Eignung dieses Oxygenierungsindex für die vorliegende Untersuchung ergibt sich aus den auch retrospektiv sicher erfassbaren Kenngrößen unter Berücksichtigung des Beatmungsstandards der untersuchten Patienten (IPPV, AZV 600ml, AF 12/min, PEEP 5mbar, FiO₂ 30%) und ist in der täglichen Praxis auch aktuell gut zu verwenden (Bhadade et al 2011, Sheu et al 2010). Demgegenüber ist die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung ein unzuverlässiger Parameter zur Einschätzung der pulmonalen Funktion (Van de Louw 2001) und wurde deshalb nicht gesondert erfasst.

Allgemein bekannt und nachgewiesen ist die Feststellung, dass bei einer schweren Sepsis die Lunge am häufigsten und meist frühzeitiger als andere Organe oder Organsysteme in ihrer Funktion eingeschränkt ist (Costa et al 2006). Daten über das genaue zeitliche Auftreten der verschiedenen Sepsisparameter und Parameter der akuten Organdysfunktion im Verlauf einer Sepsis fehlen aber bisher, vor allem fehlt ein definierter zeitlicher Bezugspunkt.

Entsprechend kam es in den meisten untersuchten Fällen in einem relativ kurzen Zeitraum von wenigen Stunden zu einer deutlichen Verschlechterung der Oxygenierung bei den beatmeten Patienten (Abfall des Horowitz - Index um bis zu 32 kPa (240 mmHg) in 2 h). Bei den jüngeren Patienten war diese schnelle und deutliche Verschlechterung der pulmonalen Funktion noch ausgeprägter als bei den älteren.

Ähnlich schnell und deutlich verschlechterte sich die Oxygenierung bei den zu diesem Zeitpunkt noch spontan atmenden Patienten. Zu bemerken ist aber auch, dass auch Fälle mit schwerer Sepsis erfasst werden konnten, bei denen sich die Oxygenierung allmählich und kontinuierlich über mehrere Tage verschlechterte, was vor allem bei nur partiell adäquat therapierter Sepsis der Fall war (z.B. adäquate antibiotische Therapie und fehlende kausale chirurgische Therapie).

Bedeutsam ist, dass vor allem bei beatmeten Intensivpatienten täglich mehrfach Blutgasanalysen durchgeführt werden und diese Veränderungen der Oxygenierung somit schnell und einfach festgestellt werden können. Vor allem im Vergleich zu anderen möglichen Sepsisparametern, wie zum Beispiel dem Procalcitonin, die, wenn überhaupt, meist nur einmal täglich bestimmt werden, erweist sich damit potentiell die Blutgasanalyse als sensitiver zur frühzeitigen Erkennung möglicher sepsisinduzierter Veränderungen als andere, seltener bestimmte Parameter.

Erwähnenswert erscheint weiterhin, dass bei der initialen Suche nach Fällen für diese Studie, nicht ein einziger Fall mit per definitionem vorliegender schwerer Sepsis identifiziert wurde, bei dem nicht auch eine schwere pulmonale Dysfunktion im Sinne der in dieser Studie formulierten Einschlusskriterien festgestellt werden konnte. Darüber hinaus wurden bei der Suche nach einzuschließenden Fällen für diese Studie einige Fälle mit gesicherter Sepsis mit PCT - Werten von zum Teil über 10 ng/ml identifiziert, bei denen keinerlei Organdysfunktion auftrat, somit per definitionem keine schwere Sepsis vorlag, wobei diese Patienten alle die Erkrankung überlebten. Anders ausgedrückt ist die Prognose einer Sepsis im strengeren

Sinne, das heißt ohne Organdysfunktion, gut, da letztlich immer das Versagen von Organen oder Organsystemen die unmittelbare Todesursache darstellen.

Die Bestimmung der Spezifität dieses Symptoms der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung ist im Rahmen dieser Arbeit aufgrund des Studiendesigns logisch nicht möglich, lohnend erscheint aber eine theoretische Betrachtung dieses Sachverhaltes.

Gesichert ist, dass auch nichtinfektiös bedingte systemische Entzündungsreaktionen (nichtseptische SIRS) pulmonale Dysfunktionen im Sinne eines ARDS verursachen können. Zur Diskriminierung einer septischen und nichtseptischen Genese des ARDS eignet sich das Procalcitonin (Brunkhorst 1999). Zudem kann die Anamnese der Patienten in vielen Fällen wegweisend sein (schweres Thorax- oder Inhalationstrauma im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang usw.).

Außer den systemischen Entzündungsreaktionen können zudem mehrere nicht entzündliche pulmonale und kardiale Erkrankungen zu einer deutlichen und plötzlichen Oxygenierungsverschlechterung führen. Eine unmittelbar erforderliche Differenzialdiagnostik bei Auftreten dieses Leitsymptoms ergibt sich aus den potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbildern etwa einer fulminanten Lungenembolie, eines Spannungspneumothorax, einer akuten kardialen Insuffizienz oder andererseits einer schweren Sepsis mit entsprechend unmittelbar erforderlichen therapeutischen Konsequenzen. In vielen Fällen dürfte die Abgrenzung dieser nichtinfektiösen kardiopulmonalen Erkrankungen von einer schweren Sepsis bereits klinisch relativ leicht fallen.

Neben diesen klinischen Kriterien können wenige Laborparameter und bildgebende Verfahren eine in vielen Fällen sichere und schnelle Differenzialdiagnose ermöglichen.

Weitere Kriterien der akuten Organdysfunktion

Je nach Studie tritt eine Enzephalopathie in 9 - 70% der Patienten mit einer Sepsis auf (Young et al 1990). Die großen Unterschiede der Inzidenz der septischen Enzephalopathie ergeben sich abgesehen von der Verschiedenheit der untersuchten Patientenkollektive vor allem aus der Heterogenität der möglichen nicht klar definierten Symptome einer septischen Enzephalopathie. Diese kann sich durch eine leichte Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma manifestieren. Teilnahmslosigkeit, inadäquate Reaktionen oder Konzentrationsstörungen können milde Zeichen sein (Lindner et al 2005). Die septische Enzephalopathie kann aber auch erstes und einziges Zeichen einer Sepsis im Frühstadium sein (Schwarz et al 1997). Im untersuchten Patientengut konnten die genannten Symptome keinen Beitrag zur Stellung der Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis leisten.

Die Ursachen einer Thrombozytopenie bei einer Sepsis sind vielfältig. Neben einer allgemeinen Aktivierung des Gerinnungssystems mit entsprechendem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten bis hin zur Verbrauchskoagulopathie können ähnlich der Pathophysiologie der Leukozytopenie bakterielle Toxine direkt die Thrombozytopenie im Knochenmark hemmen und eine Thrombozytopenie weiter verstärken (Dempfle 2005). Erschwerend im Sinne der Interpretation einer Thrombozytopenie kommt vor allem bei chirurgischen Patienten ein mitunter erheblicher Blutverlust durch traumatische oder iatrogene Blutungen und somit ein Verlust an Thrombozyten hinzu, was die Verwertbarkeit einer Thrombozytopenie als mögliches Zeichen einer schweren Sepsis einschränkt. Aus den genannten Gründen konnten im untersuchten Patientengut Veränderungen der Thrombozyten nur in Einzelfällen zur Diagnosefindung in der Frühphase der Sepsis beitragen.

In nur 6% aller Fälle trat überhaupt eine Kreatininerhöhung auf mehr als das Doppelte des oberen Referenzwertes auf, entsprechend der Pathophysiologie handelte es sich in beiden Fällen um ein Spätsymptom.

In gut der Hälfte der Fälle war zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung das Symptom der Oligurie oder Anurie erfüllt. In 6% aller Fälle trat eine Oligurie zusammen mit dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung auf, in keinem Fall davor. Die eingeschränkte Nierenfunktion führte auch retrospektiv in keinem Fall zur Diagnosefindung.

Die metabolische Azidose in der Frühphase der Sepsis ist vor allem Folge einer Hemmung des Pyruvatdehydrogenasekomplexes des Skelettmuskels, wodurch vermehrt Pyruvat und als Zeichen der anaeroben Glykolyse Laktat anfallen, die nur zum Teil von der Leber für die Glukoneogenese verwendet werden (Müller-Werdan, Schuster 2005). In späteren Stadien der Sepsis kommt es dann zur zusätzlichen Hemmung der Pyruvatdehydrogenase der Leber. Ein vermindertes Sauerstoffangebot und eine Sauerstoffverwertungsstörung können in dieser späten Phase der Erkrankung eine massive Laktataemie und somit metabolische Azidose verursachen.

Zusammenfassend weisen BE unter -5 mmol/l eine im Vergleich zum Auftreten einer pulmonalen Dysfunktion zwar geringe Sensitivität zur Frühdiagnose einer schweren Sepsis auf, können aber in Einzelfällen aufgrund der relativ hohen Spezifität (relativ einfache Differenzialdiagnose bei diabetischer Ketoazidose, chronischer Niereninsuffizienz, Intoxikation, Subtraktionsazidose usw.) zur frühzeitigen Stellung der Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis beitragen, was mit der vorliegenden Untersuchung bestätigt wird.

Durchschnittlich trat der septische Schock bei den untersuchten Patienten mit einer Verzögerung von 43 Stunden zur Verschlechterung der Oxygenierung auf. Die in vielen Fällen rasche Entwicklung des septischen Schocks nach Auftreten der ersten Organdysfunktion (in mehr als $\frac{3}{4}$ der Fälle der Verschlechterung der Oxygenierung) unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit einer sofortigen Diagnostik und vor allem Therapie bei Auftreten einer potentiell sepsisinduzierten Organdysfunktion, da die Verschlechterung der Prognose einer Sepsis bei zusätzlichem Vorliegen eines septischen Schocks gesichert ist (Schuster, Müller-Werdan 2005, Costa et al 2006, Rosado et al 2011). Abgesehen davon erfordert jedes Auftreten eines Schocks neben einer unmittelbaren symptomatischen Therapie ähnlich einer plötzlichen Oxygenierungsverschlechterung eine sofortige Differenzialdiagnostik, um entsprechend der Schockform auch kausal adäquat therapieren zu können.

Zusammenfassend stellt eine plötzlich verschlechterte Oxygenierung oder ein plötzlich verschlechterter Oxygenierungsindex bei dem vorliegenden Beatmungsstandard ein sensitives und unter Beachtung leicht auszuschließender Differenzialdiagnosen spezifisches Symptom zur Frühdiagnose einer schweren Sepsis bei chirurgischen Intensivpatienten dar.

Alle anderen Parameter der akuten Organdysfunktion weisen im untersuchten Patientengut in dieser frühen Phase der Sepsis eine deutlich niedrigere Sensitivität auf.

Das Kreatinin, die Diurese und die Beurteilung der Hirnfunktion können in dieser Patientengruppe keinen sinnvollen Beitrag zur Stellung der Verdachtsdiagnose leisten.

In Einzelfällen können eine Thrombozytopenie bei allerdings niedriger Spezifität sowie vor allem eine Laktataemie oder ein negativer Basenüberschuss unter -5 mmol/l sowie eine plötzliche Kreislaufinsuffizienz unter Beachtung leicht auszuschließender Differenzialdiagnosen zur frühen Diagnosestellung einer schweren Sepsis beitragen.

4.2. SIRS - definierende Parameter

In einer Untersuchung von 170 chirurgischen ITS - Patienten, die 30 Tage weiter beobachtet wurden, erfüllten etwa 93% der Patienten im Verlauf die Definitionskriterien des SIRS,

49% erfüllten zu irgend einem Zeitpunkt die Konsensuskriterien einer Sepsis, 16% die einer schweren Sepsis (Pitted et al 1995). Diese Untersuchung belegt die geringe Spezifität der SIRS - Parameter zur Sepsisdiagnose und beschreibt damit auch die Schwierigkeit der Diagnosestellung einer Sepsis bei chirurgischen Intensivpatienten. Zu dieser geringen Spezifität der SIRS - Parameter kommt eine teils geringe Sensitivität dieser Parameter in der Frühphase der Erkrankung hinzu, sodass sich bereits aus dieser Konstellation die Notwendigkeit des Vorhandenseins weiterer Sepsiszeichen schon zur Stellung der begründeten Verdachtsdiagnose einer Sepsis ergibt.

In 60% - 70% aller Sepsisfälle findet sich im Verlauf der Erkrankung eine Leukozytose, in 10% eine Leukozytopenie (Schuster, Müller-Werdan 2005). Im untersuchten Patientengut zeigten sogar 94% der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt eine Erhöhung der Leukozyten, 12% waren passager leukozytopenisch.

Pathophysiologisch kann jede systemische Entzündungsreaktion über einen Wachstumsfaktor vermittelte Aktivierung der Leukozytopoese (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) im Knochenmark eine Leukozytose induzieren. Dem gegenüber kann eine Vielzahl bakterieller Toxine eine direkte Proliferationshemmung des Knochenmarkes bzw. eine Hemmung der Leukozytopoese bewirken und somit eine Leukozytopenie bedingen. Darüber hinaus können verschiedene Medikamente eine toxische oder allergische Proliferationshemmung der multipotenten Stammzellen bewirken und somit eine Leukozytopenie bedingen. Allein aus der Pathophysiologie von Leukozytose und Leukozytopenie ergibt sich die geringe Spezifität dieser Parameter zur Sepsisdiagnose vor allem bei chirurgischen Intensivpatienten, bei denen in über 90% der Fälle ein SIRS während des stationären Aufenthaltes nachweisbar ist. Die signifikant ($p=0,04$) höheren Leukozytenwerte der versterbenden Patienten bereits 24 Stunden vor Auftreten des Leitsymptoms könnten Ausdruck eines bereits vor dem Auftreten der Sepsis stärker aktivierten Immunsystems dieser Patienten sein, was für die schlechtere Prognose der versterbenden Patienten mit verantwortlich sein könnte.

In 60% - 80% aller Sepsisfälle findet sich zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung eine Körpertemperatur über 38,0°C (Schuster, Müller-Werdan 2005).

Im untersuchten Patientengut von Fällen mit schwerer Sepsis konnte in 91% eine Temperatur über 38,0°C gemessen werden, im Mittel wurde der Maximalwert 63 Stunden nach dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung erreicht.

Pathophysiologisch kann entsprechend der Induktion einer Leukozytose jede systemische Entzündungsreaktion eine Erhöhung der Körpertemperatur verursachen, was sich wiederum im Vorliegen der SIRS - Definitionskriterien in mehr als 90% der Fälle bei chirurgischen Intensivpatienten zeigt, wobei in nur etwa 17% eine schwere Sepsis tatsächlich die Ursache eines SIRS in dieser Patientengruppe darstellt. In keinem dargestellten Fall kam es um den Ereigniszeitpunkt zu einer wesentlichen Änderung der Körpertemperatur.

Im hier untersuchten sehr frühen Stadium einer schweren Sepsis ist in fast allen Fällen die Erhöhung der Atemfrequenz und die daraus resultierende Hypokapnie unmittelbare Folge der angestrebten Kompensation einer vorliegenden Hypoxaemie (Anstieg des O₂ - Partialdruckes durch erhöhte Atemfrequenz). In diesem frühen Stadium der Erkrankung findet sich nur in Einzelfällen eine metabolische Azidose (Laktazidose), die ihrerseits eine respiratorische Kompensation bewirken kann. Diese möglichen respiratorischen Regulationen entfallen bei mechanischer Normoventilation durch Beatmung. Entsprechend wurde in nur 6% aller Fälle überhaupt ein CO₂ - Partialdruck unter 4,3 kPa gemessen, in einem Fall trat die Hypokapnie vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung auf.

Eine Tachykardie kann fast bei jedem Intensivpatienten im Verlauf des stationären Aufenthaltes zu irgendeinem Zeitpunkt festgestellt werden. Die Ursachen einer Tachykardie sind überaus vielfältig und sollen nicht Gegenstand der weiteren Diskussion sein. Aus dieser sehr geringen Spezifität der Tachykardie ergibt sich zwangsläufig die Unbrauchbarkeit dieses Symptoms zur Stellung der Verdachtsdiagnose einer Sepsis im untersuchten Patientengut.

Zusammenfassend stellen Leukozyten, Körpertemperatur, CO₂ - Partialdruck, Atemfrequenz und Herzfrequenz als Definitionskriterien des SIRS wenig spezifische diagnostische Parameter einer schweren Sepsis bei chirurgischen Intensivpatienten dar.

Zur Frühdiagnose einer schweren Sepsis erweisen sich CO₂ - Partialdruck, Atemfrequenz und Herzfrequenz im untersuchten Patientengut als ungeeignet.

Darüber hinaus weisen Veränderungen der Körpertemperatur und der Leukozyten eine geringe Sensitivität im Frühstadium einer schweren Sepsis im Vergleich zu dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung bei den untersuchten Fällen auf, womit Leukozyten und Körpertemperatur lediglich in Einzelfällen zur frühzeitigen Stellung der Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis beitragen können.

4.3. Weitere sepsisbezogene Parameter

Das C - reaktive Protein ist ein so genanntes Typ1 - Akutphaseprotein. Seine Bildung in der Leber wird vor allem durch TNF α und IL1 induziert. Traumen, Gewebeuntergang oder entzündliche Erkrankungen können über einen Anstieg der genannten Mediatoren zu einer entsprechenden CRP - Erhöhung führen. Aus der Pathophysiologie ergibt sich einerseits die geringe Spezifität des CRP zur Sepsisdiagnose, andererseits findet ein relevanter CRP-Anstieg aufgrund der Abhängigkeit von den frühen Mediatoren der Entzündung im Allgemeinen und der Sepsis im Speziellen mit einer 12 bis 24 stündigen Verspätung statt. Aufgrund der hohen Inzidenz des SIRS bei chirurgischen Intensivpatienten waren die CRP-Werte bereits vor dem Auftreten der Sepsis in fast allen Fällen erhöht (159 mg/l). Entsprechend der Pathophysiologie kam es vor dem Auftreten des Leitsymptoms nur zu einem unwesentlichen Anstieg des CRP (31 mg/l), in Einzelfällen konnte allerdings um den Ereigniszeitpunkt ein CRP - Anstieg um über 100 mg/l nachgewiesen werden.

Procalcitonin ist ein Vorläuferhormon des Calcitonins, das unter physiologischen Bedingungen in der Schilddrüse produziert wird. Systemische bakterielle Infektionen können eine massive extrathyreoidale Produktion von PCT induzieren. Nach Induktion durch primäre Sepsismediatoren steigt das Procalcitonin nach 2 bis 3 Stunden an und erreicht nach 24 Stunden seinen Maximalwert, sofern die systemische Infektion nicht andauert. Trotz aller Einschränkungen bei Intensivpatienten (Tang et al 2007, Wacker et al 2013) ist das PCT ein spezifischer Laborparameter zur Detektion und Diskriminierung einer Sepsis, einer schweren Sepsis und des septischen Schocks und ist darüber hinaus auch sensitiv im Frühstadium der Erkrankung (Brunkhorst et al 2000, De Werra et al 1997). Zudem eignet sich das PCT zur Unterscheidung eines septischen und nichtseptischen ARDS (Brunkhorst et al 1999). Nach den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Reinhart, Brunkhorst 2010) gilt, dass PCT zum Ausschluss bzw. zur Sicherung der Diagnose einer Sepsis beitragen kann (Empfehlung Grad C, Evidenzgrad IIb), wobei Serumkonzentrationen von < 0,5 ng/ml unverdächtig für das Vorliegen einer Sepsis sind und Serumkonzentrationen von > 2 ng/ml eine Sepsis hochwahrscheinlich erscheinen lassen. Bei PCT - Werten ab 1,1 ng/ml fanden sich bei Intensivpatienten eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 78% zur Diskriminierung zwischen Sepsis und SIRS (Harbarth et al 2001). Allerdings wurde in einer

weiteren Studie ein mittleres PCT von 5,45 ng/ml bei Patienten mit SIRS ohne Sepsis am Aufnahmetag gemessen (Giamarellos-Bourboulis et al 2002), so dass zumindest PCT allein die Diagnose einer Sepsis nicht definitiv bestätigen oder ausschließen kann.

Im untersuchten Patientengut kam es in fast allen Fällen zu einem PCT - Anstieg auf mindestens 0,5 ng/ml, in nur einem Fall (3%) lag der Wert unter dieser Marke.

In 21% der Fälle wurde durchschnittlich 11 Stunden vor dem Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung ein PCT - Wert über 2 ng/ml gemessen, in weiteren 21% lagen die Werte zwischen 0,5 ng/ml und 2 ng/ml. Damit konnten in fast 60% der Fälle keine auffälligen PCT-Werte vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung bestimmt werden.

Die zeitliche Verzögerung des PCT - Anstieges nach experimenteller Endotoxingabe im Vergleich zum Anstieg der initialen Sepsismediatoren ist im Anhang grafisch dargestellt (Anlage 1, Dandona et al 1994). Dies erklärt auch das durchschnittlich spätere Auftreten des PCT - Anstieges im Vergleich zum Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung unter Beachtung der Pathophysiologie der pulmonalen Veränderungen im Initialstadium der schweren Sepsis bei den untersuchten Fällen.

Fibrinogen ist ein Typ2 - Akutphaseprotein, das in der Leber durch die Wirkung von IL6 synthetisiert und von dieser sezerniert wird. Die Abhängigkeit der Induktion durch IL6 bedingt die geringe Spezifität des Fibrinogen zur Sepsisdiagnose, da IL6 selbst einerseits durch Endotoxin, andererseits aber auch durch TNF α und IL1, die ihrerseits unspezifische Sepsismediatoren sind, stimuliert werden kann. Darüber hinaus wird die IL6 - Synthese in Monozyten und einer Vielzahl anderer Zellen durch Katecholamine angeregt, die häufig bei Intensivpatienten eingesetzt werden (Müller-Werdan, Schuster 2005). Zu dieser geringen Spezifität kommt vor allem bei chirurgischen Intensivpatienten die eingeschränkte Beurteilbarkeit durch akuten Blutverlust hinzu. Zwar kam es um den Zeitpunkt der Oxygenierungsverschlechterung zu einem geringgradigen mittleren Anstieg des Fibrinogens, in keinem Fall aber zu einem relevanten Fibrinogenanstieg (um mindestens 2 g/l).

Bei einer schweren Sepsis kann es einerseits im Rahmen einer Aktivierung des Gerinnungssystems bis hin zur Verbrauchskoagulopathie zu einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kommen, andererseits kann die Synthese der leberabhängigen Gerinnungsfaktoren im Rahmen einer septischen Hepatopathie vor allem im septischen Schock mit verminderter Splanchnikusperfusion eingeschränkt sein. Entsprechend kommt es regelhaft im Krankheitsverlauf zu einem Absinken des Quick - Wertes.

Die geringe Spezifität zur Sepsisdiagnose ergibt sich aus der Vielzahl von Einflussgrößen auf das Gerinnungssystem zum einen und die Leber im anderen. Zudem ist die Aussagekraft durch häufig größere Blutverluste und entsprechende Substitution bei chirurgischen Patienten wie bei allen Faktoren der Gerinnung häufig eingeschränkt.

Zwar kam es entsprechend der Pathophysiologie um den Ereigniszeitpunkt zu einem durchschnittlich geringgradigen Absinken des Quick - Wertes, in keinem Fall konnte dies aber auch retrospektiv zur frühen Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis beitragen.

Wie alle Organe und Organsysteme kann die Leber im Rahmen einer schweren Sepsis geschädigt werden, was sich neben einer geringeren Syntheseleistung in einem Anstieg von Transaminasen und Bilirubin äußern kann. Dass vor allem die kombinierte Gabe von Endo- und Exotoxin Leberschädigungen verursachen kann, ist zumindest bei Ratten experimentell gesichert (Beno et al 2003). Die geringe Spezifität der Parameter der Leberschädigung zur Sepsisdiagnose ergibt sich aus der Vielzahl hepatischer und systemischer Krankheiten sowie der häufigen Gabe potentiell hepatotoxischer Medikamente bei Intensivpatienten.

Eine AT III - Erniedrigung unter 70% der Norm weist eine Inzidenz von 80% bei Sepsispatienten auf und gilt somit als fakultatives Kriterium der Sepsisdiagnose (Schuster,

Müller-Werdan 2005). Antithrombin III ist ein Inhibitor der Gerinnung, so dass ein Mangel als Maß der Aktivierung des Gerinnungssystems gilt und somit auch als Verlaufsparemeter und prognostischer Marker der Sepsis geeignet ist (Cobas-Meyer, von Depka 2005). Neben dem Verbrauch an AT III aufgrund einer Aktivierung des Gerinnungssystems tragen auch der Verlust in extravasale Kompartimente und eine verminderte Synthese in der Leber zu einem Abfall des Antithrombins bei. Der frühzeitige AT III - Abfall ist entsprechend dem frühen Absinken des Protein C als weiterem Inhibitor der Gerinnung im Verlauf einer Sepsis gesichert (Mesters 1996). So kam es bei fast der Hälfte der Fälle um den Ereigniszeitpunkt zu einem Absinken des AT III unter 60%.

Es muss aber wiederum in diesem Zusammenhang der eingeschränkte Wert des Antithrombins als Parameter der Gerinnung bei chirurgischen Intensivpatienten aufgrund häufiger relevanter Blutverluste als Kriterium der Sepsisdiagnose genannt werden.

Die compliance der Lunge ist ein Maß für die Dehnbarkeit des Lungengewebes und somit ein wichtiges Mittel zur Beurteilung der mechanischen Lungenfunktion. Die compliance ist typischerweise bei restriktiven Lungenerkrankungen vermindert, kann aber auch akut im Rahmen einer Pneumonie, eines Lungenödems oder eines ARDS abfallen.

Die grafische Darstellung der durchschnittlichen Dynamik des Horowitz - Index und der compliance belegen den gleichzeitigen und gleichgerichteten Verlauf der untersuchten Parameter (Abb.11). Somit kann ein plötzliches Absinken der Compliance ebenso wie ein plötzlicher Abfall des Horowitz - Index frühzeitig auf eine Lungenfunktionsstörung im Rahmen einer beginnenden schweren Sepsis hinweisen.

Die klinische Symptomatik sowie die mikrobiologische Diagnostik sind zur Identifizierung des Fokus einer systemischen Infektion oder überhaupt als diagnostisches Kriterium einer Sepsis nach wie vor wichtig.

Die Aussagekraft der klinischen Symptomatik ist bei Intensivpatienten vor allem bei Analgosedierung und maschineller Beatmung allerdings deutlich eingeschränkt.

So verwundert es nicht, dass die klinische Symptomatik im untersuchten Patientengut in nur 6% der Fälle bereits vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung zur Identifizierung einer lokalen Infektion und somit zur Diskriminierung des Fokus der folgenden schweren Sepsis beitragen konnte.

Aufgrund des relativ hohen zeitlichen Aufwandes der mikrobiologischen Diagnostik und der mitunter eingeschränkten Spezifität eignet sich dieses Kriterium ebenfalls nur in Einzelfällen zur Stellung der frühen Verdachtsdiagnose einer Sepsis, was sich auch in den Ergebnissen dieser Studie widerspiegelt.

Zusammenfassend weist das PCT im untersuchten Patientengut eine vergleichsweise hohe Spezifität und Sensitivität auch in der Frühphase einer schweren Sepsis auf, während die klinische Symptomatik, die mikrobiologische Diagnostik, CRP, AT III und die compliance der Lunge in Einzelfällen zur frühzeitigen Stellung der Verdachtsdiagnose einer Sepsis beitragen können. Die Parameter von Leberfunktion und Leberschädigung sowie Quick - Wert, Fibrinogen und die resistance der Lunge erweisen sich im untersuchten Patientengut als wenig geeignet zur Identifizierung einer schweren Sepsis im Frühstadium der Erkrankung.

Interventionelle Eingriffe stellen ein bekanntes Risiko für die Entwicklung einer Sepsis vor allem bei Intensivpatienten dar (Werdan et al 2005). Ausdruck findet diese Tatsache auch in der Verwendung größerer interventioneller Eingriffe als Einschlusskriterium in Sepsisstudien (Pilz et al 1993).

Dabei können diese Eingriffe durch Zerstörung der Haut- oder Schleimhautbarrierefunktion unmittelbar eine lokale Infektion am Interventionsort begünstigen oder erst ermöglichen, zum

anderen führen vor allem größere operative Eingriffe zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems, was wiederum lokale und systemische Infektionen begünstigen kann. Nach den vorliegenden Daten dieser Studie kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% davon ausgegangen werden, dass der Fokus einer schweren Sepsis in 65% bis 92% der Fälle identisch mit dem Ort einer vorausgegangenen Intervention ist, bei abdominaler Voroperation sogar zwischen 80% und 100% (Weber E 1967, Anlage 3).

Ähnlich den interventionellen Eingriffen in der aktuellen Anamnese stellen bekannte Infektionsherde in der aktuellen Anamnese einen Risikofaktor für das Auftreten einer systemischen Infektion im Sinne von Rezidiven der Infektionsherde dar. Dass bei Vorliegen eines als saniert geltenden Infektionsherdes in der aktuellen Anamnese der Fokus einer dann auftretenden Sepsis identisch mit dem Ort des als saniert geltenden Infektionsherdes ist, kann nach den Ergebnissen dieser Untersuchung mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% im Bereich zwischen 47% und 89% angegeben werden (Weber E 1967, Anlage 3).

Bedeutungsvoll für die Praxis sind diese Ergebnisse im Hinblick auf die mitunter erheblichen Schwierigkeiten der Fokusidentifizierung vor allem bei Intensivpatienten mit einer Sepsis.

4.4. Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie in Bezug zur Zielgröße

In 91 % der untersuchten Fälle sahen die behandelnden Ärzte vor dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung keinen hinreichenden Grund zur Stellung der Verdachtsdiagnose einer Sepsis und somit zum Beginn oder zum Wechsel einer antibiotischen Therapie. Der Beginn der adäquaten antibiotischen Therapie dieser Patienten erfolgte durchschnittlich 34 Stunden nach dem Auftreten des Leitsymptoms.

Trotz der relativ geringen Fallzahl wurden die überlebenden Patienten in Bezug zum Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung signifikant früher in Bezug zum Auftreten des Leitsymptoms adäquat antibiotisch behandelt als die versterbenden (U-Test, Anlage 3).

Alle 5 Patienten, bei denen in den ersten 6 Stunden nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung mit einer wirksamen antibiotischen Therapie begonnen wurde, überlebten die Sepsis. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass in zwei dieser 5 Fälle allein aufgrund der plötzlichen Oxygenierungsverschlechterung eine sofortige kalkulierte kausale antimikrobielle Therapie erfolgte.

Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial einer plötzlichen und deutlichen Oxygenierungsverschlechterung zur frühen Stellung der Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis und somit zur potentiell früheren adäquaten antibiotischen Therapie, was die Prognose von Sepsispatienten gesichert verbessern kann (Shah 2003, Siegmann-Igra et al 1998, Todeschini et al 1999, Behrendt et al 1999).

Ob aber allein das Auftreten einer deutlichen Oxygenierungsverschlechterung bei chirurgischen Intensivpatienten den Beginn einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie rechtfertigt, kann nur im Rahmen einer prospektiven Studie geklärt werden. Eine Senkung der Mortalität dieser Patienten erscheint bei diesem Vorgehen aber im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Untersuchung und den gesicherten letalitätssenkenden Effekt einer frühen adäquaten antibiotischen Therapie wahrscheinlich.

4.5. Multivariate Analysen, Diskriminanzanalyse und logistische Regression

Die Diskriminanzanalyse ist ein multivariates Verfahren zur Analyse von Gruppenunterschieden. Unter der Fragestellung einer möglichen Senkung der Sterblichkeit wurden die Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten untersucht. Es interessierten dabei die in der Frühphase der Erkrankung signifikant differenten Variablen

beider Gruppen, um eine Verbesserung der Prognose durch eine mögliche Beeinflussung dieser Variablen potentiell zu ermöglichen. Die in der Spätphase einer septischen Erkrankung statistisch signifikant unterschiedlichen Variablen wie maximaler Laktatwert und maximaler Leukozytenwert wurden aus diesem Grund nicht berücksichtigt.

Von allen erfassten Parametern erweisen sich das Alter der Patienten und die Zeit zwischen dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und dem Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie als geeignete Variablen zur Trennung der überlebenden und versterbenden Patienten bereits in der Frühphase der schweren Sepsis und somit zur Einschätzung der Prognose (Alter $p=0,01$, Therapiebeginn $p=0,036$).

Anders formuliert unterscheiden sich überlebende und versterbende Patienten signifikant hinsichtlich Alter und Zeitpunkt des Therapiebeginns.

Im Folgenden wurde eine Diskriminanzfunktion abgeleitet, um eine optimale Trennung beider Gruppen durch eine gleichzeitige Betrachtung beider Variablen zu ermöglichen.

Im Ergebnis der multivariaten Analyse kann unter Verwendung dieser beiden Parameter in 82,6% die Prognose richtig vorhergesagt werden (positiver Vorhersagewert 78,6%, negativer Vorhersagewert 88,9%, Anlage 4).

Aus der Diskriminanzanalyse geht hervor, dass eine gute Prognose der schweren Sepsis mit steigendem Alter der Patienten eine zunehmend frühere wirksame antibiotische Therapie in Bezug zum Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung erfordert.

Das Alter der Patienten stellt einen bekannten negativen prognostischen Faktor im Hinblick auf das Überleben der Patienten dar und wird mit dieser Untersuchung bestätigt. Eine Beeinflussung des Alters der Patienten ist nicht möglich, so dass sich folglich die Prognose in Bezug auf diese Variable nicht verbessern lässt.

Die Zeit zwischen dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und dem Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie ist bislang als prognostischer Faktor der schweren Sepsis unbekannt und stellt das wichtigste Ergebnis dieser Studie dar. Da es sich bei dieser Variable um eine unmittelbar beeinflussbare Größe handelt, kann die Sterblichkeit der Sepsispatienten potentiell signifikant durch eine frühere adäquate antibiotische Therapie in Bezug zum Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung gesenkt werden. Da trotz der geringen Fallzahl statistische Signifikanz vorliegt, spricht dies für einen deutlichen Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen in Bezug zu dieser Variablen. Damit werden die Relevanz und das Potential dieses Parameters zur Senkung der Sterblichkeit der Sepsispatienten verdeutlicht.

Mit der logistischen Regression wurde ein Wahrscheinlichkeitsverhältnis für das Versterben/Überleben der Patienten bestimmt. Untersucht wurden diese Variablen wiederum in der Frühphase der schweren Sepsis, wobei sich am Zeitpunkt des Auftretens der Oxygenierungsverschlechterung orientiert wurde.

Von allen untersuchten Parametern erweisen sich das Alter der Patienten ($p=0,05$) und die Zeit zwischen dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und dem Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie ($p=0,05$) wie bei der Diskriminanzanalyse als geeignete Variablen zur Berechnung des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses ODDs versterbende/überlebende Patienten.

Für das Alter der Patienten wurde ein Effektkoeffizient von 1,09 berechnet (Exp (B), Anlage 4). Dies bedeutet, dass sich das ODDs versterbende/überlebende Patienten um den Faktor 1,09 pro zunehmendes Lebensjahr für die versterbenden Patienten erhöht, wobei diese Erhöhung multiplikativ ist (Erhöhung des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses bei einer Zunahme des Lebensalters von 5 Jahren um den Faktor $1,09^5=1,54$).

Entsprechend wurde ein Effektkoeffizient von 1,04 (Exp (B), Anlage 4) für die Zeit zwischen dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung und dem Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie errechnet, was wiederum bedeutet, dass sich pro Stunde späterem

Therapiebeginn das Wahrscheinlichkeitsverhältnis versterbende/überlebende Patienten um den Faktor 1,04 für die versterbenden Patienten erhöht.

Beide Merkmale (Alter und Therapiebeginn) bewirken somit bei einer Erhöhung ihrer Werte ein erhöhtes Sterberisiko.

Im Prinzip wird mit der logistischen Regression das Ergebnis der Diskriminanzanalyse im Hinblick auf die Beschreibung der geeigneten Variablen zur frühen Einschätzung der Prognose bestätigt.

4.6. Schlussfolgerungen

Es ist nach wie vor unklar, bei welchen Befundkonstellationen von Intensivpatienten eine beginnende Sepsis oder schwere Sepsis vermutet werden sollte. Klar ist jedoch, dass das Vorliegen von SIRS - Kriterien allein, die bei über 90% der chirurgischen Intensivpatienten im Verlauf nachweisbar sind, den Verdacht auf das Vorliegen einer Sepsis oder gar einer schweren Sepsis nicht rechtfertigen. Auch eine vollständige sepsisspezifische Diagnostik bei allen Patienten, bei denen SIRS - Kriterien vorliegen, ist praktisch schon aufgrund des erheblichen zeitlichen und technischen Aufwandes nicht möglich.

Da es keinen anerkannten Surrogatmarker der Sepsis gibt, ist man bei der Stellung der Diagnose einer Sepsis auf das Vorliegen verschiedenster Befundkonstellationen angewiesen. Unabhängig davon, welche Definitionskriterien der Sepsis dabei verwendet werden, handelt es sich praktisch um score - Systeme, die derzeit bei der Diagnosestellung einer Sepsis Anwendung finden. Score - Systeme ihrerseits eignen sich zur Verwendung im Rahmen von Studien mit dem Ziel der späteren Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Aufgrund der Komplexität und des oft hohen zeitlichen Aufwandes werden scores in der täglichen Praxis aber im Akutfall nur wenig eingesetzt, eine frühe Diagnosestellung der Sepsis ist somit praktisch kaum möglich. Zudem ist der klinische oder mikrobiologische Nachweis einer Infektion Voraussetzung zur Stellung der Diagnose. Eben dies ist aber im Frühstadium oft nicht möglich, führt folglich zu einer verspäteten Diagnosestellung mit entsprechend verzögertem Therapiebeginn, was einen wesentlichen Grund für die nach wie vor schlechte Prognose der schweren Sepsis darstellen dürfte. Aufgrund des Fehlens klar definierter Befundkonstellationen, die den Verdacht auf eine Sepsis mit allen diagnostischen und therapeutischen Folgen vor allem bei Intensivpatienten rechtfertigen, hängt die Stellung der Verdachtsdiagnose maßgeblich von der Erfahrung der behandelnden Ärzte ab.

Wenn der Verdacht auf eine Sepsis schließlich geäußert wird, ergeben sich diagnostische und therapeutische Konsequenzen. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften hierzu sind insgesamt wenig evident, ein Zeitrahmen für die Maßnahmen wird gar nicht angegeben, so dass auch hier die Erfahrung der Ärzte wesentlich das weitere Procedere bestimmt.

Die Entwicklung eines einfachen und damit für jeden Arzt leicht umsetzbaren, sensitiven und möglichst spezifischen Systems zur frühzeitigen Erkennung einer sich entwickelnden schweren Sepsis bei Intensivpatienten wäre ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer Prognoseverbesserung dieses schweren Krankheitsbildes. Eine Orientierung an markanten Leitsymptomen erscheint in diesem Sinne geeigneter als die Verwendung von score - Systemen incl. der Sepsisdefinition nach Bone. Des Weiteren wäre bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose die Etablierung eines möglichst einfachen und zeitgerechten therapeutischen Standards erforderlich, um die Letalität der schweren Sepsis tatsächlich senken zu können.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. (2001): Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs. *Crit Care Med* 29: 1303-1310
- 2 Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, Just-Nübling G, Shah PM (1999): Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother* 11: 179-186
- 3 Beno DW, Uhing MR, Goto M, Chen Y, Jiyamapa-Serna VA, Kimura RE (2003): Chronic Staphylococcal enterotoxin B and lipopolysaccharide induce a bimodal pattern of hepatic dysfunction and injury. *Crit Care Med* 31: 1154-1159
- 4 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994): The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818-824
- 5 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: 759-762
- 6 Bhadade RR, de Souza RA, Harde MJ, Khot A (2011): Clinical characteristics and outcomes of patients with acute lung injury and ARDS. *J Postgrad Med.* 2011 Oct-Dec; 57(4): 286-90
- 7 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM - American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864-874
- 8 Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R (1999): Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med.* 1999 Oct;27(10):2172-6.
- 9 Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R (2000): Procalcitonin zur frühen Diagnose und Differenzierung des SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock. *Intensive Care Med.* 2000 Mär; 26 Suppl-2:S148-52. Doi: 10.1007/BF02900728.
- 10 Brunkhorst FM (2006): Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 41: 43-44
- 11 Brunkhorst FM, Welte T (2009): Diagnose und kausale Therapie der Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin, Volume* 46, Number 8, Page 526
- 12 Brunkhorst FM, Engel C, Bone HG et al. (2010): Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany - Results from the German Prevalence Study. *Infection* 33: 49
- 13 Bruunsgaard H, Skinhoj P, Qvist J, Pedersen BK (2001): Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 8: 131-136

- 14 Buchler MW, Baer HU, Brugger LE, Feodorovici MA, Uhl W, Seiler C (1997): Chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis: Herdsanierung und intraoperative extensive Lavage. *Chirurg* 68: 811-815
- 15 Burchardi H, Sydow M (2005): Die akute respiratorische Insuffizienz des multiplen Organdysfunktionssyndroms, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 359-401
- 16 Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y et al. (2004): Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 32: 660-665
- 17 Cobas-Meyer M, von Depka M (2005): Labordiagnostik der mit Sepsis assoziierten Hämostasestörung, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 503-510
- 18 Costa EL, Schettino IA, Schettino GP (2006): The lung in sepsis: guilty or innocent? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6(2): 213-6
- 19 Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C (1994): Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1605-1608
- 20 Dempfle CE (2005): Veränderungen der Hämostase bei Sepsis: disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie und sepsisassoziierte Purpura fulminans, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 495-501
- 21 de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioléro R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D (1997): Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25: 607-613
- 22 Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C (2003): Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 173-179
- 23 Fishel RS, Are C, Barbul A (2003): Vessel injury and capillary leak. *Crit Care Med* 31 (Suppl) S502-511
- 24 Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A (1998): Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158(1): 3-11
- 25 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C et al. and the Geneva Sepsis Network (2001): Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 396-402
- 26 International Sepsis Forum (2001): Practical recommendations for the management of patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27: 1-134

- 27 Janssens U (2003): Die septische Kreislaufkrankung. Dtsch Med Wschr 128: 803-809
- 28 Kaiser RE, Cerra FB (1981): Progressive necrotizing surgical infections – a unified approach. J Trauma 21: 349-355
- 29 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsey R (2003): 21 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 31: 1250-1256
- 30 Lindner A, Zierz S (2005): Auswirkungen der Sepsis auf das Nervensystem: Pathophysiologie, Klinik, Prophylaxe und Therapie der Critical-illness-Enzephalopathie, -Neuropathie und -Myopathie, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S.461-472
- 31 Marino P (2002): Das ICU-Buch. Praktische Intensivmedizin, Urban & Fischer bei Elsevier
- 32 Martin GS et al. (2003): The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 248: 1546-1554
- 33 Marzi I (1994): The significance of the liver for the course of SIRS following shock, trauma and during sepsis. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 29: 41-46
- 34 Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J (1996): Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood 88: 881-886
- 35 Moerer O, Burchardi H (2006): Kosten der Sepsis. Der Anaesthesist 55: 36-42
- 36 Müller-Werdan U, Schuster HP (2005): Abriss der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 23-61
- 37 Müller-Werdan U, Werdan K (2005): Der ältere Sepsispatient, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 579-582
- 38 Müller-Werdan U, Werdan K (2005): Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 277-358
- 39 Pinner RW (1996): Trends in infectious disease mortality in the United States. JAMA 275: 189-193
- 40 Pilz G, Fateh-Moghadam S, Viell B et al. (1993): Supplemental Immunoglobulin therapy in sepsis and septic shock - comparison of mortality under treatment with polyvalent i.v. immunoglobulin vs. placebo. Theor Surg 8: 61-83
- 41 Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N et al. (1995): Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. Intensive Care Med 21: 302-309

- 42 Pitted D, Tarara D, Wenzel RP (1994): Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 271: 1598-1601
- 43 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (ARDS Definition Task Force) (2012): Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20; 307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- 44 Reinhart K, Brunkhorst FM et al. (2010): Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis, S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) 2010. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 079 001
- 45 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001): Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-1377
- 46 Rosado V, Pérez L, Guerra H, Hernández R, Magraner M, Bredy R (2011) Outcomes associated with conventional management of severe sepsis at Damas Hospital. *Bol Asoc Med P R* 103(2): 35-8
- 47 Schottmüller H (1914): Verhandl dt Kongress Inn Med 31: 257-280
- 48 Schuster HP (1989): VI. Schlussfolgerungen, in: Werdan K, Schuster HP, Schlag G, Spilker G, Neumann R (Hrsg): Sepsis: Toxinwirkung, Herzschädigung, Quantifizierung, supportive Therapie mit Immunglobulinen. *Intensivmedizin* 26 (Suppl 1): 152-153
- 49 Schuster HP, Müller-Werdan U (2005): Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 3-22
- 50 Schwarz S, Schwab S, Fabian CW et al. (1997): Sepsis: unklare Bewusstseinstörung als Initialsymptom. *Nervenarzt* 68: 292-297
- 51 Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M (1998): Pseudomonas aeruginosa bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 2: 211-215
- 52 Sharma S (2010): Acute respiratory distress syndrome. *Clin Evid (Online)*. 2010 Nov 30; pii: 1511.
- 53 Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, Gallagher DC, Thompson BT, Christiani DC: Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest*. 2010 Sep; 138(3): 559-67. Epub 2010 May 27.
- 54 Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000): Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 505-511

- 55 Tang B, Eslick GD, Craig JC, McLean AS (2007): Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis* 7: 502-503
- 56 Todeschini G, Franchini M, Tecchio C, Meneghini V, Pizzolo G, Veneri D, Murari C, Ricetti MM, Perona G (1998-1999): Improved prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in 127 consecutive neutropenic patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis* 3: 99-104
- 57 Tsuneyoshi I, Kanmura Y, Yoshimura N (1996): Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients. *Crit Care Med* 24: 1083-1086
- 58 Van de Louw A, Cracco C, Cerf C, Harf A, Duvaldestin P, Lemaire F, Borchard L (2001): Accuracy of pulse oxymetry in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 27:1606-1613
- 59 Vincent J-L (1998): Cardiovascular alterations in septic shock. *J Antimicrobial Chemotherapy* 41: 9-15
- 60 Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426-435.
- 61 Weber E (1967): Neue prozentuale Konfidenzgrenzen, in: Weber E (Hrsg.): *Grundriss der Biologischen Statistik*, 6. überarbeitete Auflage, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, Tafel 8, S. 604-617
- 62 Winkler M (2005): Dysfunktion des Hepatogastrointestinaltraktes, in: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): *Sepsis und MODS*, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 421-423
- 63 Young GB, Bolton CF, Austin TW et al. (1990): The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 13: 297-304

6. Anhang

Anlage 1 Zeitlicher Verlauf von IL6, TNF α und PCT nach i.v. Endotoxin - Gabe

Anlage 2 Horovitz-Index, Leukozyten, compliance, CRP und PCT im Verlauf, Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie

Anlage 3 Statistische Tests, Neue prozentuale Konfidenzgrenzen

Anlage 4 Diskriminanzanalyse und logistische Regression

Anlage 5 Diskriminanzfunktion

Anlage 6 2 Fallbeispiele

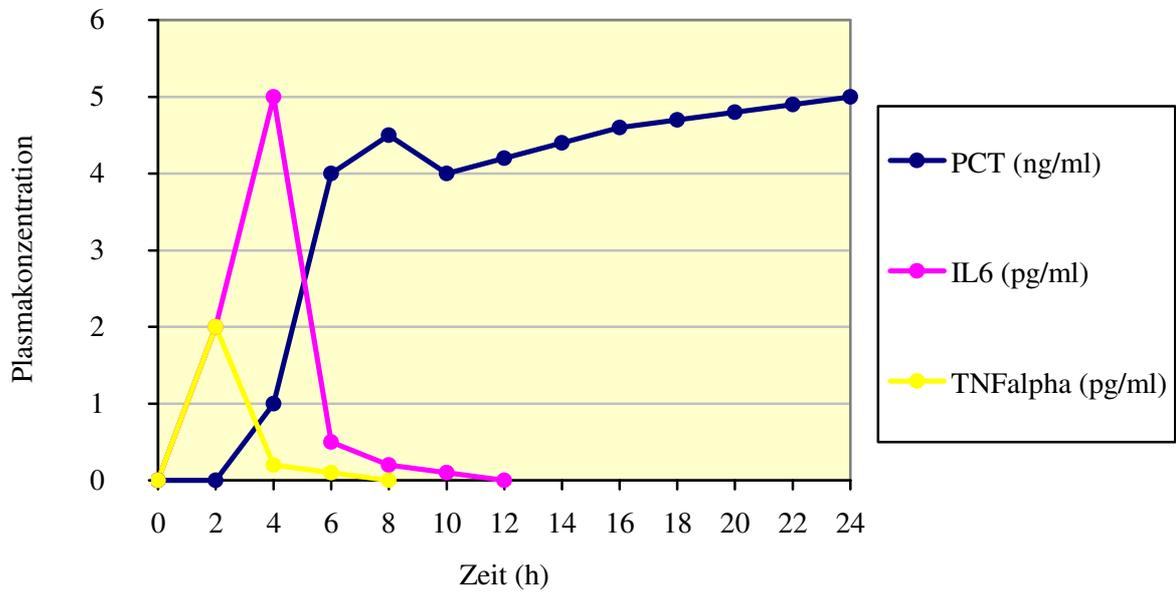
Ehrenwörtliche Erklärung

Lebenslauf

Danksagung

Anlage 1

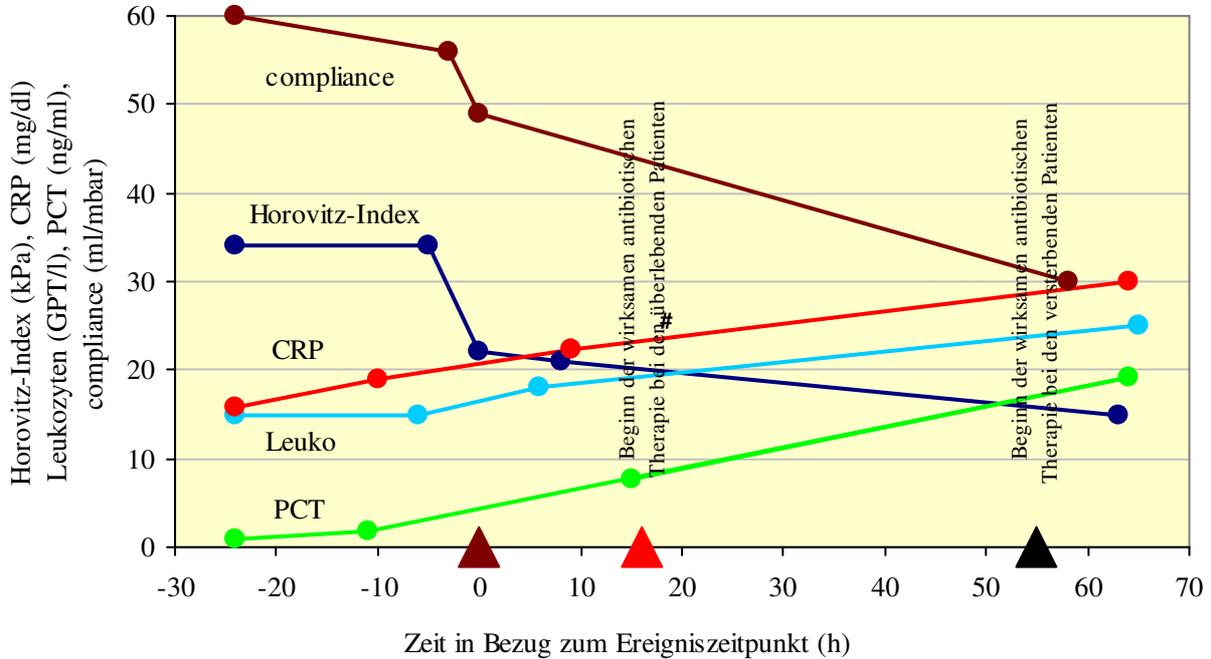
Zeitlicher Verlauf von IL6, TNF α und PCT nach i.v. Endotoxin - Gabe (E.coli, 4 ng/kg)



Dandona P et al, J. Clin. Endokrinol. Metab. 79:1605, 1994

Anlage 2

Horovitz - Index, Leukozyten, compliance, CRP und PCT im Verlauf,
Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie



0 Stunden (braunes Dreieck) entspricht dem Auftreten der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung.

Das rote Dreieck beschreibt den durchschnittlichen Therapiebeginn mit einer wirksamen antibiotischen Therapie bei den überlebenden Patienten.

Das schwarze Dreieck beschreibt den durchschnittlichen Therapiebeginn mit einer wirksamen antibiotischen Therapie bei den versterbenden Patienten, wobei drei Fälle aufgrund des sehr späten Therapiebeginns nicht berücksichtigt wurden, um einer Verzerrung des Mittelwertes bei dieser geringen Fallzahl entgegenzuwirken. Bei 7 Patienten erfolgte keine wirksame antibiotische Therapie, 5 dieser Patienten (71%) verstarben.

Anlage 3

Statistische Tests, Neue prozentuale Konfidenzgrenzen

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X1 1. Zeit zwischen Ereignis und Beginn der AB-Therapie
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases	
9,64	135,0	14 X0	= 0 überlebend
15,67	141,0	9 X0	= 1 verstorben
		--	
		23 Total	

		Exact**			
U	W	2*	(One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
30,0	135,0		,0387	-2,0798	,0375

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X11 11. Leukozyten vor Ereignis (-24h) (GPT/l)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases	
12,90	193,5	15 X0	= 0 überlebend
19,68	334,5	17 X0	= 1 verstorben
		--	
		32 Total	

		Exact**			
U	W	2*	(One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
73,5	193,5		,0402	-2,0394	,0414

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X12 12. Leukozyten vor Ereignis (GPT/l)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases	
14,66	234,5	16 X0	= 0 überlebend
19,21	326,5	17 X0	= 1 verstorben
		--	
		33 Total	

		Exact**			
U	W	2*	(One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
98,5	234,5		,1792	-1,3510	,1767

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X14 14. Leukozyten nach Ereignis (GPT/l)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
14,94	239,0	16 X0 = 0 überlebend
18,94	322,0	17 X0 = 1 verstorben
		--
		33 Total

Exact**			Z	2-Tailed P
U	W 2*	(One-Tailed P)		
103,0	239,0	,2453	-1,1887	,2345

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X16 16. Leukozyten max. (GPT/l)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
12,25	196,0	16 X0 = 0 überlebend
21,47	65,0	17 X0 = 1 verstorben
		--
		33 Total

Exact**			Z	2-Tailed P
U	W 2*	(One-Tailed P)		
60,0	196,0	,0054	-2,7377	,0062

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X26 26. PCT vor Ereignis (ng/ml)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
10,78	97,00	9 X0 = 0 überlebend
12,79	179,0	14 X0 = 1 verstorben
		--
		23 Total

Exact**			Z	2-Tailed P
U	W 2*	(One-Tailed P)		
52,0	97,0	5161	-,6929	,4884

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X28 28. PCT nach Ereignis (ng/ml)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
16,39	229,5	14 X0 = 0 überlebend
14,72	235,5	16 X0 = 1 verstorben
		--
		30 Total

U	W	Exact** 2* (One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
99,5	235,5	,6084	-,5197	,6033

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X30 30. PCT max. (ng/ml)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
14,86	208,0	14 X0 = 0 überlebend
16,06	257,0	16 X0 = 1 verstorben
		--
		30 Total

U	W	Exact** 2* (One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
103,0	208,0	,7277	-,3741	,7083

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X46 46. Laktat vor Ereignis (mmol/l)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
8,00	64,00	8 X0 = 0 überlebend
11,45	126,0	11 X0 = 1 verstorben
		--
		19 Total

U	W	Exact** 2* (One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
28,0	64,0	,2060	-1,3229	1859

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X50 50. Laktat max. (mmol/l)
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
5,57	39,00	7 X0 = 0 überlebend
12,58	151,0	12 X0 = 1 verstorben
		--
		19 Total

U	Exact** W 2*	(One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
11,0	39,0	,0072	-2,6200	,0088

**This exact p-value is not corrected for ties.

Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test

X53 Alter
by X0 Zustand

Mean Rank	Sum of Ranks	Cases
12,97	207,5	16 X0 = 0 überlebend
20,79	353,5	17 X0 = 1 verstorben
		--
		33 Total

U	Exact** W 2*	(One-Tailed P)	Z	2-Tailed P
71,5	207,5	,0187	-2,3275	,0199

**This exact p-value is not corrected for ties.

Neue prozentuale Konfidenzgrenzen

N	F	$\alpha=0,05$		$\alpha=0,01$	
		Untere Grenze (%)	Obere Grenze (%)	Untere Grenze (%)	Obere Grenze (%)
33	26	62,5	90,2	57,1	92,6
33	25	59,1	88,1	53,8	90,6
33	19	40,4	73,5	35,1	77,9
28	23	64,7	91,8	58,1	95,2
15	11	47,4	88,7	37,3	94,6
14	14	80	100	69,2	100

Anlage 4

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

Alter (X53), Zeit zwischen Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie und dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (X1)

On groups defined by X0 Zustand

33 (Unweighted) cases were processed.
 10 of these were excluded from the analysis.
 10 had at least one missing discriminating variable.
 23 (Unweighted) cases will be used in the analysis.

Number of cases by group

X0	Number of cases		Weighted Label
	Unweighted		
0	14		14,0 überlebend
1	9		9,0 verstorben
Total	23	23,0	

Group means

X0	X1	X53
0	16,28571	47,00000
1	43,33333	69,55556
Total	26,86957	55,82609

Group standard deviations

X0	X1	X53
0	24,34189	22,39849
1	33,66749	9,32887
Total	30,73243	21,32573

Wilks' Lambda (U-statistic) and univariate F-ratio with 1 and 21 degrees of freedom

Variable	Wilks' Lambda	F	Significance
X1	,80712	5,0184	,0360
X53	,72144	8,1085	,0096

On groups defined by X0 Zustand

Analysis number 1

Direct method: all variables passing the tolerance test are entered.

Minimum tolerance level..... ,00100

Canonical Discriminant Functions

Maximum number of functions..... 1
 Minimum cumulative percent of variance... 100,00
 Maximum significance of Wilks' Lambda.... 1,0000

Prior probability for each group is ,50000

Canonical Discriminant Functions									
Pct of Cum Canonical After Wilks'									
Fcn	Eigenvalue	Variance	Pct	Corr	Fcn	Lambda	Chi-square	df	Sig
1*	,7969	100,00	100,00	,6659	0	,556518	11,721	2	,0028

* Marks the 1 canonical discriminant functions remaining in the analysis.

Standardized canonical discriminant function coefficients

Func 1	
X1	,73592
X53	,85766

Structure matrix:

Pooled within-groups correlations between discriminating variables and canonical discriminant functions
 (Variables ordered by size of correlation within function)

Func 1	
X53	,69608
X1	,54761

Unstandardized canonical discriminant function coefficients

Func 1	
X1	,0260412
X53	,0462603
(Constant)	-3,2822489

Canonical discriminant functions evaluated at group means (group centroids)

Group	Func 1
0	-,68391
1	1,06387

Classification results -

Actual Group	No. of Cases	Predicted Group	Membership
Group 0 überlebend	14	11 78,6%	3 21,4%
Group 1 verstorben	9	1 11,1%	8 88,9%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 82,61%

Classification processing summary

33 (Unweighted) cases were processed.
 0 cases were excluded for missing or out-of-range group codes.
 10 cases had at least one missing discriminating variable.
 23 (Unweighted) cases were used for printed output.
 33 cases were written into the working file.

----- LOGISTISCHE REGRESSION -----

Alter (X53), Zeit zwischen Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie und dem Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung (X1)

Total number of cases: 33 (Unweighted)
 Number of selected cases: 33
 Number of unselected cases: 0

Number of selected cases: 33
 Number rejected because of missing data: 10
 Number of cases included in the analysis: 23

Dependent Variable Encoding:

Original Value	Internal Value
0	0
1	1

Dependent Variable X0 Zustand

Beginning Block Number 0. Initial Log Likelihood Function

-2 Log Likelihood 30,789086

* Constant is included in the model.

Estimation terminated at iteration number 2 because
 Log Likelihood decreased by less than ,01 percent

Classification Table for X0

Predicted	überlebend u	verstorben v	Percent Correct	
Observed überlebend	u	14	0	100,00%
verstorben	v	9	0	,00%
		Overall	60,87%	

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
Constant	-,4418	,4272	1,0694	1	,3011		

Beginning Block Number 1. Method: Backward Stepwise (WALD)

Variable(s) Entered on Step Number

- 1.. X1 1. Zeit zwischen Ereignis und Beginn der antibiotischen Therapie (h)
- X53 Alter

Estimation terminated at iteration number 5 because
Log Likelihood decreased by less than ,01 percent.

-2 Log Likelihood 18,349
Goodness of Fit 16,267

Chi-Square	df	Significance
Model Chi-Square	12,440 2	,0020
Improvement	12,440 2	,0020

Classification Table for X0

Predicted	überlebend u	verstorben v	Percent Correct	
Observed überlebend	u	11	3	78,57%
verstorben	v	3	6	66,67%
		Overall	73,91%	

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
X1	,0392	,0204	3,6862	1	,0549	,2340	1,0400
X53	,0859	,0446	3,7075	1	,0542	,2355	1,0896
Constant	-6,8233	3,2466	4,4170	1	,0356		

No more variables can be deleted or added

Anlage 5

Diskriminanzfunktion

Prognose der schweren Sepsis in Abhängigkeit von Alter und Beginn der wirksamen antibiotischen Therapie in Bezug zum Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung

Zustand	Zentroid	Std-Ab.
0 (überlebend)	-0,68	0,30
1 (verstorben)	1,06	0,24

Diskriminanzfunktion

$$DF = -3,282 + 0,026 * X1 + 0,046 * X53$$

X1-ZEIT(h)	ALTER=20	ALTER=30	ALTER=40	ALTER=50	ALTER=60	ALTER=70	ALTER=80	ALTER=90
-20	-2,882	-2,422	-1,962	-1,502	-1,042	-0,582	-0,122	0,338
-10	-2,622	-2,162	-1,702	-1,242	-0,782	-0,322	0,138	0,598
0	-2,362	-1,902	-1,442	-0,982	-0,522	-0,062	0,398	0,858
10	-2,102	-1,642	-1,182	-0,722	-0,262	0,198	0,658	1,118
20	-1,842	-1,382	-0,922	-0,462	-0,002	0,458	0,918	1,378
30	-1,582	-1,122	-0,662	-0,202	0,258	0,718	1,178	1,638
40	-1,322	-0,862	-0,402	0,058	0,518	0,978	1,438	1,898
50	-1,062	-0,602	-0,142	0,318	0,778	1,238	1,698	2,158
60	-0,802	-0,342	0,118	0,578	1,038	1,498	1,958	2,418
70	-0,542	-0,082	0,378	0,838	1,298	1,758	2,218	2,678
80	-0,282	0,178	0,638	1,098	1,558	2,018	2,478	2,938
90	-0,022	0,438	0,898	1,358	1,818	2,278	2,738	3,198

grün < -0,08

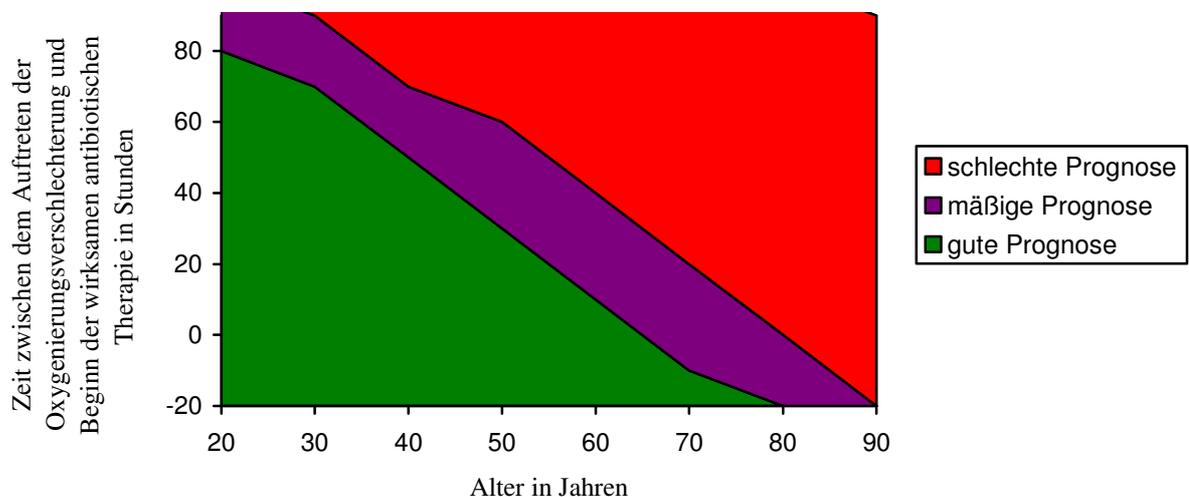
gute Prognose

lila -0,08 bis 0,58

mäßige Prognose

rot > 0,58

schlechte Prognose



Anlage 5

Patient 1	weiblich, 22 Jahre, keine Vorerkrankungen, Polytrauma (ISS 34, Hämatothorax bei Rippenserienfraktur rechts, Leber- und Milzruptur, instabile Beckenfraktur, stabile Wirbelfrakturen)
Hauptdiagnose:	Dünndarmperforation mit Peritonitis, septischer Schock, MOV, ARDS
Erreger:	Clostridium perfringens, Escherichia coli (intraabdominaler Abstrich)

Die Primäroperation der polytraumatisierten Patienten bestand unter anderem in einer Laparotomie mit blutstillenden Maßnahmen an Leber und Milz, eine Dünndarmperforation wurde bei dieser Erstoperation nicht festgestellt.

22 Stunden nach der Primäroperation wurde ein Oxygenierungsindex von 52 kPa bestimmt und war somit normal, weitere zwei Stunden später kam es zu einem Abfall des Horovitz-Index auf 21 kPa, er stieg vorübergehend nach weiteren 8 Stunden auf 29 kPa, so dass die Patientin extubiert wurde. Bei der nun spontan atmenden Patientin lag aber eine persistierend schlechte Oxygenierung um 8 kPa vor, so dass eine Reintubation erfolgen musste. Der Oxygenierungsindex war 48 Stunden nach der Primäroperation und 24 Stunden nach der plötzlichen Verschlechterung der Oxygenierung (OI 21 kPa) mit nun 19 kPa bereits hoch pathologisch. Neun Stunden vor Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung waren PCT und CRP im Normbereich, die nächste Bestimmung des PCT erfolgte erst 51 Stunden nach dem Auftreten des Leitsymptoms und betrug dann 8,4 ng/ml. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Oxygenierungsverschlechterung waren neben dem CRP und dem PCT auch die Leukozyten, das Laktat und alle weiteren sepsisrelevanten Parameter im Normbereich oder unwesentlich verändert, die Parameter der Gerinnung aufgrund des hohen primären Blutverlustes nicht verwertbar. Erst 33 Stunden nach Auftreten des Leitsymptoms waren die Leukozyten mit 1,2 GPT/l und das Laktat mit 4,1 mmol/l erstmals pathologisch, Fieber lag bis zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Die Oxygenierung der Patientin verschlechterte sich schließlich weiter (Oxygenierungsindex 13 kPa, 48 h nach Auftreten des Leitsymptoms), der Allgemeinzustand verschlechterte sich dramatisch, die Patientin wurde hochgradig katecholaminpflichtig, sie musste schließlich reanimiert werden, per definitionem lag ein MOV vor. Nach erfolgreicher Stabilisierung erfolgte 52 Stunden nach Auftreten der Verschlechterung der Oxygenierung die Relaparotomie, wobei sich oben genannter Befund (schwere Peritonitis bei Dünndarmperforation und einliegenden Bauchtüchern) zeigte, zur gleichen Zeit wurde mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie (Imipenem) begonnen und nach Erhalt des Antibiotogramms durch Penicillin G erweitert. Bereits 16 Stunden nach erfolgter kausaler chirurgischer und antibiotischer Therapie kam es zur deutlichen Verbesserung der pulmonalen Situation (Horovitz - Index 50 kPa) und blieb persistierend im Normbereich (nach 40 h - 42 kPa), alle anderen Organfunktionen besserten sich ebenfalls oder setzten wieder ein. Dagegen kam es postoperativ noch zu einem weiteren Anstieg des PCT auf maximal 11,4 ng/ml (91 h nach erfolgter kausaler Therapie) und zu einer Leukozytose bis 28,3 GPT/l (95 h nach Therapiebeginn). Trotz weiterer Komplikationen war der Verlauf schließlich günstig, es kam zur restitutio ad integrum.

Die Untersuchung dieses Falles einer fulminanten Sepsis mit MOV führte unter der speziellen Fragestellung einer möglichen früheren Diagnosestellung zur Identifizierung der plötzlich verschlechterten Oxygenierung als erstes Zeichen dieses schweren Krankheitsbildes.

Daraufhin wurde die These („Eine plötzlich verschlechterte Oxygenierung bei chirurgischen Intensivpatienten kann frühestes Zeichen einer schweren Sepsis sein.“) formuliert.

Potentiell hätte die Kausaltherapie (Relaparotomie und antibiotische Behandlung) in diesem Fall bei sofortiger Reaktion auf das Leitsymptom mehr als 48 Stunden früher beginnen können, somit wäre es mit hoher Wahrscheinlichkeit dann auch nicht zu den schweren Komplikationen bis zur Reanimationspflichtigkeit gekommen.

Ebenso deutlich war die schnelle Besserung der Horovitz - Indices nach erfolgter Therapie (bereits nach 16 h normaler Oxygenierungsindex), während PCT, CRP und Leukozyten als weitere Verlaufparameter der Sepsis noch bis 91 h nach Therapiebeginn weiter stiegen. Damit war die plötzlich verschlechterte Oxygenierung nicht nur frühestes Zeichen der Sepsis überhaupt, sondern im Sinne der sofortigen Besserung nach Therapiebeginn auch frühestes Zeichen einer adäquaten Therapie.

Patient 2 männlich, 24 Jahre, keine Vorerkrankungen, Polytrauma (ISS 32, Mesenterialruptur, Lungenkontusion)
Hauptdiagnose: sekundäre Dünndarmgangrän mit Perforation, Peritonitis, septischer Schock mit ARDS
Erreger: Escherichia coli (intraabdominaler Abstrich)

Die initiale operative Therapie bestand in einer Laparotomie mit mesenterialen Umstechungsligaturen bei Mesenterialruptur. Der Patient blieb postoperativ intubiert und beatmet, es erfolgte eine niedrig dosierte Katecholamintherapie. 24 Stunden vor dem Auftreten der plötzlichen Oxygenierungsverschlechterung wurde ein Horovitz - Index von 39 kPa bestimmt, noch 5 Stunden vor dem Ereignis lag der Oxygenierungsindex bei 34 kPa. 12 Stunden vor dem Auftreten der schweren pulmonalen Dysfunktion waren die Leukozyten im Normbereich, das CRP mit 40 mg/l und das PCT mit 0,55 ng/ml nur leicht erhöht, außerdem lagen bis zu diesem Zeitpunkt keinerlei weitere Zeichen einer Sepsis oder einer anderen Organdysfunktion vor. Zum Ereigniszeitpunkt kam es zu einem plötzlichen Abfall des Horovitz - Index auf 19 kPa, einziges weiteres mögliches Zeichen einer Sepsis war eine Temperaturerhöhung auf 39,0 °C. Allein aufgrund dieser Befunde wurde im Zusammenhang mit der Anamnese die Indikation zur sofortigen Relaparotomie gestellt, wobei sich oben genannte Dünndarmgangrän mit Perforation und ausgeprägter Peritonitis zeigte. Entsprechend der Verschlechterung der Oxygenierung war die compliance der Lunge 24 Stunden vor dem Auftreten des Leitsymptoms mit 63,9 ml/mbar um 21,7 ml/mbar höher als zum Ereigniszeitpunkt (42,2 ml/mbar). Drei Stunden nach der Operation stieg der Katecholaminbedarf auf das Doppelte. Bereits eine Stunde nach der Operation besserte sich der Oxygenierungsindex auf 24 kPa (Compliance 65,0 ml/mbar), nach weiteren 24 Stunden auf 30 kPa. 94 Stunden postoperativ wurde ein Horovitz - Index von 35 kPa bestimmt. Dagegen zeigten sich zwei Stunden postoperativ ein PCT von 17,6 ng/ml und ein CRP von 345 mg/l sowie 26 Stunden postoperativ ein PCT von 28,8 ng/ml und ein CRP von 450 mg/l. Erst im weiteren Verlauf sanken diese Entzündungsparameter. 13 Stunden nach der OP wurde erstmalig ein pathologischer Leukozytenwert bestimmt (2,8 GPT/l). Der Verlauf wurde später noch durch eine gesicherte kreislaufwirksame Lungenembolie kompliziert, wobei hier der minimale Oxygenierungsindex mit 31 kPa aber deutlich über dem in dieser Studie verwendeten Grenzwert von < 26,7 kPa (Einschlusskriterium) lag. In diesem Fall führte allein das Auftreten der Oxygenierungsverschlechterung in Zusammenhang mit der Anamnese und neu aufgetretenem Fieber zur Verdachtsdiagnose einer beginnenden schweren Sepsis und somit ohne Durchführung weiterer bildgebender Diagnostik zur sofortigen adäquaten kausalen Therapie (Relaparotomie und antibiotische Behandlung). Ohne sofortige adäquate Reaktion auf das Leitsymptoms wäre die Prognose mit zunehmender Zeit kontinuierlich schlechter geworden. Nach der Fokussanierung kam es innerhalb von 24 Stunden zu einem Anstieg des Horovitz-Index von 19 kPa (Ereignis) auf 30 kPa, in dem gleichen Zeitraum stiegen dagegen alle Entzündungsparameter inklusive des PCT weiter an. In dieser frühen Phase nach Therapiebeginn war damit die verbesserte Oxygenierung einziges Zeichen einer regelrechten Kausaltherapie. Erst nach mehr als 24 Stunden sanken auch die Entzündungsparameter kontinuierlich ab.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Marc Hückstädt, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Dr. Hofmann
Prof. Dr. Brunkhorst
Prof. Dr. Tiemann
Prof. Dr. Dr. Ludwig
Prof. Dr. Handrick
PD Dr. Stuttmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 1.3.2014

Marc Hückstädt

Marc Hückstädt
Am Bornberg 18
04435 Schkeuditz

Tel.: 034204/35915
Tel.: 0174/7903882
Mail: huckstadt@web.de

Lebenslauf

Angaben zur Person	Name: Anschrift: Geburtstag: Geburtsort: Nationalität: Familienstand: Konfession:	Marc Hückstädt Am Bornberg 18 04435 Schkeuditz 08.07.1972 Leipzig Deutsch verheiratet, 3 Kinder römisch-katholisch
Schulbildung	1979-1989 1989-1991 1991	POS, Schkeuditz EOS, Leipzig Abitur
Zivildienst	1992-1993	pflegerische Tätigkeit, Krankenhaus Schkeuditz
Hochschulausbildung	1993-1999	Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig
bisherige Tätigkeit	2000-2003 2003-2006 2006-2007 2008-2009 2009-2010 2010 2010-2013 seit März 2013	Assistenzarzt Chirurgie KH Schkeuditz Assistenzarzt Chirurgie KH Wurzen Facharzt für Chirurgie, KH Wurzen Assistenzarzt für Orthopädie und Unfall- chirurgie BG-Kliniken Bergmannstrost, Halle Assistenzarzt für Orthopädie und Unfall- chirurgie, KH Bad Düben Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, KH Bad Düben Facharzt für Chirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie, BG- Kliniken Bergmannstrost Facharzt für Chirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie, Spezielle Unfallchirurgie, BG-Kliniken Bergmannstrost, Halle

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Brunkhorst, Jena, für die inhaltlichen und strukturellen Anregungen zu dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Handrick, Leipzig, für die Ausbildung in klinischer Infektiologie und Mikrobiologie sowie für die Durchsicht dieser Arbeit, verbunden mit den Hinweisen zu Struktur und Form der Dissertationsschrift.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Hofmann, Jena/Halle, für die Ermöglichung und wissenschaftliche Betreuung der Dissertation.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Ludwig, Leipzig, für die Hilfe bei der Durchführung der statistischen Bearbeitung und Interpretation der Ergebnisse.

Ich danke Herrn PD Dr. Stuttmann, Halle, für die intensivmedizinische Ausbildung und Beratung sowie für die Hinweise zu Inhalt und Struktur der Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Tiemann, Leipzig/Suhl für die Unterstützung und Ausbildung in septischer Traumatologie.