

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Johanniter-Krankenhauses Genthin-Stendal gGmbH

Das Krankheitsbild der Sepsis unter besonderer Berücksichtigung der Hämodynamik

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

aus

Magdeburg

Fred-Michael Grothe

Stendal

2007

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Grothe, Fred-Michael:

Das Krankheitsbild der Sepsis unter besonderer Berücksichtigung der Hämodynamik – 2006. – 49 S.: 13 Abb., 11 Tab.

Kurzreferat

In die vorliegende Untersuchung wurden 21 Patienten (5 Frauen, 16 Männer) mit einem septischen Schock chirurgischer und internistischer Krankheitsbilder eingeschlossen. Während der akuten Phase der Sepsis wurden laborchemische Analysen über mehrere Tage durchgeführt, von denen die Bestimmung kardialer Enzyme (CK, CK-MB, Troponin I) und Prokalzitonin von besonderem Interesse waren. Mithilfe des Pulmonalarterienkatheters wurden parallel dazu hämodynamische Messungen vorgenommen und gleichzeitig die Schwere der Erkrankung mittels APACHE II- und SOFA-Scores objektiviert. Anhand korrelativer Vergleiche wurden Zusammenhänge über das komplexe Krankheitsbild der Sepsis untersucht.

Schlüsselwörter

Sepsis - systemischer vaskulärer Widerstand – Herzzeitvolumen -
Herzenzyme - Troponin I - Prokalzitonin - septische Kardiomyolyse

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Dokumentationsblatt	
	Schlüsselwörter	
	Abkürzungsverzeichnis	
1	Einleitung	1
2	Patienten und Methoden	4
2.1	Aufnahmegrund (Erkrankung)	4
2.2	Durchgeführte Untersuchungen	7
2.2.1	Klinische Untersuchung	7
2.2.2	Elektrokardiogramm	8
2.2.3	Scoring	8
2.2.4	Laborchemie	9
2.2.5	Hämodynamisches Monitoring	11
2.2.6	Infektiologie	13
2.2.7	Organunterstützende bzw. Organersatztherapie	15
2.2.7.1	Respiratorische Insuffizienz	15
2.2.7.2	Akute Niereninsuffizienz	15
2.3	Statistische Untersuchung	18
2.3.1	Verlaufsdaten	18
2.3.2	Verhältnis HZV, SVR und Arterienol	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Scoring	19
3.2	Laborchemie	20
3.3	Hämodynamik	23
3.4	Korrelationen der Verlaufsmittelwerte	33
4	Diskussion	35
4.1	Parameter der Sepsis	35
4.1.1	Klinische Parameter	35
4.1.2	Laborchemische Parameter	35
4.1.3	Hämodynamische Parameter	37
4.2	Kreislauftherapie	38
4.3	Zum Problem der septischen Myolyse	40
4.4	Klinische Folgerungen	43
5	Zusammenfassung	44

Literaturverzeichnis

46

Danksagungen

Erklärung

Darstellung des Bildungsweges

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CI	Cardiac Index
CK	Kreatinkinase
CK- MB	Kreatinkinase- MB
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CrP	C- reaktives Protein
CVVHD	Continuous Veno-Venous Hemodialysis
E. coli	Escherichia coli
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Gamma- GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
HZV	Herzzeitvolumen
IL- 6	Interleukin- 6
MAP	Mean Arterial Pressure
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
MPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PCT	Prokalzitonin
PCWP = PCP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PVR	Pulmonary Vascular Resistance
SDD	Selektive Darmdekontamination
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis- related Organ Failure Assessment
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
spp.	species
Staph.	Staphylococcus
SVR	Systemic Vascular Resistance
Tab	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 EINLEITUNG

Die Sepsis ist eine Herausforderung für Intensivmediziner und das Gesundheitssystem. Mit einer Inzidenz von 3 auf 1000 Einwohner ist die schwere Sepsis häufiger als das Mammakarzinom (Inzidenz 1,1 auf 1000 Einwohner) (19). Bei den Todesursachen liegt ihr Anteil bei 9 % und erreicht damit eine dem Myokardinfarkt gleichzusetzende gesellschaftliche Bedeutung (19). In Deutschland werden 30 % des gesamten Budgets der Intensivmedizin für die Sepsisbehandlung ausgegeben (12).

Damit stellt das Krankheitsbild auch unter dem Aspekt ökonomischer Zwänge ein gravierendes Problem dar. Mit der Einführung moderner Therapiekonzepte konnten entscheidende Behandlungserfolge erzielt werden. Andererseits haben kausale Therapieansätze auf pathophysiologischer Ebene, z.B. der Hemmung proinflammatorischer Zytokine mittels verschiedener Antikörper, nicht zu den erhofften Ergebnissen geführt und werden aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nicht als Standardtherapie der Sepsis empfohlen (10, 32).

Zahlreiche infektiöse und nichtinfektiöse Noxen (z.B. Traumen, große operative Eingriffe) können eine systemische Entzündungsreaktion des Organismus auslösen, die in der Frühphase als klassisches klinisches Syndrom, dem SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) (17, 18, 31) in Erscheinung tritt. Dieses ist durch das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien charakterisiert:

- Temperatur $> 38,0^{\circ}\text{C}$ oder $< 36,0^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Atemfrequenz $> 20/\text{min}$) oder Hypokapnie $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$
- Leukozyten $> 12 \text{ Gpt/l}$ oder $< 4 \text{ Gpt/l}$ oder $> 10 \%$ unreife Formen

Infektiös kann diese Wirtsreaktion prinzipiell bakteriell, viral, fungal oder parasitär getriggert werden. Besteht ein klinischer oder bakteriologisch verifizierter Entzündungsherd bei gleichzeitigem Vorliegen eines SIRS, wird die Diagnose *Sepsis* gestellt. Bei zusätzlichem Auftreten von Organdysfunktionen spricht man von schwerer Sepsis und vom septischen Schock, wenn trotz forcierter Volumensubstitution keine ausreichende Stabilisierung des arteriellen Mitteldruckes erreicht werden kann (17, 18, 31).

Die Sepsistherapie beinhaltet kausale, intensivmedizinisch-supportive und adjuvante Maßnahmen (10, 12, 32). Die Basis der kausalen Therapie bilden die chirurgische Herdsanierung und eine frühzeitige und effiziente antimikrobielle Therapie. Für die kalkulierte Initialtherapie sind breite Betalaktam-Antibiotika am geeignetsten (26). Bei lebensbedrohlich Erkrankten sollte eine Kombinationstherapie durchgeführt werden, obwohl der Nutzen gegenüber einer Monotherapie nach gegenwärtiger Datenlage nicht ausreichend belegt ist (30). Wesentlich ist der sofortige Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie, da dessen Zeitpunkt Einfluss auf die Letalität bei Sepsispatienten hat (19).

Unter supportiver Kreislauftherapie versteht man die Wiederherstellung der Organperfusion und -oxygenierung, die durch eine effektive Volumentherapie und den Einsatz von Katecholaminen realisiert wird. RIVERS et al. (24) haben mit den Maßnahmen der early goal-directed therapy die Anforderungen an die Behandlung in der Frühphase der schweren Sepsis und des septischen Schockes formuliert. Unter den Katecholaminen sind Nordadrenalin und Dobutamin Mittel der ersten Wahl (10, 15, 32). Für das Erreichen wichtiger hämodynamischer Zielgrößen scheint die Therapiesteuerung unter einem erweiterten Kreislaufmonitoring mittels Pulmonalarterienkatheter bzw. kontinuierliche HZV-Messung durch arterielle

Pulskonturanalyse (PiCCO = Pulse Contour Cardiac Output) in der Hand eines erfahrenen Untersuchers sinnvoll zu sein. Allerdings fehlen bislang kontrollierte Studien, die insbesondere durch den Einsatz des Swan-Ganz-Katheters eine Verbesserung des Patienten-Outcome belegen konnten (12). Zu den etablierten adjuvanten Maßnahmen gehören die intensivierete Insulintherapie mit Blutzuckerzieleinstellungen unter 110 mg/dl (9, 27) und beim septischen Schock die niedrig dosierte Hydrocortisontherapie (6, 10). Der Einsatz von aktiviertem Protein C ist indiziert bei septischem Multiorganversagen und reduziert signifikant die Mortalität bei der schweren Sepsis (4, 13). Allgemeine Blutungsneigungen unter dieser Therapie stellen die wesentlichen Komplikationen dar (4).

Prinzipiell ist immer einer frühzeitigen enteralen Ernährung der Vorzug zu geben (10, 32). Behandlungsstrategien mit Antithrombin III, TNF- α -Antikörper (5) oder andere immunmodulatorische Ansätze, Gabe von Immunglobulinen, Selenase, Hämofiltration zur Mediatorelimination oder selektive Darmdekontamination (SDD) werden aufgrund der unzureichenden Datenlage momentan nicht als standardisiertes Behandlungskonzept empfohlen (10).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, durch klinische, laborchemische und hämodynamische Untersuchungen während der akuten Phase der Sepsis einen „klinischen Fingerabdruck“ dieses Krankheitsbildes zu bekommen. Durch genaue Analyse und korrelative Vergleiche der erhaltenen Ergebnisse soll damit in einem zweiten Schritt die für die Klinik bedeutsame Pathophysiologie auch unter hämodynamischen Gesichtspunkten evaluiert werden, um eventuell neue Erkenntnisse über das komplexe Krankheitsbild der Sepsis zu bekommen.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Aufnahmegrund (Erkrankung)

In der vorliegenden Arbeit wurden von Juli 2002 bis April 2004 21 Patienten (5 Frauen, 16 Männer) mit einer katecholaminpflichtigen Sepsis internistischer und chirurgischer Krankheitsbilder untersucht. Das Patientendurchschnittsalter betrug 58,85 Jahre. Die Diagnose *Sepsis* wurde anhand der Kriterien der Konsensus-Konferenz der American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) gestellt (17, 18, 31). Das Patientengut umfasste entsprechend der interdisziplinären Ausrichtung unserer Intensivtherapiestation internistische und chirurgische Patienten. Einen Überblick über die untersuchte Patientengruppe gibt die folgende Tabelle:

Tab. 1: Klinische Basisdaten I

Patient	Alter	Geschlecht	Erkrankung	Outcome
1.	62	w	Pneumonie. Diabetes mellitus. Bei Aufnahme Laktatazidose unter Sioformedikation	Verlegung in die Universität MD/HNO wegen Perforation der Trachea nach Punktionstracheostomie - anschließend Frührehabilitation
2.	62	m	Wundabszess nach Lymphknotenexstirpation. Non-Hodgkin-Lymphom.	Entlassung nach Hause
3.	54	m	Nosokomiale Pneumonie nach Rektumresektion (Karzinom)	Entlassung nach Hause

4.	51	m	Akute Pankreatitis. Diabetes mellitus, chronischer Alkoholabusus, Epilepsie. Aufnahme nach kardiopulmonaler Reanimation	Exitus letalis im Multiorganversagen
5.	35	m	Polytrauma nach Verkehrsunfall. Diffuse Peritonitis nach verzögert diagnostizierter Dünndarmruptur	Verlegung in das Städtische Klinikum MD/ Neurochirurgie wegen Hirninfarkten. Patient dort verstorben.
6.	35	m	Kolonperforationen bei toxischem Megakolon. Aufnahme nach kardiopulmonaler Reanimation	Notfallmäßige Kolektomie. Exitus letalis im septischen Kreislaufversagen
7.	54	m	Pneumonie und Mediastinitis nach Ösophagusresektion wegen Karzinom (Anastomoseninsuffizienz)	Verlegung in die Universität MD. Nach Therapie Frührehabilitation
8.	32	m	Verdacht auf hämatologische Systemerkrankung	Therapie in der Universität Magdeburg/Hämatologie wegen myeloproliferativem Syndrom.
9.	74	m	Anastomoseninsuffizienz nach anteriorer Rektumresektion (Karzinom). Nosokomiale Pneumonie, Perforation einer gangränösen Cholezystitis	Exitus letalis im Multiorganversagen nach mehreren Sepsisschüben
10.	80	w	Mesenterialinfarkt bei absoluter Arrhythmie. Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus	Hemikolektomie rechts. Entlassung ins Pflegeheim
11.	54	m	Akutes Abdomen nach Ulkus duodeni Forrest III, äthyltoxische Leberzirrhose und Kardiomyopathie	Explorative Laparotomie, Kolondekompression. Entlassung nach Hause
12.	65	m	Anastomoseninsuffizienz nach Rektumresektion (Karzinom). Aufnahme nach kardiopulmonaler Reanimation	Exitus letalis im septischen Mehrorganversagen

13.	74	m	Siegelringkarzinom des Magens, postoperativ interenterische und Leberabszesse, ventilatorassoziierte Pneumonie	Exitus letalis im Multiorganversagen nach mehreren Sepsisschüben
14.	77	w	Postoperative Peritonitis, Pankreaskopfkarzinom; ventilatorassoziierte Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypertonie	Exitus letalis im Multiorganversagen
15.	66	m	Infizierter Platzbauch nach Rektumresektion (Karzinom), ventilatorassoziierte Pneumonie; Diabetes mellitus, Hypertonie	Exitus letalis im Multiorganversagen bei prolongierter Sepsis
16.	46	m	Hautverbrennungen, Zytomegalie- Enterokolitis, ventilatorassoziierte Pneumonie; chronischer Alkoholabusus	Verlegung in die Universität MD/Internistische ITS; Frührehabilitation. EF-Reduktion auf < 30 %!
17.	80	w	Peritonitis nach Magenperforation; Schizophrenie	Exitus letalis im Multiorganversagen
18.	58	m	Bilaterale ambulant erworbene Pneumonie, chronischer Alkohol- und Nikotinabusus	Verlegung in die Lungenklinik Lostau, dort nach zweiwöchiger Behandlung verstorben
19.	62	m	Infektexazerbierte COPD (Pneumonie); Hypertonie, Adipositas	Entlassung nach Hause
20.	48	m	Infektexazerbierte COPD (Pneumonie) mit ARDS, chronischer Alkoholabusus	Verlegung auf periphere Station, anschließend verließ Patient entgegen ärztlichen Rat das Krankenhaus
21.	67	w	Gedekte Gallenblasen-Perforation, Durchwanderungspneumonie; Adipositas, Diabetes mellitus	Exitus letalis im septischen Multiorganversagen

Von den 21 untersuchten Patienten wurden 6 Patienten (28,57 %) nach Abschluss der intensivmedizinischen Behandlung auf die periphere Station verlegt und später nach Hause entlassen. 6 Patienten (28,57 %) wurden zur weiteren Diagnostik bzw. spezialisierten Therapie einem Zentrum bzw. einer Fachklinik zugewiesen, von denen 2 Patienten im weiteren Verlauf verstarben (siehe Tab. 1: Klinische Basisdaten I). 9 Patienten (42,85 %) verstarben unter dem Bild eines septischen Multiorganversagens auf der Intensivtherapiestation.

2.2 Durchgeführte Untersuchungen

2.2.1 Klinische Untersuchung

Sämtliche Patienten wurden einmal täglich einer klinischen Untersuchung unterzogen. Diese beinhaltete die Prüfung der Vigilanz nach der Glasgow-Coma-Scale unter Berücksichtigung einer Analgosedierung bei beatmeten Patienten und Dokumentation des Pupillenstatus, der Kreislauflage einschließlich Herzrhythmus, des pulmonalen Auskultationsbefundes. Außerdem wurden der abdominale Palpations- und Auskultationsbefund, die Diurese mit Flüssigkeitsbilanz beurteilt, die Extremitäten nach Ödemen sowie Zustand der peripheren Durchblutung und das Erscheinungsbild der Haut erfasst. Besondere Aufmerksamkeit galt bei operierten Patienten der Dokumentation des Lokalbefundes (Zustand von Verbänden, Menge und Qualität von Drainageflüssigkeiten).

2.2.2 Elektrokardiogramm

Von jedem Patienten wurde bei Aufnahme ein EKG aufgezeichnet, wobei in keinem Fall ein infarktcharakteristischer Kurvenverlauf dokumentiert wurde. Folgende EKG-Befunde wurden im Einzelnen diagnostiziert:

Tab. 2: Aufnahme- EKG

Patienten	Rhythmus		Endstrecken- veränderung	Infarkttypische Veränderung
	Sinusrhythmus	Vorhofflimmern		
n = 9	9 normofrequent		keine	keine
n = 9	9 Tachykardie		2	
n = 3		3	1	

2.2.3 Scoring

Zur Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung wurde täglich der APACHE II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) bestimmt. Dieser Score ist auf chirurgischen und internistischen Intensivtherapiestationen gebräuchlich. Im klassischen Sinn stellt er einen Aufnahmescore dar, der neben der Verifizierung der Erkrankungsschwere und Dokumentation des Leistungsaufwandes zur Berechnung des Letalitätsrisikos dient. Er gliedert sich in mehrere Teile. Neben der Altersbewertung und Bewertung chronischer Erkrankungen (bis zu 5 Punkte für chronische Erkrankungen der wichtigsten Organsysteme) wird die Summe der von der Norm abweichenden Messwerte von 12 Parametern (kardiorespiratorische und laborchemische Daten sowie der Glasgow-Coma-

Scale) addiert. Die Gesamtsumme der berechneten Punkte ergibt den APACHE II-Score (8, 11).

Zusätzlich wurde täglich der SOFA-Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) bestimmt. Dieser Score dient der Evaluierung sepsisassoziierter Organdysfunktionen. Er berechnet sich aus der Summe der einzelnen Punktwerte, die aus den schlechtesten Werten (entspricht der höchsten Punktzahl) für Lungenfunktion, Thrombozytenzahl, Bilirubinwert, Kreislaufsituation, Kreatininwert bzw. Urinproduktion und Glasgow-Coma-Scale der letzten 24 Stunden vergeben wurden (8, 29).

2.2.4 Laborchemie

Mit der Diagnosestellung *Sepsis* wurden mindestens einmal täglich folgende Routineparameter gemessen: Kleines Blutbild, Gesamtprotein, Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, ALAT, ASAT, Gamma-GT, Gesamtbilirubin, Amylase, Lipase, C-reaktives Protein. Blutzuckerbestimmungen erfolgten engmaschig und wurden mittels H-Insulin-Perfusor auf einen Zielwert zwischen 5 bis 9 mmol/l eingestellt. Mehrmals täglich wurden in Abhängigkeit von der Lungenfunktion Messungen von arteriellen Blutgasanalysen vorgenommen und intermittierend die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung bestimmt und ein Zielwert $\geq 70\%$ angestrebt. Die Blutgasanalysen beinhalteten die Erfassung der Laktat-Konzentration im Serum. Von besonderem Interesse war die zu den unter 2.2.3 beschriebenen Scores simultane Erfassung von Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CrP), Prokalzitonin (PCT) und die Enzyme Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase-MB (CK-MB) sowie Troponin I. Abgesehen von einem Patienten (Nr. 13) mit nur einer Laborbestimmung, gingen pro Patient zwischen zwei bis sechs Messungen in die Auswertung

ein. Aufgrund dieser Anzahl wurde auf die Berechnung der Standardabweichung verzichtet und stattdessen die jeweiligen Mittel-, Minimum- und Maximumwerte angegeben.

Folgende Tab. 3 gibt einen Überblick angewandter laborchemischer Untersuchungsmethoden und Referenzbereiche, die in dieser Arbeit im Hinblick auf korrelative Vergleiche eine besondere Rolle spielen.

Tab. 3: Auswahl laborchemischer Analysen

Messgröße	Methode	Analysensystem	Referenzbereich
CrP	Nephelometrie	Image (Fa. Beckmann Coulter)	< 8 mg/ l
PCT	Immunchromatographischer Nachweis	Manueller Schnelltest semiquantitativ (Fa. Brahms)	Normal: < 0,5 ng/ml; siehe auch *
CK	DGKC optimiert bei 37°C, standardisiert nach IFCC 37°C	Hitachi 911 bzw. 912 (Fa. Roche)	-Frauen < 2,78 µmol/ sl -Männer < 3,17 µmol/ sl
CK- MB	UV-Test, immunologische Methode, standardisiert nach IFCC 37°C	Hitachi 911 bzw. 912 (Fa. Roche)	< 0,4 µmol/ sl
Troponin I	MEIA (Mikropartikel-enzymimmunoassay)	AxSYM- System (Fa. Abbott)	< 0,4 µg/ l

* zu Referenzbereich PCT:

- < 0,5 ng/ml: bei chronisch-entzündlichen und Autoimmunerkrankungen; viralen Infektionen und leichten bis mittelschweren bakteriellen Lokalinfektionen
- 0,5-2,0 ng/ml: bei SIRS, Polytrauma, Verbrennungen
- >2 ng/ml (häufig 10-100 ng/ml): schwere bakterielle Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen

2.2.5 Hämodynamisches Monitoring

Alle Patienten wurden mit einem kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmonitoring versorgt. Dazu wurde ein Leader Cath 0,9 mm x 8 cm der Fa. Vygon in die Arteria radialis in Seldinger-Technik eingeführt. Für die Implantation eines Katheters in die Arteria femoralis diente ein 1,4 mm x 12 cm Katheter der Fa. Arrow.

Das erweiterte Kreislaufmonitoring wurde mittels Rechtsherzkatheterismus realisiert. Nach Einlage einer 7,5 FR x 10 cm Schleuse mit integriertem Hämostaseventil und Seitenanschlussbaugruppe der Fa. Arrow in die Vena jugularis interna bzw. Vena subclavia in Seldinger-Technik wurde über diese ein 5 luminaler Thermodilutionskatheter 7,5 FR und 110 cm Länge der Fa. Arrow (Produktnummer: AH-05050-PU) in hands off-Technik eingeführt und nach Füllen des Ballons mit 1 ml Luft unter Monitorkontrolle in die Wedge-Position eingeschwenkt. Das Ergebnis wurde röntgenologisch kontrolliert und die Position der Katheterspitze in der Zone III nach West dokumentiert. Für das Monitoring wurde der SC 900 der Fa. Siemens in der Softwareversion VEO. 5-W verwendet.

Zur Erhebung des Kreislaufprofils wurden Herzfrequenz in Schläge/min, mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg, mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP) in mmHg und zentraler Venendruck (ZVD) in mmHg registriert. Das Herzzeitvolumen (HZV) in l/min wurde im automatischen Modus mittels Thermodilutionsmethode intermittierend ermittelt, indem ein Bolus 10 ml NaCl-Lösung 0,9 % (Raumtemperatur) in das rechte Herz injiziert wurde. Aus drei aufeinander folgenden Messungen wurde der entsprechende Mittelwert bestimmt, wenn die Einzelwerte nicht mehr als 10 bis 15 % voneinander abwichen. Die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP = PCP) in mmHg wurde nach Aufblasen des

Ballons im automatischen Modus vorgenommen und der Wert bei kontrolliert beatmeten Patienten endexpiratorisch auf den diastolischen Plateauwert korrigiert.

Aus den bestimmten Messwerten wurden Parameter errechnet, von denen der Cardiac Index (CI), der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR) und der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) in die Auswertung eingingen. Zu deren Berechnung dienten folgende Formeln:

- $CI \text{ in l/min/m}^2 = \text{HZV/Körperoberfläche in m}^2$
- $SVR \text{ in dyn x s/cm}^5 = (\text{MAP} - \text{ZVD}) \times 80/\text{HZV}$
- $PVR \text{ in dyn x s/cm}^5 = (\text{MPAP} - \text{PCWP}) \times 80/\text{HZV}$

Das Kreislaufprofil wurde bei Aufnahme der Patienten bzw. bei der klinischen Diagnosestellung *Sepsis* erstellt und diente insbesondere in der Initialphase zur Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie. Dabei wurden als therapeutische Zielwerte ein arterieller Mitteldruck von 70 mmHg und ein Wedgedruck von 15 bis 18 mmHg angestrebt. Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde bei einem Hämoglobinwert von $\leq 5,5$ mmol/l gestellt. Aufgrund der sehr individuellen hämodynamischen Situation der Patienten wurde auf ein standardisiertes Messintervall verzichtet und die Dauer des invasiven Monitorings den klinischen Erfordernissen angepasst. Das Kreislaufprofil wurde mit mindestens zwei Messungen je Patient innerhalb von 24 Stunden erstellt. Der initiale Messpunkt wurde mit „Tag 0“ markiert und weitere Messungen mit „Tag 0,5; 0,8; Tag 1“ usw. bezeichnet. Dokumentiert wurden die Minimal-, Maximal- und Durchschnittswerte.

2.2.6 Infektiologie

Die Erhebung des infektiologischen Status erfolgte mit dem Erregernachweis in der Blutkultur, im Tracheal- oder Bronchialsekret, Punktaten bzw. aus lokalen Abstrichen von Wunden und Abszesshöhlen. Folgende Tabellen geben einen differenzierten Aufschluss über den mikrobiologischen Erregernachweis aller Patienten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass einige Patienten Mischinfektionen aufwiesen oder ein mehrfacher Keimnachweis an unterschiedlichen Lokalisationen bei einem Patienten geführt wurde.

Tab. 4: Quelle des Erregernachweises-grampositiv

Keim	Quelle
Staph. aureus	BAL Wunde Trachealsekret ZVK
Staph. epidermidis	Blutkultur Trachealsekret
Vergrünende Streptokokken	Blutkultur Trachealsekret
Streptococcus agalactiae	Wunde
Enterococcus faecalis	Blutkultur intraabdominal Pleurapunktat Trachealsekret Wunde ZVK
Enterococcus faecium	intraabdominal
Corynebacter spp.	Wunde
MRSA	Blutkultur Trachealsekret Wunde ZVK

Tab. 5: Quelle des Erregernachweises-gramnegativ

Keim	Quelle
E. coli	intraabdominal Trachealsekret Wunde
Pseudomonas aeruginosa	BAL intraabdominal Trachealsekret Wunde
Proteus mirabilis	Blutkultur intraabdominal
Haemophilus influenzae	Trachealsekret
Enterobacter cloacae	Blutkultur Pleurapunktat ZVK
Klebsiella oxytoca	ZVK
Actinobacter spp.	Trachealsekret
Klebsiella pneumoniae	Trachealsekret
Citrobacter freundii	Trachealsekret
Serratia spp.	Trachealsekret

Tab. 6: Quelle des Erregernachweises-Pilze

Keim	Quelle
Candida albicans	BAL Trachelsekret

Bei 3/21 Patienten gelang kein Keimnachweis (s. auch Tab. 7).

In Tab. 7 sind Daten der einzelnen Patienten bezüglich Beatmungs- und Dialysepflichtigkeit, sepsisauslösendes Erregerspektrum und Rechts-herzkatheterismus in der akuten Sepsisphase zusammengefasst.

2.2.7 Organunterstützende bzw. Organersatztherapie

2.2.7.1 Respiratorische Insuffizienz

Abgesehen von einem Patienten waren alle anderen intubations- und beatmungspflichtig. Die Beatmungsdauer geht im Einzelnen aus Tab. 7 hervor. Die Respiratortherapie wurde druckkontrolliert oder im assistierten Modus CPAP/druckunterstützt mit dem Servo 300 bzw. Servo i der Fa. Siemens durchgeführt.

2.2.7.2 Akute Niereninsuffizienz

Im Rahmen der Sepsis entwickelten 13/21 Patienten eine dialysepflichtige akute Niereninsuffizienz (s. auch Tab. 7). Die Indikation zur Nierenerersatztherapie wurde abgesehen von einer bedrohlichen Hyperkaliämie > 6 mmol/l bei einem Serum-Harnstoffwert ab ca. 20 mmol/l gestellt. Als Nierenerersatzverfahren kam die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) mit Geräten der Fa. Gambro bzw. Hospal zum Einsatz.

Tab. 7: Klinische Basisdaten II

Patient	Beatmung	Dialyse	Erregernachweis	Rechtsherzkatheter
1.	13 Tage	6 Tage	Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus in BAL	ja
2.	2 Tage	keine	Staphylococcus aureus in Wunde	ja
3.	2 Tage	keine	Vergrünende Streptokokken, Staphylococcus aureus, Serratia species, Klebsiella pneumoniae im Trachealsekret	nein
4.	3 Tage	keine	Proteus mirabilis in Blutkultur	ja
5.	21 Tage	4 Tage	Enterococcus faecalis in Blutkultur und intraabdominal	ja
6.	3 Tage	Dialysestopp 2 Stunden nach Beginn (Blutung)	kein Erregernachweis	ja
7.	32 Tage	keine	Enterobacter cloacae und faecalis in Pleurapunktat, Blutkultur, Katheterspitze. E. coli, Actinobacter spp. aus Trachealsekret	ja
8.	keine	keine	kein Erregernachweis	ja
9.	19 Tage	3 Tage	Enterococcus faecalis und faecium intraabdominal. Pseudomonas aeruginosa im Trachealsekret	ja
10.	3 Tage	4 Tage	Klebsiella oxytoca, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis an Katheterspitze	ja
11.	4 Tage	3 Tage	kein Erregernachweis	nein
12.	12 Tage	7 Tage	Pseudomonas aeruginosa, E.coli, Enterococcus faecalis und faecium intraabdominal	ja
13.	intermittierend über Wochen	keine	ubiquitär MRSA	ja

14.	29 Tage	6 Tage	Enterococcus faecalis in Blutkultur, Trachealsekret, Wundabstrich. Candida spp. in BAL	ja
15.	32 Tage	10 Tage	mehrfach resistenter Pseudomonas aeruginosa im Trachealsekret und intraabdominal. Später Citrobacter freundii im Trachealsekret dazu. Pseudomonas, Corynebacter spp., E. coli, Enterococcus faecalis in Wunde	ja
16.	24 Tage	3 Tage	E. coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae aus Wunde	ja
17.	17 Tage	8 Tage	E.coli, Enterococcus faecalis intraabdominal	nein
18.	19 Tage	9 Tage	vergrünende Streptokokken, Hämophilus influenzae, Staphylococcus aureus und Candida albicans im Trachealsekret	ja
19.	4 Tage	keine	vergrünende Streptokokken, Hämophilus influenzae im Trachealsekret. Vergrünende Streptokokken in Blutkultur	ja
20.	6 Tage	keine	Staphylococcus epidermidis im Trachealsekret und in Blutkultur	ja
21.	34 Tage	4 Tage	Proteus mirabilis, E. coli, Enterococcus faecalis intraabdominal	ja

2.3 Statistische Untersuchung

2.3.1 Verlaufsdaten

Die verschiedenen Parameter wurden mit Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Zur Analyse eines Trends wurde das gemischte lineare Modell (Mixed Model Analysis of Variance) benutzt mit dem jeweiligen Parameter als Zielvariable, dem Patienten als Random-Effekt und der Tagnummer als quantitative Kovariable.

2.3.2 Verhältnis HZV, SVR und Arterenol

Zur Analyse des Verhältnisses von HZV, SVR und Arterenol wurde das gemischte lineare Modell angewandt mit dem HZV als abhängige Variable, dem Patienten als Random-Faktor und dem SVR sowie der (logarithmierten) Arterenoldosis als quantitativen Kovariablen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Scoring

Am Aufnahmetag (Tag 0) hatten die Patienten einen medianen APACHE II-Score von 31,1 Punkten. Im Behandlungsverlauf der folgenden 4 Tage fiel dieser auf 27,48. Es errechnete sich ein Regressionskoeffizient von -1,735.

Den über den zeitlichen Verlauf ermittelten APACHE II-Score verdeutlicht folgende graphische Darstellung:

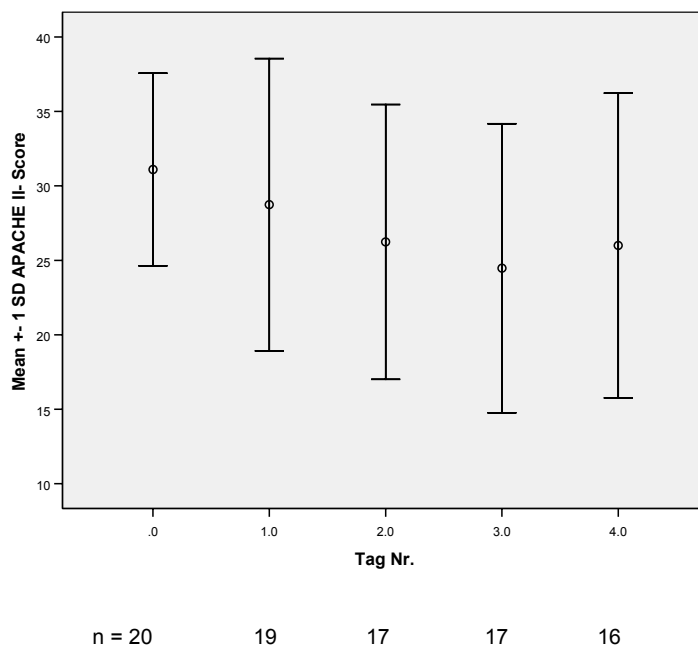


Abb. 1: Mittelwertskurve: APACHE-Score

Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p < 0,001$

Parallel dazu wurde täglich der SOFA-Score berechnet. Der Mittelwert betrug am ersten Untersuchungstag (Tag 0) 12,6 Punkte. Im Behandlungsverlauf der ersten 4 Tage fiel dieser auf 11,96 Punkte. Es wurde ein Regressionskoeffizient von -0,506 errechnet.

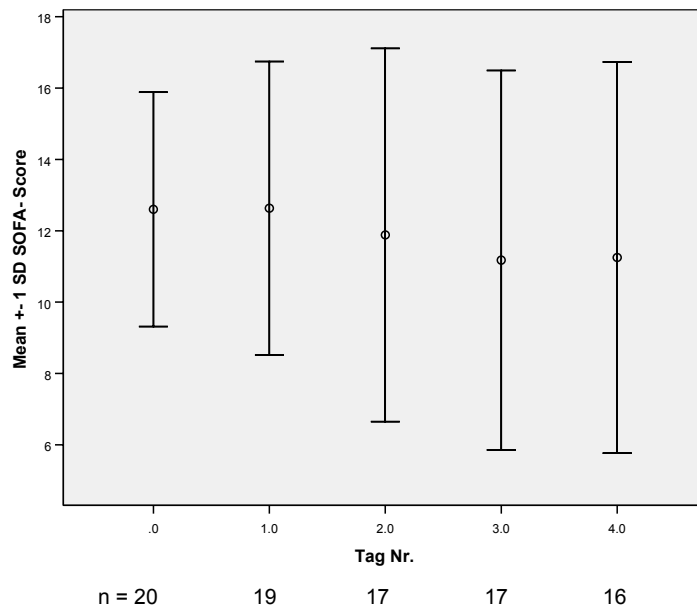


Abb. 2: Mittelwertskurve: SOFA- Score

Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p = 0,001$

3.2. Laborchemie

In der folgenden Tabelle ist eine Auswahl gemessener laborchemischer Daten erfasst. Dabei repräsentieren Gesamt-CK, Leukozytenzahl, CrP und Troponin I die im Verlauf gemessenen Mittelwerte jedes Patienten. Darunter in Klammern stehend ist der jeweilige Minimal- und Maximalwert angegeben. Bei einem Troponin I- Spiegel $< 0,4 \mu\text{g/l}$ lag dieser Parameter im Verlauf des jeweiligen Patienten im Referenzbereich. Für PCT ist jeweils der gemessene Höchstwert aufgeführt.

8 von 21 Patienten (38,09 %) hatten einen im Normbereich bzw. im oberen Referenzbereich angesiedelten Troponin I-Spiegel, von denen 4 eine erhöhte korrespondierende Gesamt-CK aufwiesen (Patienten Nr. 4, 5, 8, 17). Bei 11 Patienten mit erhöhtem Troponin I war auch die entsprechende CK pathologisch erhöht. Zwei Patienten (Nr. 14, 19) wiesen trotz erhöhtem Troponin I-Spiegel eine normale Gesamt-CK auf. 4/21 Patienten (19,04 %) zeigten trotz Erhöhung der Gesamt-CK einen im Referenzbereich liegenden Troponin I-Spiegel. Nur 6 Patienten (28,57 %) hatten eine im Normbereich angesiedelte Gesamt-CK.

4 Patienten zeigten einen Prokalcitoninspiegel von 0,5 ng/ml bzw. weniger. Bei 17 Patienten (80,95 %) lag er im pathologischen Bereich, bei 13 Patienten über 10 ng/ml.

Tab. 8: Selektierte Laborparameter während der akuten Phase der Sepsis

(angegeben sind Kreatinkinase CK, Troponin I, Leukozytenzahl, C-reaktives Protein CrP, Prokalcitonin PCT mit Mittel-, Minimum- und Maximumwerten)

Patient	CK ($\mu\text{mol/s} \cdot \text{l}$)	Troponin I ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CrP (mg/l)	PCT (ng/ml)
1. 62J., w	47,7 (3,07-102,97)	169,6 (7,8-361,5)	11,1 (5,3-18,5)	129,8 (17,2-240)	> 10
2. 62J., m	4,4 (2,01-7,31)	1,1 (0,2-3,1)	17,3 (14,9-20,8)	201,4 (79,6-309)	2 bis 10
3. 54J., m	0,64 (0,28-1,15)	< 0,4	4,7 (2,2-8,8)	262,2 (136-356)	0,5
4. 51J., m	1,3 (0,12-6,02)	< 0,4	22,3 (18,9-30,8)	230,2 (184-273)	> 10
5. 35J., m	8 (2,35-18,73)	< 0,4	16,8 (14,1-19,9)	233 (113-345)	> 10
6. 35J., m	187,2 (133,59-240,79)	33,8 (28,4-39,2)	14,5 (8,1-21)	96,7 (86,5-107)	> 10

7.	54J., m	1,17 (0,47-1,73)	< 0,4	36,5 (31-43)	236,3 (93,6-282)	0,5 bis 2
8.	32J., m	5,1 (4,69-5,62)	< 0,4	16 (1 Messwert)	235,5 (145-326)	0,5
9.	74J., m	6,9 (0,72-28,86)	157 (0,1-468)	11,1 (9,2-14,7)	388,5 (335-514)	> 10
10.	80J., w.	22,9 (14,82-29,22)	263,5 (74,3-467,7)	17 (11,8-23,2)	152,7 (29,7-317)	> 10
11.	54J., m	1,06 (0,3-1,73)	< 0,4	29,3 (17,4-46,5)	167,3 (72,5-301)	2 bis 10
12.	65J., m	24,8 (5,8-41,4)	1,6 (0,3-4,4)	7,3 (5,6-10)	413 (333-475)	> 10
13.	74J., m	0,9	< 0,4	62,3	147	> 10
14.	77J., w	0,6 (0,22-1,08)	0,44 (0,1-0,8)	15,1 (12,3-20,2)	141,7 (75,5-222)	> 10
15.	66J., m	4,6 (1,42-11,18)	1 (0,1-2,8)	14,5 (8,4-21,5)	236,6 (119-387)	> 10
16.	46J., m	71,6 (2,1-240,7)	310,2 (19,5-657)	13,2 (5,4-18,5)	185 (72-314)	> 10
17.	80J., w	8,7 (0,36-21,13)	< 0,4	34,9 (19,9-48,4)	170,4 (131-244)	> 10
18.	58J., m	4 (0,3-7,08)	0,46 (0,1-0,8)	36,5 (27,6-50,2)	256,4 (77,4-461)	> 10
19.	62J., m	1,17 (0,58-1,72)	0,5 (0,2-0,7)	11 (7,6-15,4)	64,1 (54,8-78,9)	< 0,5
20.	48J., m	32,6 (1,16-57,75)	0,42 (0,1-1)	10,4 (8,7-15,8)	210,3 (75,8-322)	0,5
21.	67J., w	23,4 (16,36-31,39)	0,84 (0,4-1,2)	17,6 (14-19,2)	147,7 (50,8-303)	2 bis 10

Verglichen mit dem Patientenoutcome (lebend/verstorben) sind ausgewählte Parameter aus Laborchemie, Hämodynamik und Scoring tabellarisch aufgeführt:

Tab. 9: Outcome in Relation ausgewählter Parameter

(angegeben sind Troponin I, Prokaltitoninspiegel PCT; APACHE II-Score und systemischer vaskulärer Widerstand SVR mit Minimum-, Maximumwerten)

Outcome	Troponin I		PCT (ng/ ml)		APACHE II-Score (Min-Max)	SVR (dyn x s/cm ⁵) (Min-Max)
	positiv	negativ	> 10	< 10		
lebend	n = 6	n = 4	n = 3	n = 7	6-34	253-1264
verstorben	n = 7	n = 4	n = 10	n = 1	17-47	154-1239
total	n = 13	n = 8	n = 13	n = 8		

In der Population der verstorbenen 11 Patienten waren 7 Troponin positiv. Abgesehen von einem Patienten hatten alle anderen Verstorbenen einen Prokaltitoninspiegel von > 10 ng/ml und verglichen mit den Überlebenden die höchsten APACHE II-Scores und niedrigeren peripher vaskulären Widerstände.

3.3 Hämodynamik

Die unter Volumen- und Katecholamintherapie gemessenen hämodynamischen Werte sind für jeden einzelnen Patienten im Verlauf in der folgenden Tab. 10 dargestellt. Bei 3 Patienten ließ sich der Rechtsherzkatheter nicht einschwenken, sodass von diesen keine hämodynamischen Messungen vorliegen (Patienten Nr. 3, 11, 17).

Tab. 10: Hämodynamischer Verlauf in der akuten Phase der Sepsis

(angegeben sind mittlerer arterieller Druck MAP, mittlerer pulmonalarterieller Druck MPAP, pulmonalkapillärer Verschlussdruck PCP, Herzindex HI, pulmonalvaskulärer Widerstand PVR und systemischer vaskulärer Widerstand SVR - jeweils mit Mittel-, Minimum-, Maximumwerten)

Patient	MAP (mmHg)	MPAP (mmHg)	PCP (mmHg)	HI (l/min/m ²)	PVR (dyn x s/cm ⁵)	SVR (dyn x s/cm ⁵)
1.	67 (53-82)	24,6 (21-30)	14,7 (11-19)	4,1 (2,7-5,3)	107,6 (46,6-170)	548,5 (253-830)
2.	81,4 (75-93)	36,2 (29-45)	16,6 (14-20)	3,8 (2,2-5,3)	230,8 (176-273)	824,6 (515-1090)
4.	68,5 (56-78)	26,6 (24-33)	13 (8-16)	6,7 (6,4-7,3)	101,2 (75-131)	401 (279-473)
5.	71,3 (52-90)	21 (17-29)	9,3 (3-15)	6 (4,9-6,8)	71,1 (26-110)	385,5 (256-472)
6.	52,5 (45-60)	26,5 (23-30)	16,5 (9-21)	6,1 (5,4-6,8)	57,2 (18-76)	208 (154-267)
7.	83 (54-99)	21,5 (20-23)	18 (13-25)	5,1 (4,1-6,7)	44,9 (12-62,7)	608,2 (260-782)
8.	73,3 (56-87)	22 (19-24)	11,3 (7-15)	5,1 (4,2-6,2)	81 (48-108)	514,3 (385-728)
9.	66,8 (46-77)	28 (22-35)	14,2 (9-19)	4,1 (2,9-5,2)	143 (88,9-174)	562,7 (400-755)
10.	69 (63-77)	33,4 (26-40)	20,1 (16-23)	2,8 (2,2-3,3)	244 (94-353)	991,7 (800-1264)
12.	65,6 (44-86)	30,5 (19-38)	16,6 (9-23)	3,7 (1,7-5,2)	165,5 (26,2-387)	549,8 (392-663)
13.	76,5 (75-78)	31 (28-34)	17,5 (13-22)	4,3 (3,9-4,7)	100 (99-101)	560,5 (522-599)
14.	71,4 (63-86)	31,1 (27-38)	15,8 (12-20)	3,4 (1,8-3,9)	222,2 (172-284)	859 (573-1239)
15.	72 (60-87)	32,4 (26-38)	18,6 (8-26)	5,4 (5,3-5,5)	95 (67-125)	403 (323-389)

16.	87 (78-96)	32,2 (28-37)	22 (16-29)	4,3 (2,5-7,2)	93,5 (70-140)	708,7 (347-1184)
18.	82,4 (56-95)	38,2 (33-42)	18,4 (15-22)	3,1 (2,9-3,7)	283,2 (234-316)	906 (537-1115)
19.	76,3 (64-89)	37,6 (32-47)	14,5 (11-18)	4 (3,6-4,7)	207,8 (136-323)	591,6 (465-731)
20.	82,2 (72-90)	41 (25-49)	19,6 (15-25)	3,2 (2-4,8)	289,3 (190-457)	799,3 (528-1104)
21.	81,2 (66-99)	29,5 (22-38)	16,8 (11-22)	3,3 (2,6-3,9)	143,4 (74-240)	741,2 (600-893)

Die folgenden Abbildungen verschaffen einen Überblick über die ermittelten hämodynamischen Parameter in der Frühphase der Sepsistherapie. Dargestellt sind der mittlere arterielle Druck (MAP), der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCP), der Herzindex (HI), der systemische Gefäßwiderstand (SVR) und der pulmonalvaskuläre Widerstand durch mehrere Messpunkte. Diese sind folgendermaßen bezeichnet: 0 für 1. Messung, 1. Tag; 0,5: 2. Messung 1. Tag; 1,0 für 1. Messung 2. Tag, 1,5 für 2. Messung 2. Tag usw. Zu jedem einzelnen Messpunkt ist die entsprechende Patientenzahl angegeben.

Im Behandlungsverlauf war ein tendenzieller Anstieg des mittleren arteriellen Druckes zu verzeichnen. Der Regressionskoeffizient betrug 3,031.

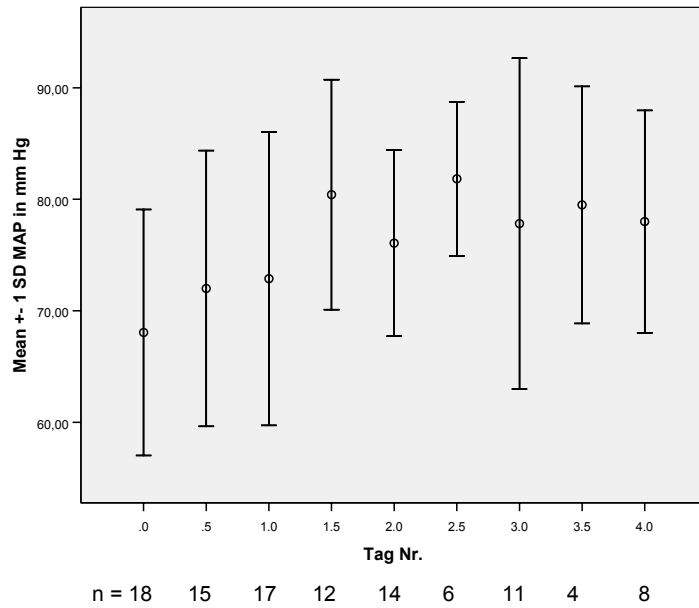


Abb. 3: Mittelwertskurve: Mittlerer arterieller Druck (MAP)
Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p < 0,001$

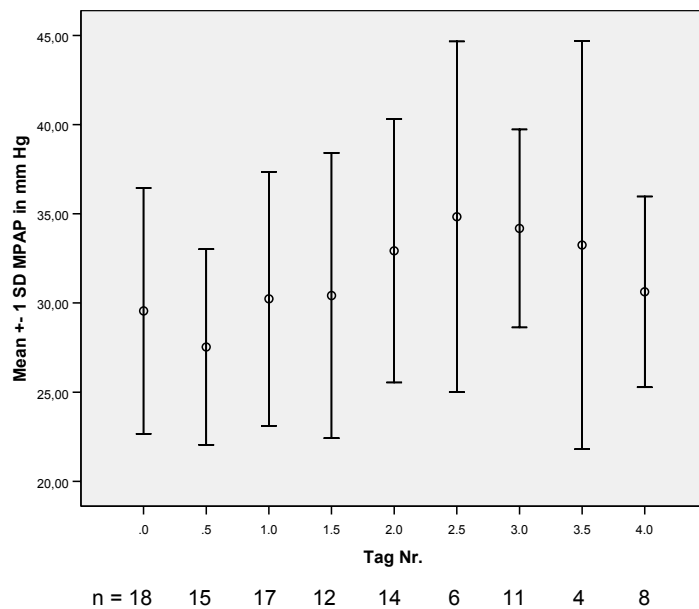


Abb. 4: Mittelwertskurve: Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP)
Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p < 0,01$

Im Verlauf zeigte sich ein tendenzieller Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes. Es errechnete sich ein Regressionskoeffizient von 1,076.

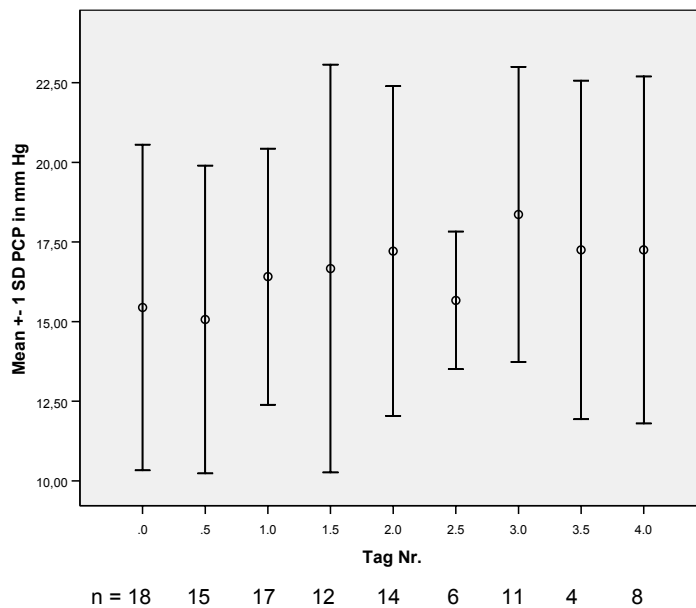
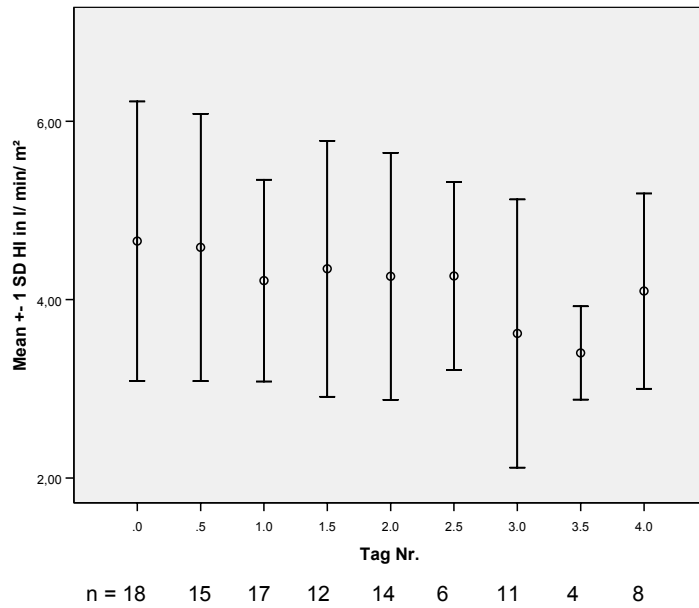


Abb. 5: Mittelwertskurve: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCP)

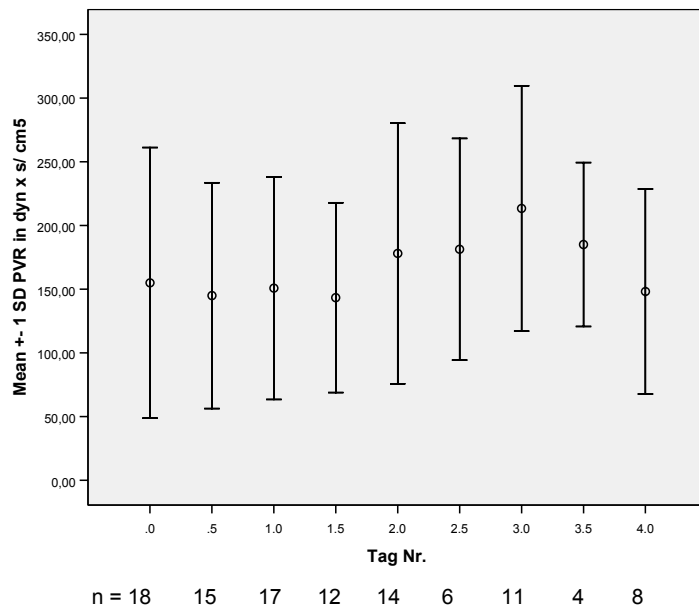
Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p = 0,163$

Im Verlauf war ein tendenzieller Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdruckes zu verzeichnen. Es wurde ein Regressionskoeffizient von 0,481 ermittelt.

Im Verlauf zeigte sich ein minimaler Abfall des Herzindex. Der Regressionskoeffizient betrug -0,103.

**Abb. 6: Mittelwertskurve: Herzindex (HI)**

Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p = 0,162$

**Abb. 7: Mittelwertskurve: Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)**

Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p = 0,382$

Im Verlauf kam es zu einem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes. Der Regressionskoeffizient betrug 4,188.

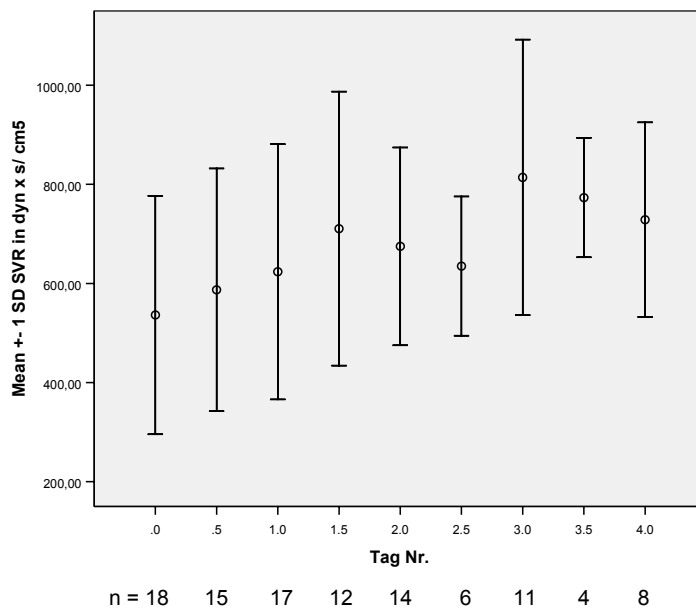


Abb. 8: Mittelwertskurve: Systemischer vaskulärer Widerstand (SVR)
Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p < 0,001$

Im Verlauf zeigt sich ein deutlicher Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandes. Der Regressionskoeffizient betrug 43,454.

In den folgenden Abbildungen sind die zur Steuerung der Hämodynamik eingesetzten Katecholamindosierungen von Arterenol und Dobutamin dargestellt. Dabei zeigt sich eine leichte Dosisreduktion von Arterenol im Verlauf, während Dobutamin hauptsächlich in einer Dosierung bis 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ eingesetzt wurde.

Im Behandlungsverlauf wurde die Arterenoldosierung kontinuierlich gesenkt. Der Regressionskoeffizient betrug -0,434.

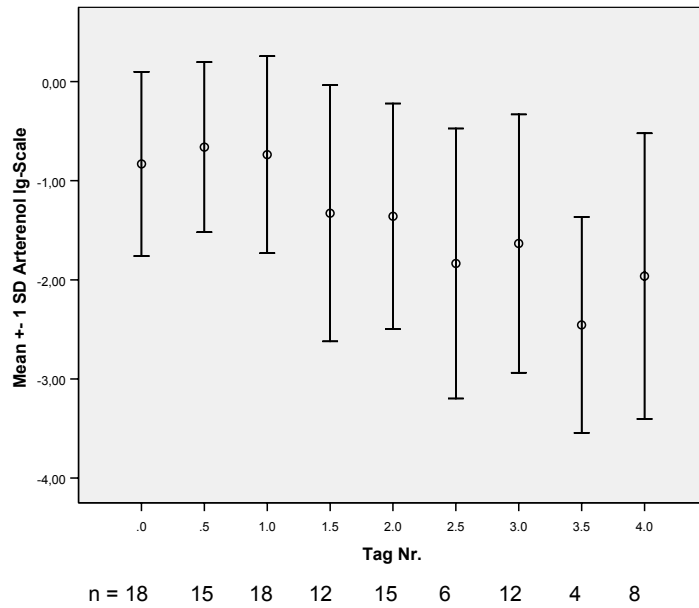


Abb. 9: Mittelwertskurve: Arterenoldosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Werte logarithmiert)
Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p < 0,001$

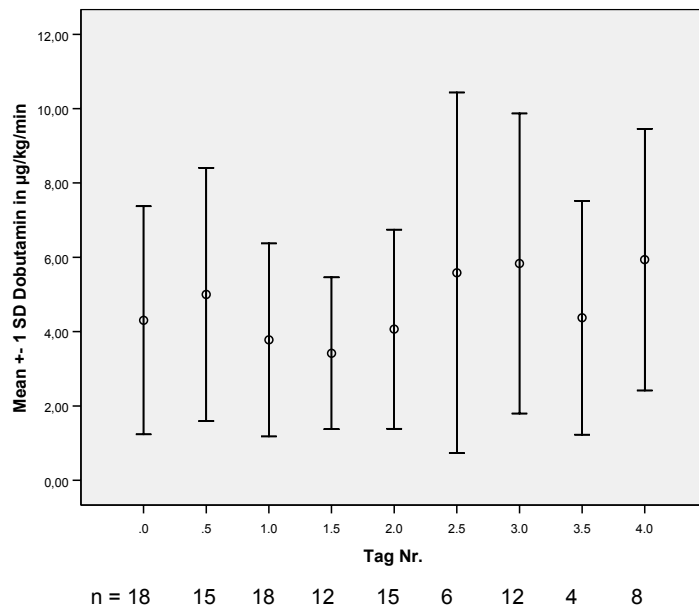
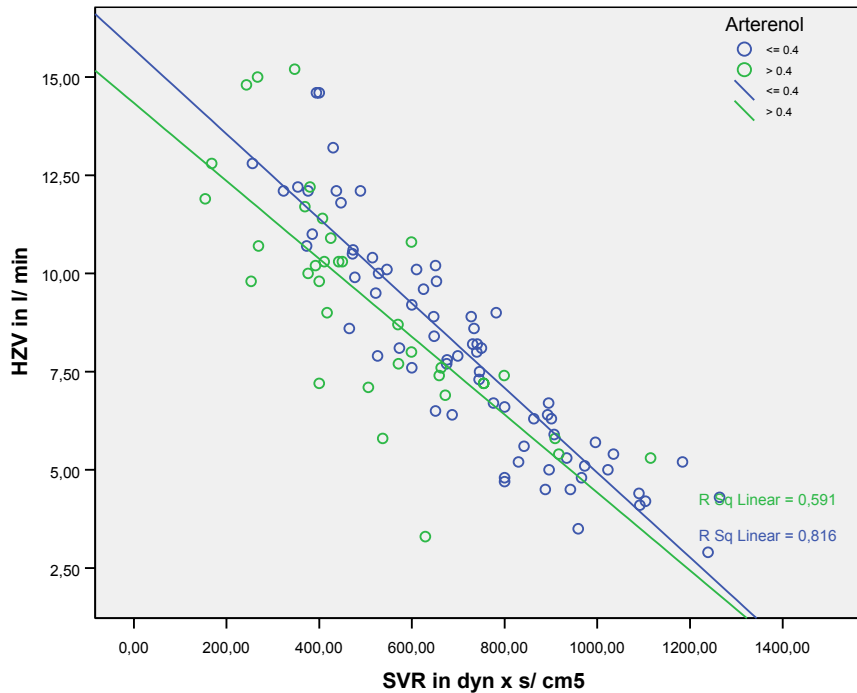


Abb. 10: Mittelwertskurve: Dobutamindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Mittelwert \pm Standardabweichung, Veränderungen: $p = 0,714$

Die Dobutamindosis stieg im Verlauf minimal. Es wurde ein Regressionskoeffizient von 0,081 errechnet.



SVR: $p < 0.001$, Arterenoldosis: $p = 0.046$

Abb. 11: Verhältnis Herzzeitvolumen HZV/ systemischer Gefäßwiderstand SVR

Kreise und Gerade blau: bei Arterenoldosis $< 0,4 \mu\text{g/kg/min}$
 Kreise und Gerade grün: bei Arterenoldosis $> 0,4 \mu\text{g/kg/min}$

Abb. 11 beschreibt die Beziehung zwischen HZV und SVR im Verlauf der Sepsis im untersuchten Patientengut. Zur Veranschaulichung der Zusammenhänge ist in der obigen Abbildung die Arterenoldosis in die Kategorien $\leq 0,4$ und $\geq 0,4 \mu\text{g/kg/min}$ aufgeteilt. Für die beiden Kategorien sind die Regressionsgeraden für das HZV in Abhängigkeit vom SVR dargestellt. Es gilt die Beziehung: Je niedriger das HZV ist, umso höher ist der systemische Gefäßwiderstand und umgekehrt. Dabei bedeutet eine Verschiebung der Regressionsgeraden vom Niveau der grünen Geraden

(Arterienoldosis $> 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zur blauen Geraden (Arterienoldosis $\leq 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), dass bei gleichem peripher vaskulärem Widerstand mit niedrigerer Arterienoldosis ein höheres Herzzeitvolumen angeboten wird. Die Kovariablen SVR und Arterienoldosis zeigen einen signifikanten Effekt auf das HZV (abhängige Variable).

Aus der Vielzahl anderer Parameter wurden die Mittelwerte der laborchemischen Parameter Troponin I und Prokalzitonin im Zusammenhang zum Patientenoutcome (überleben/verstorben) dargestellt.

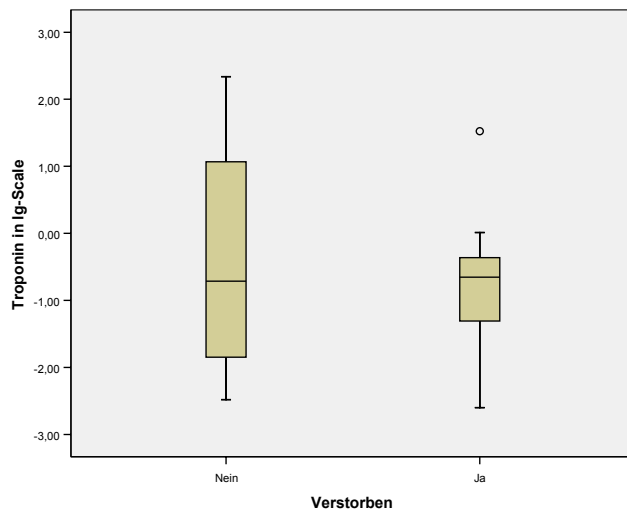


Abb. 12: Relation Troponin I und Überleben
Beobachtungszeitraum 4 Wochen nach ITS-Aufenthalt
(Troponin I-Werte logarithmiert)

Abb. 12 verdeutlicht die Tatsache, dass zwischen beiden Variablen kein Zusammenhang erkennbar ist.

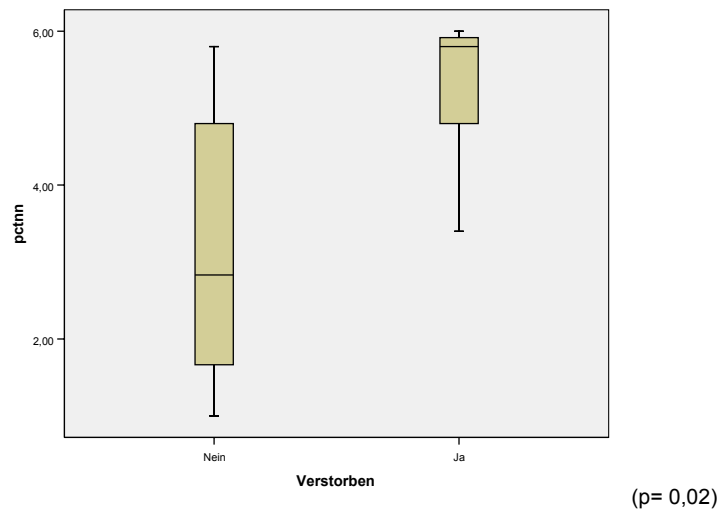


Abb. 13: Relation PCT bei Überlebenden und Verstorbenen
(Beobachtungszeitraum 4 Wochen nach ITS-Aufenthalt)

In Abb. 13 ist der signifikante Unterschied in der Verteilung der PCT-Werte dargestellt. Danach sind höhere PCT-Spiegel mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Im U-Test ergibt sich eine Signifikanz von $p = 0,02$.

3.4. Korrelationen der Verlaufsmittelwerte

Tab. 11 beschreibt Korrelationen zwischen den aufgeführten Parametern. Die numerischen Werte von Troponin I und Arterenol sind logarithmiert dargestellt.

Folgende Kernaussagen leiten sich aus den Berechnungen ab:

1. Mit zunehmender Arterenoldosis steigen sowohl der APACHE II- als auch der SOFA-Score in hochsignifikanter Korrelation.
2. Sepsispatienten mit sehr hohem Prokalzitoninspiegel haben die höchsten APACHE II- und SOFA-Scores (hochsignifikante Korrelation).

3. Die Höhe des CK-MB-Spiegels korreliert wie erwartet hochsignifikant mit dem Troponin I-Spiegel (und umgekehrt) und signifikant mit den APACHE II- und SOFA-Scores.
4. Sowohl zwischen Troponin I und Arterienoldosis als auch zwischen Troponin I und PCT-Spiegel existieren keine Korrelationen.
5. Zwischen APACHE II-Score und Troponin I und SOFA-Score und Troponin I bestehen keine Korrelationen.

Tab. 11: Korrelationen

(angegeben sind Arterienoldosis – logarithmiert, Prokaltitonin PCT, Kreatinkinase-MB CK-MB, Troponin I - logarithmiert, APACHE II- und SOFA-Scores)

		Arterienol log.	PCT	CKMB	Troponin I log.	APACHEII	SOFA
Arterienol log.	Korrelationskoeffizient	1	,282	,445	,138	,693(**)	,646(**)
	Sig. (2-tailed)		,242	,056	,573	,001	,003
	N	19	19	19	19	19	19
PCT	Korrelationskoeffizient	,282	1	,312	,188	,660(**)	,566(**)
	Sig. (2-tailed)	,242		,168	,415	,002	,009
	N	19	21	21	21	20	20
CKMB	Korrelationskoeffizient	,445	,312	1	,575(**)	,474(*)	,507(*)
	Sig. (2-tailed)	,056	,168		,006	,035	,023
	N	19	21	21	21	20	20
Troponin I log.	Korrelationskoeffizient	,138	,188	,575(**)	1	,265	,250
	Sig. (2-tailed)	,573	,415	,006		,259	,287
	N	19	21	21	21	20	20
APACHEII	Korrelationskoeffizient	,693(**)	,660(**)	,474(*)	,265	1	,889(**)
	Sig. (2-tailed)	,001	,002	,035	,259		,000
	N	19	20	20	20	20	20
SOFA	Korrelationskoeffizient	,646(**)	,566(**)	,507(*)	,250	,889(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,003	,009	,023	,287	,000	
	N	19	20	20	20	20	20

** p < 0,01

* p < 0,05

4 Diskussion

4.1 Parameter der Sepsis

4.1.1 Klinische Parameter

Die Sepsis ist ein schweres Krankheitsbild, das auch unter den Bedingungen moderner Diagnostik und Therapie eine Letalität von 20-50 % aufweist (32). Zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung und des Krankheitsverlaufes werden verschiedene Scores herangezogen. In der Praxis hat sich die Anwendung des APACHE II-Scores bewährt, der in der Prognosebeurteilung selektionierter und ausgewählter Patientengruppen validiert ist (19). Der SOFA-Score ist ein sepsisbezogener Score und beschreibt Dysfunktionen von 6 Organen (29). Er stellt einen verlässlichen Parameter zur Einschätzung der Erkrankungsschwere und Prognose bei Multiorganversagen (MOV) bzw. einem multiplen Organdysfunktionssyndrom (MODS) dar (21). Sowohl in seiner Aussagekraft als auch in Bezug auf die Prädiktion der Letalität ist er dem APACHE II-Score gleichzusetzen (8).

4.1.2 Laborchemische Parameter

In der intensivmedizinischen Behandlung des Krankheitsbildes *Sepsis* ist ein routinemäßiges laborchemisches Monitoring unter dem Blickwinkel der infektiologischen Situation des Patienten essentiell. Es dient sowohl einer schnellen Diagnosefindung *Sepsis* als auch der paraklinischen Erfassung des Therapieerfolges bzw. dem frühzeitigen Erkennen von infektiösen Komplikationen. Diese Parameter sollten der breiten Basis, also

unabhängig vom Spezialisierungsgrad der Kliniken, zur Verfügung stehen und jederzeit reproduzierbar sein und schließlich den Kostenfaktor berücksichtigen. In der klinischen Praxis scheinen der Nachweis der Leukozytenzahl im kleinen Blutbild, ggf. das Differentialblutbild, die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CrP) und des Prokalzitonins (PCT) diesen Ansprüchen gerecht zu werden. Dabei kommt dem Prokalzitonin eine besondere Bedeutung zu. Es zeigt im Erkennen von systemischen Komplikationen bakterieller Infektionen eine große Sicherheit und korreliert gut zur Aktivität der Inflammation und zum Schweregrad der Sepsis (16). So konnte mit zahlreichen Studien belegt werden, dass Prokalzitonin ein effektiver Biomarker für die Diagnose und Schweregrad der Sepsis, gemessen in der Korrelation zum APACHE II-Score ist (25) und gleichzeitig einen Verlaufsparemeter der Sepsis darstellt (16), wie auch in dieser Arbeit bestätigt werden konnte. Es ergaben sich hochsignifikante Korrelationen zwischen PCT und den APACHE II- bzw. SOFA-Scores. Im Vergleich von PCT und CrP ist anzumerken, dass CrP empfindlicher und unspezifischer reagiert (16). Außerdem hält die Induktion von CrP in der Leber auch nach Abklingen des inflammatorischen Stimulus mehrere Tage an, was für die Beurteilung der Konsolidierung der Sepsis von Nachteil ist (16). Als frühe Indikatoren eines letalen Sepsisverlaufes konnten beispielsweise erhöhte IL-6- und PCT-Spiegel identifiziert werden (22). Die Untersuchungen im eigenen Krankengut am Beispiel des Prokalzitonins bestätigen dies. 80,95 % der Patienten wiesen ein pathologisch erhöhtes PCT auf. Patienten mit den höchsten PCT-Werten zeigten dabei den schwersten Krankheitsverlauf. 10 von 11 Patienten dieser Patientengruppe verstarben.

4.1.3 Hämodynamische Parameter

Welche Bedeutung hat ein erweitertes Kreislaufmonitoring in der Sepsis heute? Bislang konnte in keiner Studie bewiesen werden, dass die verschiedenen Methoden eines invasiven Kreislaufmonitoring einen Vorteil für das Überleben der Patienten gebracht haben. Insbesondere der Pulmonalarterienkatheter ist hinsichtlich seiner Komplikationen in die Kritik geraten. Zu diesen zählen Knotenbildung, Herzrhythmusstörungen, Klappenschädigungen, Fehllagen, Lungeninfarkt, katheterassoziierte Infektionen, Thrombenbildungen und die Pulmonalarterienruptur (35). Zum anderen existieren inzwischen weniger invasive Verfahren, wie zum Beispiel das System der kontinuierlichen HZV-Messung mittels arterieller Pulsconturanalyse (PiCCO = Pulse Contour Cardiac Output) oder die transösophageale Echokardiografie (TEE), die teilweise exaktere Detailinformationen, u.a. die direkte Messung des Volumenstatus beim PiCCO oder die Beurteilung von Herzklappenfunktionen und Ventrikelkinetik mittels TEE geben. In der Anfangsphase der Sepsis hat der Organismus einen erheblichen Flüssigkeitsbedarf, der häufig unterschätzt wird und dadurch zusätzlich Organdysfunktionen entstehen. Beim kardial insuffizienten Patienten ist der therapeutische Spagat zwischen Volumenbedarf und Linksherzdekompensation zu bewältigen. Gerade in dieser Situation ist der Einsatz eines erweiterten Kreislaufmonitorings zur Objektivierung der hämodynamischen Situation hilfreich. Wesentlich ist die Tatsache, Einzelwerte kritisch zu betrachten und Messwerte im Verlauf zu interpretieren. Im eigenen Patientengut hat der Rechtsherzkatheter dazu beigetragen, hämodynamische Zielgrößen zu erreichen und auf Änderungen hämodynamischer Situationen zu reagieren. Gegenwärtig stellt der Rechtsherzkatheter eine sinnvolle

Ergänzung zu weniger invasiven Methoden dar und zeigt - wie auch eindrucksvoll in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen - die Zusammenhänge zwischen der Pumpleistung des Herzens auf der einen und dem systemischen Widerstand auf der anderen Seite. Das hohe Herzzeitvolumen täuscht eine hocheffiziente Pumpleistung des Herzens vor, ist jedoch primär Folge eines septisch bedingten Widerstandsverlustes im systemischen Kreislaufabschnitt. Wie Abb. 11 zeigt, sind extreme Verluste des peripheren Widerstandes in der Sepsis zu erwarten, die konsekutiv zu einem erheblich gesteigerten HZV bis zu 15 l/min führten. Dieses Phänomen weist darauf hin, dass das Herz in der Sepsis eben ein erniedrigtes HZV pumpen würde, wenn ein normaler peripherer Widerstand vorliegen würde. Der erniedrigte systemische Widerstand mit konsekutiv gesteigertem HZV maskiert somit eine in vielen Fällen sicherlich vorliegende „septische Herzinsuffizienz“ mit einem inadäquaten HZV. Diese für die Sepsis spezifischen, Nachlast-bezogenen Normalwerte müssen bei der Beurteilung der Herzfunktion des Septikers zugrunde gelegt werden und nicht die des Gesunden (33). Allerdings sind die Herzindexwerte häufig nicht so hoch, wie sie für die Definition des hyperdynamen septischen Schocks gefordert werden ($\text{Herzindex} > 5,5 \text{ l} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$; systemischer Gefäßwiderstand $\leq 600 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$) (33).

4.2 Kreislauftherapie

Das Krankheitsbild *Sepsis* stellt spezielle Anforderungen an eine suffiziente Kreislauftherapie. Primär ist darin der Volumentherapie eine zentrale Rolle zuzuordnen. Häufig sind bei Sepsis hohe Füllungsdrücke erforderlich (32). In der Arbeit wurde gezeigt, dass in der Initialphase der Sepsis Wedgedrücke von 15 bis 18 mmHg unter Infusion kolloidaler und

kristalloider Lösungen erzielt und nahezu konstant gehalten wurden (Kapitel 3.3, Abb. 5). Ein weiteres Merkmal einer septischen Kreislaufstörung ist der Verlust des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR), der zum Abfall des mittleren arteriellen Druckes (MAP) führt und allein durch Volumensubstitution nicht kompensiert werden kann. In dieser Situation ist der Einsatz von Vasopressoren zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Organperfusion erforderlich. Als Katecholamin der ersten Wahl in der Sepsis wird das Noradrenalin (Arterenol) mit seiner vorwiegend α -adrenergen Wirkung empfohlen (10, 15, 32). In der Arbeit wurde dargestellt, dass eine stabile Hämodynamik mit mittleren arteriellen Drücken im Hauptspektrum von 70 bis 80 mmHg im Verlauf der ersten 4 Behandlungstage unter Arterenol erreicht wurde (Kapitel 3.3, Abb. 3). Dies entsprach einer Anhebung des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) auf ca. $\geq 600 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ (Kapitel 3.3, Abb. 8). Allerdings konnte die Arterenoldosis in diesem Zeitraum kaum reduziert werden. Dieser Umstand verdeutlicht die persistierende Erkrankungsschwere der Patienten.

Die dritte Säule einer suffizienten Kreislauftherapie in der Sepsis beinhaltet den Aspekt der myokardialen Kontraktilität. Besteht trotz adäquater Volumen- und Vasopressorentherapie weiterhin eine myokardiale Insuffizienz, ist der Einsatz von inotropen Substanzen erforderlich. Hierbei ist Dobutamin als weitgehend selektiver β_1 -Adrenorezeptor-Agonist das Katecholamin der ersten Wahl zur Verbesserung der kardialen Pumpleistung (10, 15, 32). Wie in der Arbeit dargestellt wurde, sind Herzindices in einem Kernbereich von ca. 4 bis 5 l/min/m^2 unter begleitender Therapie von Dobutamin ermittelt worden (Kapitel 3.3, Abb. 6 und 10). Legt man nun die erhobenen hämodynamischen Daten im eigenen Patientengut zugrunde, ist festzustellen, dass die überwiegende Anzahl der Patienten unzurei-

chende Herzindexwerte im Verhältnis zum systemischen Gefäßwiderstand aufwiesen, d.h. das Kriterium der septischen Kardiomyopathie erfüllten.

In Abb. 3-10 sind im Verlauf insbesondere in den hämodynamischen Parametern keine signifikanten Veränderungen erkennbar. Entsprechend den Vorgaben einer suffizienten Kreislauftherapie wurde die Therapie durch Flüssigkeitszufuhr und Anpassung der Katecholamindosis speziell danach ausgerichtet, um die hämodynamischen Zielgrößen Vorlast (PCP), Nachlast (SVR) und Kontraktilität (HI) zu erreichen.

4.3 Zum Problem der septischen Myolyse

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen immerhin 15 Patienten (71,43%) laborchemische Zeichen einer Myolyse auf. Dies äußerte sich im Nachweis einer jeweils erhöhten Gesamt-CK. Diesbezüglich muss zwischen einer Myokardiolyse (Anstieg von Troponin I) und einer Nekrose quergestreift-muskulären Ursprungs (Rhabdomyolyse) unterschieden werden. Muskuläre Läsionen infolge intramuskulärer Injektionen oder arzneimittelbedingter Nebenwirkungen speziell durch Cholesterin-Synthese-Hemmer können in diesem Zusammenhang ätiologisch ausgeschlossen werden. Allerdings gehören auch die Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation zur Population mit erhöhter CK, die durch diese Maßnahmen leicht erklärbar sind (Patient Nr.4 - 2fach, Patient Nr. 6 - 80fach, Patient Nr. 12 - 13fach erhöhter CK-Wert). Erstaunlicherweise zeigen auch andere Patienten beachtliche CK-Anstiege. So konnte bei Patient Nr. 16 ebenfalls eine etwa 80fache Erhöhung nachgewiesen werden. Offenbar führt die Sepsis mit ihren komplexen pathophysiologischen Prozessen auch an der Muskelzelle zu toxischen Wirkungen, die zumindest laborchemisch erfasst werden können.

Bereits tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass Mediatoren einer peritonealen Sepsis Veränderungen in der kontraktilen Proteinfunktion mit Einfluss auf den systolischen und diastolischen Blutdruck und erhöhter Mg-ATPase-Aktivität mit Verminderung der Sensitivität von Ca^{2+} in Myofilamenten induzieren (23). Ein Anstieg von kardialem Troponin, der nicht auf ein akutes Koronarsyndrom zurückzuführen ist, wird unter unterschiedlichen Bedingungen, u.a. bei Sepsis, septischem Schock oder SIRS häufig beobachtet (2, 7). In der Literatur werden dafür zahlreiche Gründe angeführt. Dieses Phänomen wurde bei AMMANN et al. (1) häufiger bei grampositiven Keimen gesehen (*S. pneumoniae*). Daher kommt der Autor zu dem Schluss, dass Endotoxinwirkungen nicht die Hauptrolle spielen. Offenbar handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Man diskutiert, dass prolongierte Hypotension, protrahierter Schock oder der Bedarf an vasoaktiven Substanzen zur Freisetzung von kardialem Troponin I beitragen (3). ARLANTI et al. (3) beobachteten ebenfalls bei kritisch kranken Patienten ohne akutes Koronarsyndrom abnorme Troponin I-Spiegel infolge eines hypotoniebedingten myokardialen Schadens. Eine Vielzahl dieser Myokardnekrosen seien elektrokardiografisch nicht zu erfassen (3). Außerdem wurde nachgewiesen, dass TNF- α und Interleukin 1 kardio-depressiv wirken (20) und insbesondere TNF- α die Permeabilität der endothelialen Schicht für Makromoleküle erhöht und damit auch auf der Ebene der Myozytenzellmembran zur Leckage von kardialem Troponin I führt (14).

Durch die Aktivierung der NO-Synthetase kommt es zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation mit arterieller Hypotonie (5) mit kompensatorischer Anhebung des Herzzeitvolumens. In der Sepsis kann eine myokardiale Schädigung im Sinne einer septischen Kardiomyopathie auftreten. Darunter versteht man eine im Verhältnis zum erniedrigten syste-

mischen Gefäßwiderstand verminderte kardiale Pumpleistung (20, 33). Hohe Plasma-Nordrenalinpiegel führen zur Downregulation der myokardialen β 1-Adrenozeptoren und zur Abschwächung der Katecholaminwirkung mit Toleranzentwicklung (33). 10 % aller Todesfälle bei Sepsis sind auf ein therapierefraktäres Herzversagen zurückzuführen (33).

In der Arbeit von AMMANN et al. (2) wurde nachgewiesen, dass kritisch kranke Patienten, die im Krankheitsverlauf ein erhöhtes Troponin I entwickeln und kein akutes Koronarsyndrom aufweisen, eine erhöhte Mortalität haben. Die Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Troponin I, TNF- α , IL-6 und linksventrikulärer Dysfunktion nachweisen. MEHTA et al. (14), WU et al. (34) und VER ELST et al. (28) sahen bei hohem Serum-Troponin I eine zunehmende Schwere der Sepsis und höhere Mortalität infolge myokardialer Dysfunktion beim septischen Schock. Die prognostische Bedeutung von erhöhtem Troponin I bei kritisch Kranken ohne Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms ist derzeit nicht klar erkennbar. AMMANN et al. (2) empfehlen weitere Studien mit größeren Patientenpopulationen, um Troponin I als unabhängigen Risikofaktor der Mortalität identifizieren zu können. Auffällig im eigenen Krankengut ist die Tatsache, dass keine Korrelationen zwischen Troponin I und den APACHE II- und SOFA-Scores festzustellen waren. Außerdem hatte die Gruppe der Überlebenden wahrscheinlich zufällig höhere Troponin I-Werte als die der Verstorbenen. Offenbar ist die untersuchte Patientenpopulation hinsichtlich einer Aussage zur prognostischen Bedeutung des Troponin I zahlenmäßig zu gering. Außerdem handelt es sich hier um ein stark selektiertes Patientengut mit schwerstem Krankheitsverlauf infolge Mehrorganversagen, in dem offenbar keine weitere Differenzierung in Bezug auf Prognose durch diesen Laborparameter möglich ist, jedoch die Tatsa-

che einer septischen Myokardiolyse eindrucksvoll nachgewiesen werden konnte.

Analysiert man die unter Kap. 2. beschriebene Methode, so ist kritisch anzumerken, dass die Patienten aus einer völlig unterschiedlichen Situation heraus in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Drei Patienten wurden zuvor kardiopulmonal reanimiert (Patienten Nr. 4, 6, 12 - siehe Tab. 1). Der Zeitpunkt „0“, d.h. der Beginn der Sepsis und damit der Start der hämodynamischen Messungen waren zwangsläufig uneinheitlich.

4.4 Klinische Folgerungen

Patienten in der Sepsis zeigen häufig laborchemische Zeichen einer Rhabdomyolyse, die sich in einer Erhöhung der Kreatinkinase (CK) äußert. Eine sepsisinduzierte reversible Myokardschädigung ist laborchemisch an einer Erhöhung des Troponin I erkennbar. Inwieweit dies mit einer Verschlechterung der Prognose vergesellschaftet ist, ist ungewiss und sollte in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden.

Prokalzitonin eignet sich hervorragend als laborchemischer Marker für die Diagnosefindung der bakteriellen Sepsis und Kontrolle des Therapieerfolges. Bleibt der Spiegel permanent auf hohem Niveau, ist dies prognostisch bedeutsam und ein Indikator für einen letalen Krankheitsverlauf. Die hämodynamischen Untersuchungen zeigen einmal mehr, dass das hohe HZV in der Sepsis eine Folge des erniedrigten SVR und nicht einer erhöhten kardialen Pumpleistung ist. Der Abfall der SVR maskiert eine Reduktion der Pumpleistung des Herzens in der floriden Sepsis, sodass häufig eine allerdings maskierte Herzinsuffizienz vorliegt.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden prospektiv 21 Patienten (5 Frauen, 16 Männer), die einen septischen Schock mit Mehrorganversagen erlitten, untersucht. Dem Krankheitsbild gehörten Patienten aus operativen und nichtoperativen Fachgebieten an. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 58,85 Jahre. Die Diagnose Sepsis wurde anhand der Kriterien der Konsensus-Konferenz der American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) gestellt (17, 18, 31). Von jedem Patienten wurde ein Aufnahme-EKG aufgezeichnet. Zur Objektivierung der Erkrankungsschwere wurden einmal täglich die APACHE II- und SOFA-Scores bestimmt (8, 11, 29). Simultan wurden täglich Laboruntersuchungen durchgeführt, von denen der Verlauf der kardialen Enzyme Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase-MB (CK-MB), Troponin I sowie des C-reaktiven Proteins (CrP) und Prokalzitons (PCT) von speziellem Interesse waren. Begleitend wurden die Patienten hämodynamischen Messungen (mindestens zwei Messungen über 24 Stunden) mittels Rechtsherzkatheter unterzogen. Aus technischen Gründen war dies bei 3 Patienten nicht möglich. Von jedem Patienten wurde der infektiologische Status durch Blutkulturen, Abstriche, Tracheal- oder Bronchialsekret und Katheterspitzen erfasst. Bei 3 von 21 Patienten gelang ein Keimnachweis nicht. Bis auf einen Patienten waren alle intubations- und beatmungspflichtig. 13 von 21 Patienten mussten einer Nierenersatztherapie zugeführt werden. Von den 21 untersuchten Patienten wurden 6 Patienten (28,57 %) nach Abschluss der intensivmedizinischen Behandlung auf die periphere Station verlegt und später nach Hause entlassen. 6 Patienten (28,57 %) wurden zur weiteren Diagnostik bzw. spezialisierten Therapie einem Zentrum bzw. einer Fachklinik zugewiesen, von denen 2 Patienten

dort verstarben. 9 Patienten (42,85 %) verstarben unter dem Bild eines septischen Multiorganversagens auf unserer Intensivtherapiestation, von denen allerdings 3 Patienten bereits nach kardiopulmonaler Reanimation aufgenommen wurden.

Folgende relevante Ergebnisse sind aus den Untersuchungen zu entnehmen:

1. Patienten mit hoher Arterienoldosis und hohem Prokalzitoninspiegel haben die höchsten APACHE II- und SOFA-Scores.
2. Sowohl zwischen Troponin I und Arterienoldosis als auch zwischen Troponin I und PCT-Spiegel existieren keine Korrelationen.
3. Zwischen APACHE II-Score und Troponin I und SOFA-Score und Troponin I bestehen keine Korrelationen.
4. Im untersuchten Patientenkollektiv sind in der Gruppe der Überlebenden höhere Troponin I-Spiegel angesiedelt. Damit hat dieser Parameter in der prognostischen Aussage zum Patientenoutcome (überlebt/verstorben) hier keine Bedeutung.
5. In der Beurteilung der hämodynamischen Situation bei der Sepsis darf das gemessene HZV nicht isoliert betrachtet, sondern muss in Relation zum SVR gesehen werden.

Literaturverzeichnis

1. AMMANN P, FEHR T, MINDER EI, GÜNTER C, BERTEL O: Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 27. 965-969 (2001)
2. AMMANN P, MAGGIORINI M, BERTEL O, HAENSELER E, JOLLER-JEMELKA HI, OECHSLIN E, MINDER EI, RICKLI H, FEHR T: Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (11). 2004-2009 (2003)
3. ARLANTI S, BRENNAN S, PRENCIPE L, MAROCCHI A, CASELLA GP, LANZANI M, GANDINI C: Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.* 26. 31-37 (2000)
4. BERNARD GR, MACIAS WL, JOYCE DE, WILLIAMS MD, BAILEY J, VINCENT J-L: Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis. *Crit. Care* 7. 155-163 (2003)
5. BLOOS F, REINHART K: Antiinflammatorische Therapie in der Sepsis. *Chirurg.* 73. 1087-1092 (2002)
6. BRIEGEL J: Kortisonsubstitution bei Sepsis. *Anaesthesist (Suppl. 1).* 52. 24-31 (2003)
7. HAMM ChW, GIANNITSIS E, KATUS HA: Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 106. 2871-2872 (2002)
8. HANTKE M, HOLZER K, THÖNE S, SCHMANDRA Th, HANISCH E: Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder. *Chirurg.* 71. 1270-1276 (2000)
9. JESCHKE MG: Intensivierte Insulintherapie bei Sepsis. *Anaesthesist (Suppl. 1).* 52. 20-23 (2003)

10. KARIMI A, BURCHARDI H: Stellungnahmen, Empfehlungen zu Problemen der Intensiv- und Notfallmedizin. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). 5. Auflage. pp. 274-295. Asmuth Druck und Crossmedia. Köln 2004.
11. MARINO PL: Das ICU Buch. Deutsche Bearbeitung von TAEGER K unter Mitarbeit von BEIN T, FREY A, FORST H, HÖRAUF K, METZ C, RENG M, SCHICKENDANTZ J, VESCIA F, WIESNER G. pp. 695-697. Urban & Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore 1994.
12. MARX G, SCHUERHOLZ T, REINHART K: Intensivmedizinische Aspekte bei Sepsis. Chirurg. 76. 845-855 (2005)
13. MAX M: Aktiviertes Protein C. Anaesthesist (Suppl 1). 52. 32-39 (2003)
14. MEHTA NJ, KHAN IA, GUPTA V, JANI K, GOWDA RM, SMITH PR: Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. Int. J. Cardiol. 95. 13-17 (2004)
15. MEIER-HELLMANN A: Hämodynamische Stabilisierung durch Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei Sepsis und Multiorgan dysfunktions-Syndrom (MODS). Intensivmed. 38. 39-52 (2001)
16. MEISNER M: Prokalzitonin (PCT). Ein neuer, innovativer Infektionsparameter. Biochemische und klinische Aspekte. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. pp. 47- 85. Georg Thieme Verlag. Stuttgart-New York 2000.
17. Members of the American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 20 (6). 864-874 (1992)
18. MITCHELL ML, MITCHELL PF, MARSHALL JC, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D, COHEN J, OPAL StM, VINCENT J-L, RAMSAY G 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 29. 530-538 (2003)

19. MOERER O, BURCHARDI H: Epidemiologie und Kosten der Sepsis. *Kliniker* 33 (6). 177-180 (2004)
20. MÜLLER-WERDAN U, KUHN C, HEINROTH K, PRONDZINSKY R, LOPPNOW H, SCHUMANN H, DARMER D, HOLTZ J, WERDAN K: Die akute septische Kardiomyopathie. *Intensivmed.* 34. 333-351 (1997)
21. MÜLLER-WERDAN U, WERDAN K: Endorganschäden bei Entzündung und Sepsis. *Internist* 44. 864-871 (2003)
22. NOVOTNY A, EMMANUEL K, BARTELS H, SIEWERT J-R, HOLZMANN B: Parameter der frühen Prädiktion des Sepsisverlaufs. *Chirurg.* 76. 837-844 (2005)
23. POWERS FM, FARIAS S, MINAMI H, MARTIN AF, SOLARO RJ, LAW WR: Cardiac myofilament protein function is altered during sepsis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 30. 967-978 (1998)
24. RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B, PETERSON E, TOMLANOVICH M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 345. 1368-1377 (2001)
25. SORBERA LA: Procalcitonin as an effective biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis. *Drugs Today* 41 (4). 253-256 (2005)
26. STILLE W, BRODT H-R, GROLL A, JUST-NÜBLING G: Antibiotika Therapie. *Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung.* 11. Auflage. pp. 426-438. Schattauer. Stuttgart-New York 2005.
27. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SCHETZ M, VLASSELEARS D, FERDINANDE P, LAUWERS P, BOUILLON R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 345. 1359-1367 (2001)
28. VER ELST KM, SPAPEN HD, NGUYEN DN, GARBAR Ch, HUYGHENS L P, GORUS FK: Cardiac Troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin. Chem.* 46 (5). 650-657 (2000)

29. VINCENT J-L, MORENO R, TAKALA J, WILLATTS S, DE MENDONCA A, BRUINING H, REINHART CK, SUTER PM, THIJS LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 22. 707-710 (1996)
30. VOGEL F, BODMANN, K-F: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Sonderdruck aus *Chemother. J.* 4. 89-93 (2004)
31. WAHL H G, HERZUM I, RENZ H: Sepsis und Sepsismarker- Update. *J. Lab. Med.* 11/12. 431-439 (2003)
32. WEIGAND MA, BARDENHEUER HJ, BÖTTIGER BW: Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. *Anaesthesist* 52: 3-22 (2003)
33. WERDAN K: Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei septischer Kardiomyopathie. *Intensivmed.* 38. 138-143 (2001)
34. WU T-T, YUAN A, CHEN Ch-Y, CHEN W-J, LUH K-T, KUO S-H, Lin F-Y, YANG P-Ch: Cardiac Troponin I levels are a risk factor for mortality and multiple organ failure in noncardiac critically ill patients and have an additive effect to the APACHE II Score in outcome prediction. *Shock.* 22 (2). 95-101 (2004)
35. ZINK W, GRAF BM: Der Pulmonalarterienkatheter. *Anaesthesist* 50: 623-645 (2001)

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn **Prof. Dr. med. U. NELLESSEN** für das interessante Thema. Er hat die Fertigstellung der Arbeit in allen Phasen mit fachkundigen Hinweisen und fruchtbaren Anregungen begleitet.

Auch danke ich Herrn **Prof. Dr. rer. nat. Hartmut HECKER** für die hervorragende Unterstützung bei der umfangreichen statistischen Aufarbeitung der Daten.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeiterinnen, insbesondere den MTA und unserer damaligen Laborleiterin Frau **Dr. rer. nat. S. TschÖKE** sowie allen Schwestern, Pflegern, Ärztinnen und Ärzten unserer ITS, die mich bei den zahlreichen Blutentnahmen und hämodynamischen Messungen unterstützt haben.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die in der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Das Krankheitsbild der Sepsis unter besonderer Berücksichtigung der Hämodynamik

in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Johanniter-Krankenhauses Genthin-Stendal gGmbH mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. U. Nellessen und Herrn Prof. Dr. H. Hecker ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 1. August 2007

Darstellung des Bildungsweges

Name: Grothe, Fred- Michael

geb. : 21. September 1962

Schulbildung: Abitur 1981

Wehrdienst: 1981 bis 1984

Studium: 1984 bis 1989 Studium Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Pflichtassistentz: 1989 bis 1990 im Krankenhaus Tangermünde und in der Frauenklinik Stendal

1990 Verleihung des akademischen Grades *Diplommediziner*

Facharztausbildung: ab 1990 im Johanniter-Krankenhaus Genthin-Stendal gGmbH zum Facharzt für Chirurgie

Hospitation: August 1995 bis Januar 1996 in den Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg/ Orthopädie

Facharzt für Chirurgie seit Juni 1998

Seit Juni 1998 beschäftigt auf der Intensivtherapiestation des Johanniter-Krankenhauses Genthin-Stendal gGmbH

Seit 01.02.2003 Funktionsoberarzt der ITS

Qualifikationen: 1992 Seminar in Notfallmedizin
1993 Strahlenschutzkurs
1993 Grund- und Aufbaukurs Minimal Invasive Chirurgie
1995/ 97 Grund- und Aufbaukurse Sonographie
1996 Kurs für Osteosynthesetechniken
2003 Repetitorium Intensivmedizin

Migliedschaft: 1992 Berufsverband der Deutschen Chirurgen e.V.

Veröffentlichung: Die männliche Harnröhrenstriktur - eine retrospektive Studie zur Untersuchung des Krankengutes der Greifswalder Urologischen Universitätsklinik über 9 Jahre
(Diplomarbeit)