

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**„Einfluss der Hämodynamik-Messmethode auf die prognostische Aussagekraft  
des ACP (Afterload-related Cardiac Performance) bei kritisch kranken Patienten  
mit Sepsis in Bezug auf die Krankenhausletalität.“**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Philipp Kriebel  
geboren am 19.09.1989 in Donaueschingen

Betreuer: Prof. Dr. med. Karl Werdan  
Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Karl Werdan  
2. Prof. Dr. med. Henning Ebelt (Erfurt)  
3. Prof. Dr. med. Christian Karagiannidis (Köln)

05.02.2019

26.08.2019

## Referat

*Zielsetzung:* Zur Quantifizierung der Herzleistung infolge einer septischen Kardiomyopathie stehen bislang keine geeigneten Instrumente zur Verfügung. Der in unserer Arbeitsgruppe entwickelte „Afterload-related Cardiac Performance“-Parameter (ACP), welcher das Herzzeitvolumen in Relation zum aktuellen systemischen Gefäßwiderstand berücksichtigt, konnte in vorangegangenen Untersuchungen gute Ergebnisse bezüglich seines prädiktiven Wertes erbringen (Werdan et al. 2011; Wilhelm et al. 2013). Ziel der vorliegenden Dissertation war es, mögliche Einflüsse der Hämodynamik-Messmethode auf die prognostische Aussagekraft des ACP bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis in Bezug auf die Krankenhausletalität zu identifizieren.

*Material und Methodik:* Im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden über einen Zeitraum von ca. 15 Monaten alle Patienten einer internistischen Intensivstation täglich auf das Vorliegen einer schweren Sepsis überprüft. Bei 137 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erfolgte die Erhebung behandlungsbezogener Daten über einen Zeitraum von max. 7 Tagen sowie die Erfassung der Letalität bis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Die Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte invasiv jeweils ausschließlich mittels Pulmonalarterienkatheter (n=39) oder alternativ mittels PiCCO-System (n=98).

*Wesentliche Ergebnisse:* Sowohl im Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppe der Probanden mit PiCCO-System, konnten signifikante Unterschiede der Überlebensrate nach Kaplan-Meyer sowie der durchgeführten ROC-Analysen zwischen Patienten mit normalem ( $> 80\%$ ) und eingeschränktem ( $\leq 80\%$ ) ACP erbracht werden. Zudem hatten im Krankenhaus verstorbene Patienten im Median mit 69 % einen signifikant niedrigeren ACP-Wert an Tag 1 als Überlebende mit 78 % ( $p=0,022$ ). Für Patienten mit PAK hingegen konnte diesbezüglich das Signifikanzniveau nicht erlangt werden. Die Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie (definiert als  $ACP \leq 80\%$ ) lag im untersuchten Gesamtkollektiv bei etwa 65%.

*Schlussfolgerungen:* Die anhand des eingeschränkten ACP-Wertes ermittelte Prävalenz der septischen Kardiomyopathie ist hoch und wird häufig unterschätzt.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis und erweitertem hämodynamischem Monitoring scheint der ACP ein gutes prognostisches Instrument zur Einschätzung der Krankenhausmortalität zu sein. Allerdings zeigten nur die mittels PiCCO gemessenen ACP-Werte signifikante Unterschiede bei überlebenden und im Verlauf versterbenden Patienten auf, für den PAK wurde das Signifikanzniveau verfehlt.

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungen und Symbole .....	V
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Nomenklatur der Sepsis .....	2
1.2. Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie .....	4
1.3. ACP - Afterload-related Cardiac Performance .....	8
1.4. Erweitertes hämodynamisches Monitoring kritisch kranker Patienten .....	12
1.4.1. Pulmonalarterienkatheter (PAK) .....	15
1.4.2. Thermodilutionsverfahren .....	16
1.4.3. PiCCO und Pulskonturanalyse .....	17
<b>2. Zielsetzung .....</b>	<b>20</b>
<b>3. Material und Methodik .....</b>	<b>21</b>
3.1. Rekrutierung des Patientenkollektives .....	21
3.2. Datenerhebung .....	22
3.3. Datenauswertung und statistische Analyse .....	25
3.4. Ethische Aspekte .....	26
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
4.1. Deskriptive Statistik .....	27
4.1.1. Beschreibung der Studienpopulation und deren Subgruppen .....	27
4.1.2. Prävalenz pathologischer ACP-Werte .....	31
4.2. Einfluss der HD-Methode auf die prognostische Aussagekraft des ACP .....	33
4.2.1. Chi-Quadrat-Test .....	33
4.2.2. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier .....	34
4.2.3. ROC-Kurven: ACP-Wert an Tag 1 vs. Tod im Krankenhaus .....	37
4.2.4. Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus .....	39
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>41</b>
5.1. Diskussion der Ergebnisse .....	41
5.1.1. Einfluss der HD-Methode auf die prognostische Aussagekraft des ACP .....	41
5.1.2. Häufigkeit und Ausprägung der septischen Kardiomyopathie .....	47
5.1.3. Einsatz des erweiterten hämodynamischen Monitorings .....	49
5.2. Methodenkritik .....	51
5.2.1. Studiendesign .....	51

5.2.2. Stichprobe .....	52
5.2.3. Primäre Endpunkte .....	55
5.2.4. Hämodynamik-Messmethode .....	57
5.3. Ausblick .....	59
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
Literatur .....	64
Thesen .....	76
Selbstständigkeitserklärung .....	i
Erklärung über frühere Promotionsversuche .....	ii
Danksagung .....	iii

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelation von Herzzeitvolumen (CO) und systemischem Gefäßwiderstand (SVR) bei 24 Patienten mit septischem MODS, aus Werdan et al. (2011).....	9
Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines vierlumigen Pulmonalarterienkatheters, aus Larsen (2016), mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature .....	16
Abbildung 3: Duales Funktionsprinzip des PiCCO-Systems aus Thermodilution und Pulskonturanalyse, sowie Formel zur kontinuierlichen Berechnung des Herzzeitvolumens ( $HZV_{kont.}$ ), modifiziert nach Pulsion Medical Systems AG (2008); Oren-Grinberg (2010).....	18
Abbildung 4: Korrelation von Herzzeitvolumen (CO) und systemischem Gefäßwiderstand (SVR) bei Pat. der Subgruppe PiCCO .....	32
Abbildung 5: Korrelation von Herzzeitvolumen (CO) und systemischem Gefäßwiderstand (SVR) bei Pat. der Subgruppe PAK .....	32
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse über 7 Tage nach Kaplan-Meier für Subgruppe PiCCO.....	34
Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse der Krankenhausverweildauer nach Kaplan-Meier für Subgruppe PiCCO .....	35
Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse über 7 Tage nach Kaplan-Meier für Subgruppe PAK.....	36
Abbildung 9: ROC-Kurve PiCCO: ACP-Wert an Tag 1 vs. Tod im Krankenhaus .....	37
Abbildung 10: ROC-Kurve PAK: ACP-Wert an Tag 1 vs. Tod im Krankenhaus .....	38
Abbildung 11: Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus für PiCCO.....	39
Abbildung 12: Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus für PAK .....	40

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SOFA-Score nach Vincent et al. (1996), modifiziert nach Singer et al. (2016) .....	3
Tabelle 2: SIRS-Kriterien (Bone et al. 1992).....	3
Tabelle 3: Charakteristika der akuten septischen Kardiomyopathie (nach Müller- Werdan et al. 2006; Salman et al. 2008; Ebelt und Werdan 2010; Werdan et al. 2016)	6
Tabelle 4: Kriterienkatalog für die Diagnose der schweren Sepsis, modifiziert nach Reinhart et al. 2010, gültig bis 01.10.2015; Dellinger et al. 2013 .....	22
Tabelle 5: Auflistung der erfassten Parameter.....	23
Tabelle 6: Häufigkeit der erhobenen ACP-Messwerte an den jeweiligen Untersuchungstagen .....	27
Tabelle 7: Soziodemografische Daten.....	28
Tabelle 8: Daten bezüglich des stationären Aufenthaltes .....	29
Tabelle 9: Einschätzung der Erkrankungsschwere (Werte jeweils an Tag 1).....	30
Tabelle 10: Hämodynamik-Messwerte (jeweils an Tag 1).....	31
Tabelle 11: Prognostische Aussagekraft eines pathologischen ACP-Wertes ( $\leq 80\%$ ) an Tag 1 in Abhängigkeit der HD-Methode.....	33
Tabelle 12: Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus.....	39
Tabelle 13: Prävalenz der septischen Kardiomyopathie in publizierten Arbeiten (modifiziert nach Beesley et al. 2018).....	47
Tabelle 14: Vergleich des Studienkollektivs mit publizierten Arbeiten .....	53

## Abkürzungen und Symbole

ACP	“Afterload-related Cardiac Performance”
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE II	“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II”
ARDS	“Acute Respiratory Distress Syndrome“
BGA	Blutgasanalyse
BMI	“Body-Mass-Index”
BNP	“Brain Natriuretic Peptide”
CFI	“Cardiac Function Index”
CI	“Cardiac Index”
CK	Creatinkinase
CO	“Cardiac Output”
CPI	“Cardiac Power Index”
CRP	C-reaktives Protein
CVSO <sub>2</sub>	Zentralvenöse O <sub>2</sub> -Sättigung
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.
ELWI	“Extravascular Lung Water Index“
GCP-V	“Good Clinical Practice“-Verordnung
GEDVI	“Global Enddiastolic Volume Index”
GEF	“Global Ejection Fraction”
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodynamik
Hkt	Hämatokrit
HRV	“Heart Rate Variability“
IL-6	Interleukin-6
INR	“International Normalized Ratio”
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumen-Index
ITS	Intensivstation
LV	Linker Ventrikel

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAP <sub>dia</sub>	Diastolischer Pulmonal-arterieller Druck
PAP <sub>m</sub>	Mittlerer Pulmonal-arterieller Druck
PAP <sub>sys</sub>	Systolischer Pulmonal-arterieller Druck
P <sub>cw</sub>	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PCT	Procalcitonin
PEEP	“Positive Endexpiratory Pressure“
P <sub>dia</sub>	Diastolischer Arterieller Blutdruck (mmHg)
PDMS	Patienten-Dokumentations- und Management-System
PiCCO	“Pulse Contour Cardiac Output“ = Pulskontur-Herzeitvolumen
PICS	“Post-Intensive Care Syndrome“
PIP	“Peak Inspiratory Pressure“
P <sub>m</sub>	Mittlerer Arterieller Blutdruck
P <sub>mean</sub>	“Mean Airway Pressure“
P <sub>sys</sub>	Systolischer Arterieller Blutdruck
PVPI	“Pulmonary Vascular Permeability Index“
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
SAPS II	“Simplified Acute Physiology Score“
SIRS	“Systemic Inflammatory Response Syndrome“
SOFA	“Sepsis-related Organ Failure Assessment Score“
sTREM-1	“Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1“
SVR	“Systemic Vascular Resistance“
SVRI	“Systemic Vascular Resistance Index“
Tropl	Troponin I
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VT	Tidalvolumen
VT/kg	Relatives Tidalvolumen
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## 1. Einleitung

„Alle 4 Sekunden stirbt weltweit ein Mensch an Sepsis.“ (Global Sepsis Alliance 2016)

Die Sepsis stellt somit nach wie vor eine der häufigsten Erkrankungen und Todesursachen überhaupt dar. Ihre Inzidenz ist gemäß aktueller Studienlage sogar gestiegen, was neben der demographischen Entwicklung auch auf eine steigende Anzahl risikobehafteter und invasiverer medizinischer Eingriffe zurückzuführen ist (Angus et al. 2001; Destarac und Ely 2002). So kam es in den USA zwischen 2000 und 2008 zu mehr als einer Verdopplung der Hospitalisierungen aufgrund dieser Erkrankung (Hall et al. 2011).

Valide Daten bezüglich Epidemiologie der Sepsis in Deutschland liegen erst seit 2006 in Gestalt der Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) vor (Engel et al. 2007). Diese kam zu dem eindrücklichen Ergebnis, dass die bis dato ermittelten, ICD-10 basierten Statistiken die tatsächliche Häufigkeit und Letalität der Sepsis bei Weitem unterschätzt hatten. Jährlich erkrankten in Deutschland demnach 75 000 Einwohner (110 von 100 000) an einer schweren Sepsis und 79 000 (116 von 100 000) an einer Sepsis. Die 90-Tage-Letalität von Patienten, welche an einer schweren systemischen Inflammationsreaktion des Organismus erkrankt waren, betrug laut Brunkhorst (2006) 54 %. Folglich rangieren septische Erkrankungen an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen in Deutschland und liegen somit noch vor der Herzinsuffizienz.

Vergleichbare Ergebnisse liefert die CSCC-Inzidenzstudie mit Daten aus dem Jahr 2011 (Heublein et al. 2013). Hierbei fand eine Auswertung der Anzahl der Neuerkrankten in allen deutschen Krankenhauseinrichtungen auf Grundlage der ICD-10-GM-Codes für Sepsis (R65.0!), schwere Sepsis (R65.1!) und septischen Schock (R57.2!) statt. Die Inzidenz der beiden letztgenannten Diagnosen betrug demnach zusammen 107/100.000 Einwohner. Die Krankenhausmortalität des septischen Schocks lag im untersuchten Kollektiv bei 60,5% (Heublein et al. 2013).

Darüber hinaus kommt es bei Patienten, welche eine schwere Sepsis überlebt haben, aber auch bei deren Angehörigen, im Verlauf zu teils ausgeprägten kognitiven, physischen und psychischen Beeinträchtigungen, bis hin zu einer posttraumatischen Belastungsstörung (Schelling 2007).

Angus (2010) postulierte demnach ein dreifach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer moderaten bis schweren kognitiven Dysfunktion nach vorangegangener Sepsis.

Die Gesamtheit der zu beobachtenden psycho-kognitiven Veränderungen wird auch unter dem Begriff des "Post Intensive Care Syndrome" (PICS) subsumiert (Needham et al. 2012).

Im Ergebnis führt dies dazu, dass Überlebende einer schweren Sepsis, im Vergleich zur Normalbevölkerung, eine signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen (Graf et al. 2009; Winters et al. 2010).

Neben diesen gravierenden Folgen der Sepsis bezüglich Sterblichkeit bzw. Spätfolgen, ist auch deren ökonomische Bedeutung immens. Nach Berechnungen von (Heublein et al. 2013) betragen die krankenhausbezogenen Kosten für einen überlebenden Patienten mit schwerer Sepsis im Mittel 59.118 €. Unter Berücksichtigung der epidemiologischen Fallzahlen, liegen die jährlichen direkten Aufwendungen in Deutschland für kritisch erkrankte Sepsispatienten über 20 Jahren demnach bei 3,8 Mrd. Euro (Heublein et al. 2013).

### **1.1. Nomenklatur der Sepsis**

Gemäß der dritten internationalen Konsensus-Konferenz (Singer et al. 2016) wird die *Sepsis* aktuell definiert als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird“.

Zur Diagnosestellung dieser Organdysfunktion wird ein akuter Anstieg des SOFA-Scores (Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score) um  $\geq 2$  Punkte als Folge der Infektion gefordert (siehe Tabelle 1).

Ein neues Screening-Instrument für Nicht-Intensivpatienten, welches eine einfache und frühzeitige Erkennung von Risikopatienten ermöglichen soll, stellt der sog. „qSOFA“ („q“ steht hierbei für „quick“) dar. Als Kriterien gelten hier ein systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg, eine Atemfrequenz  $\geq 22$ /min sowie eine Bewusstseinsveränderung.

Treffen mindestens zwei von drei Kriterien zu, so ist mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Sepsis zu rechnen (Seymour et al. 2016).

Die Definition des *septischen Schocks* wurde ebenfalls einer Revision unterworfen und beschreibt nun eine Subgruppe der Sepsis, bei der die vorhandenen zirkulatorischen und zellulären bzw. metabolischen Anomalien so tiefgreifend sind, dass die Sterblichkeit substantiell zunimmt. Als klinische Kriterien wird hierfür ein Vasopressoreinsatz

zum Erreichen eines mittleren arteriellen Drucks  $\geq 65$  mmHg sowie ein Serum-Laktat  $> 2$  mmol/l trotz adäquater Volumensubstitution gefordert (Singer et al. 2016).

**Tabelle 1:** SOFA-Score nach Vincent et al. (1996), modifiziert nach Singer et al. (2016)

Organsystem	0	1	2	3	4
<i>Atmung</i>				Beatmung	Beatmung
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	$\geq 400$	$< 400$	$< 300$	$< 200$	$< 100$
<i>Gerinnung</i>					
Thrombozyten, x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	$\geq 150$	$< 150$	$< 100$	$< 50$	$< 20$
<i>Leber</i>					
Bilirubin, mg/dl	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	$> 12$
<i>Herz-Kreislauf</i>					
Hypotonie	MAD	MAD	Dopamin $< 5$ oder Dobu- tamin (jede Dosis)	Dopamin 5,1-15 oder Adrenalin $\leq 0,1$ oder Noradrena- lin $\leq 0,1$	Dopamin $> 15$ oder Adrenalin $> 0,1$ oder Noradrena- lin $> 0,1$
Katecholamine $\mu$ g/kg/min					
<i>ZNS</i>					
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	$< 6$
<i>Niere</i>					
Kreatinin, mg/dl	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	$> 5$
Diurese, ml/d				$< 500$	$< 200$

Die bis dato gültige Definition der Sepsis, welche auch die Grundlage der vorliegenden Studie bildet, ging auf die zweite Konsensus-Konferenz aus dem Jahre 2001 (Levy et al. 2003) zurück und unterschied grundsätzlich die folgenden Begrifflichkeiten, die teilweise als Kontinuum zu verstehen sind: "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS), Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock.

Von SIRS spricht man demnach, wenn es zu einer generalisierten Abwehrreaktion des Körpers auf einen mikrobiellen oder nicht-mikrobiellen Reiz (z.B. Verbrennung, Schock, Trauma) kommt. Zudem müssen definitionsgemäß mindestens zwei von vier der sog. SIRS-Kriterien zeitgleich vorliegen (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:** SIRS-Kriterien (Bone et al. 1992)

SIRS-Kriterien
- Hypo- ( $< 36^\circ\text{C}$ ) oder Hyperthermie ( $> 38^\circ\text{C}$ ) (rektal/intravasal/intravesikal)
- Tachykardie ( $> 90/\text{min}$ )
- Tachypnoe ( $> 20/\text{min}$ ) und/oder Hyperventilation (PaCO <sub>2</sub> $< 4,3$ kPa)
- Leukozytose ( $> 12$ Gpt/l) oder Leukopenie ( $< 4$ Gpt/l) und/oder $> 10$ % unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Die *Sepsis* hingegen definierte sich bis 2016 durch das gleichzeitige Vorliegen eines SIRS plus einer vermuteten oder bestätigten Infektion.

Demgegenüber war für das Vorhandensein einer *schweren Sepsis* zusätzlich der Nachweis einer bestehenden Organdysfunktion (siehe Tabelle 4, S.22) notwendig.

Der *septische Schock* - als schwerste Ausprägung der Erkrankung - zeichnete sich, neben dem Vorhandensein einer schweren Sepsis, zusätzlich durch eine arterielle Hypotonie aus, die trotz adäquater Volumensubstitution bestand und nicht durch andere Ursachen erklärbar war (systolischer arterieller Blutdruck unter 90 mmHg / mittlerer arterieller Blutdruck <65 mmHg / Notwendigkeit eines Vasopressors um voranstehende Blutdruckwerte zu erreichen).

Als klinischer Endpunkt eines fortschreitenden septischen Prozesses kann es zu einem sog. Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) kommen, unter welchem das Zusammentreffen einer insuffizienten Leistung mehrerer Organe verstanden wird. Der Übergang zum Multiorganversagen (MOV) ist hierbei fließend und klinisch oft nur schwer zu differenzieren (Werdan et al. 2016).

Wie bereits oben erwähnt, wurde mit der Revision der Sepsisdefinition durch die dritte internationale Konsensus-Konferenz die bisher gültige Anwendung der SIRS-Kriterien als Grundlage der Diagnosestellung verlassen und zugunsten des SOFA-Scores ersetzt. Diese Entscheidung begründet darauf, dass Seymour et al. (2016) einen statistisch höheren prädiktiven Wert bezüglich der Krankenhaussterblichkeit bei Intensivpatienten für den SOFA-Score im Vergleich zu qSOFA und SIRS-Kriterien bzw. bei Nicht-Intensivpatienten für den qSOFA im Vergleich zu SOFA und SIRS postulieren konnten. Als Grundlage der vorliegenden Arbeit wurden jedoch die zum Studienzeitpunkt gültigen Sepsiskriterien (siehe Tabelle 4, S. 22) herangezogen, weshalb diese hier ebenfalls Erwähnung finden.

## **1.2. Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie**

Die akute Organdysfunktion stellt nicht nur die Haupttodesursache im Rahmen eines septischen Geschehens dar, ihre Behandlung zählt neben der Fokussanierung zu den Säulen der therapeutischen Bemühungen im Rahmen der Sepsis (Werdan et al. 2016). Faktisch kann eine Vielzahl der Organe des Septikers eine eingeschränkte Leistung aufweisen. Im klinischen Alltag stehen hierbei häufig vor allem renale und pulmonale Einschränkungen im Vordergrund, während die Dysfunktion des kardiovaskulären Systems häufig nicht ausreichend Beachtung erfährt (Ebelt und Werdan 2010).

Auf die Definition des septischen Schocks wurde auf den vorhergehenden Seiten bereits eingegangen. Pathophysiologisch zeichnet sich dieser durch die beiden Komponenten *septischer Kreislaufschock* und *akute septische Kardiomyopathie* aus (Werdan et al. 2016).

Bereits 1967 beschrieben MacLean et al. (1967) erstmals eine durch Sepsis induzierte kardiovaskuläre Störung, welche sie anhand klinischer Erscheinungsformen in einen „warmen“ sowie einen „kalten“ Schock kategorisierten (Rabuel und Mebazaa 2006; Ebelt und Werdan 2010). Diese Einteilung hat bis heute Bestand und kann zwischenzeitlich aufgrund der Möglichkeit eines hämodynamischen Monitorings auch pathophysiologisch erklärt werden. So findet sich der „kalte“ oder auch hypodynamische Schock vorwiegend in der unbehandelten Frühphase bzw. der Präfinalphase der Erkrankung oder auch als Folge eines zu niedrigen Volumenstatus. Diese Entität des Schocks ist charakterisiert durch Hypotonie, niedrige Herzzeitvolumina und erhöhte systemische Gefäßwiderstände bei noch erhaltener Reagibilität des Gefäßsystems (Herzindex (CI)  $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ , systemischer Gefäßwiderstand (SVR)  $\geq 600 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ) (Werdan et al. 2016). Klinisch zeigt sich bei betroffenen Patienten ein fadenförmiger Puls sowie eine kühle, feuchte Haut.

Die klassische Form des Kreislaufschocks im Rahmen des septischen Geschehens, bei dem die Patienten durch Fieber, warme, trockene Haut und einen kräftigen Puls auffallen, imponiert als „warmer“ oder auch hyperdynamischer Schock, welcher durch Hypertonie und hohe Herzindizes bei gleichzeitig erniedrigten systemischen Gefäßwiderständen in Erscheinung tritt (CI  $> 5,5 \text{ l/min/m}^2$ , SVR  $\leq 600 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ) (Ebelt und Werdan 2010; Werdan et al. 2016). Berücksichtigt man den stark erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand, so zeigt sich trotz scheinbar normaler oder sogar erhöhter Herzzeitvolumina eine deutliche Einschränkung der Herzfunktion. Diese Verminderung des Herzzeitvolumens in Relation zur Nachlast ist charakteristisch für die Kreislaufeinschränkungen im Rahmen der Sepsis und wichtige Grundlage der vorliegenden Arbeit. Eine suffiziente Steigerung des Herzzeitvolumens zur Kompensation des erniedrigten systemischen Gefäßwiderstands findet nicht statt, was mit einer multifaktoriellen Schädigung des Herzens durch die Sepsis erklärt werden kann (Suffredini 1998; Werdan et al. 2016).

Diese potentiell reversiblen Herzfunktionseinschränkungen, welche im Rahmen der Systemerkrankung Sepsis auftreten, wurden erstmals 1989 von Schuster unter dem Begriff „akute septische Kardiomyopathie“ subsumiert und 1996 international von Müller-Werdan et al. als „Septic Cardiomyopathy“ klassifiziert. Sie wird als sekundäre Form

der Kardiomyopathie mit Schädigung des Herzens im Rahmen der Systemerkrankung „Sepsis“ eingeordnet (Müller-Werdan et al. 1996; Papaioannou E. (Editor) 2015).

Bereits zuvor hatten Parrillo et al. (1985) im Plasma von Sepsispatienten den „myocardial depressant factor“ nachgewiesen, der bei in vitro Versuchen zu einer beeinträchtigten Funktion der Kardiomyozyten führte.

Zahlreiche weitere extrinsische und intrinsische Mediatoren mit kardiodepressiver Wirkung im Rahmen der Sepsis konnten inzwischen identifiziert und die Kausalkette zwischen auslösenden Faktoren und dem klinischen Bild der kardiovaskulären Dysfunktion somit ausreichend untermauert werden.

Zu den extrinsischen, also durch Mikroorganismen freigesetzten Mediatoren, gehören unter anderem das Pseudomonas-Exotoxin (Müller-Werdan et al. 1997a) sowie die Lipopolysaccharide bzw. Endotoxine (Schmidt et al. 2007; Zorn-Pauly et al. 2007).

Zur Gruppe der intrinsischen, sprich durch die körpereigene Immunantwort entstehenden Kardiodepressoren, gehören beispielsweise der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) (Müller-Werdan et al. 1997b), Interleukin-1 (IL-1) (Court et al. 2002) oder das Stickoxid (NO) (Court et al. 2002).

Als Folge dieser und weiterer pathophysiologischer Vorgänge, die im Zuge einer schweren systemischen Inflammationsreaktion auftreten, präsentiert sich das klinische Bild einer akuten septischen Kardiomyopathie. Einen Abriss der charakteristischen Eigenschaften dieser Organfunktionsstörung liefert Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Charakteristika der akuten septischen Kardiomyopathie (nach Müller-Werdan et al. 2006; Salman et al. 2008; Ebelt und Werdan 2010; Werdan et al. 2016)

Charakteristika der akuten septischen Kardiomyopathie
<i>Pumpfunktionseinschränkung</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- Verminderung des Herzzeitvolumens in Relation zur Nachlast</li><li>- Erniedrigte Auswurffraktion des linken Ventrikels (LVEF) mit akuter Dilatation des LV</li><li>- Globale und regionale Wandbewegungsstörungen</li><li>- Kontraktions- und Relaxationsstörungen</li><li>- „Myocardial Hibernation“ - verminderte Kontraktilität als Folge einer protektiven Reduktion des myokardialen Stoffwechsels (Levy et al. 2005)</li><li>- Dilatation der Koronararterien und hoher koronarer Blutfluss</li><li>- Mögliche rechtsventrikuläre Funktionsstörung durch pulmonale Hypertonie infolge eines akuten progressiven Lungenversagens (ARDS)</li></ul>
<i>Arrhythmien</i> <ul style="list-style-type: none"><li>- Paroxysmales Vorhofflimmern als häufigste beobachtete Rhythmusstörung</li><li>- Supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien nicht häufiger als bei MODS nicht-septischer Genese</li></ul>

#### *Autonome Dysfunktion*

- Hochgradige Verringerung der Herzfrequenzvariabilität
- Dämpfung des cholinergen antiinflammatorischen Reflexes und damit überschießende Entzündungsreaktion

#### *Kardiale Zytokinproduktion*

- Proinflammatorische Mediatoren stimulieren die herzeigene Zytokinproduktion
  - Übersteigerte Stimulation der myokardialen Adrenozeptoren induziert die Produktion von IL-6
- 

Neben dem im Verhältnis zum systemischen Widerstand erniedrigten Herzzeitvolumen, stellt vor allem die akute und potentiell reversible Dilatation des linken Ventrikels mit systolischer linksventrikulärer Funktionsstörung ein entscheidendes Korrelat der septischen Kardiomyopathie dar (Bouhemad et al. 2009; Bloch et al. 2016). Sie findet sich bei rund 44 % der kritisch kranken Septiker (Charpentier et al. 2004) und wurde erstmals durch Parrillo et al. (1985) mithilfe der Radionuklidventrikulographie bei Patienten mit überlebtem septischen Schock nachgewiesen.

Diverse weitere Studien konnten diese linksventrikuläre Dilatation, welche zumeist innerhalb 7 bis 10 Tagen spontan rückläufig ist, auch echokardiografisch bestätigen (Bouhemad et al. 2009; Sato und Nasu 2015).

Des Weiteren weist das Myokard betroffener Patienten, neben globalen und regionalen Wandbewegungsstörungen, eine eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit auf, was nach Auffassung von Takasu et al. (2013) primär auf eine Schädigung und weniger auf den Untergang der betroffenen Kardiomyozyten zurückzuführen ist.

Zudem besteht eine Relaxationsstörung, welche konsekutiv zu einer diastolischen Dysfunktion führt und sich mittels Doppler-Echokardiographie quantifizieren lässt. Diese scheint im Vergleich zur systolischen Funktionsstörung einen höheren Einfluss auf die Gesamtletalität der schweren Sepsis zu haben (Landesberg et al. 2012).

Mannigfaltige strukturelle Veränderungen auf zellulärer Ebene, wie beispielsweise ein Verlust der Querstreifung, Lyse der Myofilamente oder auch eine gestörte Dystrophin-Glykoprotein-Interaktion konnten durch eine Arbeit von Celes et al. (2013) aufgezeigt werden.

An histologischen Präparaten von durch Sepsis geschädigten Herzen konnten zudem eine Aktin-Myosin-Dysfunktion, eine vermehrte Anzahl interstitieller Makrophagen sowie ein erhöhter Gehalt an Peroxynitrit nachgewiesen werden, was eine mögliche Myokardschädigung durch oxidativen Stress vermuten lässt (Rossi et al. 2007).

Kardiale Rhythmusstörungen tragen in unterschiedlichem Maße zur Ausprägung der septischen Kardiomyopathie bei. Während die Inzidenz für supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien im Vergleich zum MODS nicht-septischen Ursprungs keine Erhöhung zeigt (Müller-Werdan et al. 2006), stellt die Erstmanifestation eines paroxysmalen Vorhofflimmerns während der schweren Sepsis eine häufige und gefährliche funktionelle Veränderung dar (Walkey et al. 2013), die mit einem 3,3-fach erhöhten Risiko bezüglich der 28-Tage-Mortalität einhergeht (Salman et al. 2008).

Ein weiteres Charakteristikum des septisch geschädigten Herzens stellt die autonome Dysfunktion dar, die eine hochgradige Verringerung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) zur Folge hat (Werdan et al. 2009; Ebel und Werdan 2010). Als mögliche Erklärung fanden Schmidt et al. (2007) eine reduzierte HRV vitaler Kardiomyozyten unter Co-Inkubation mit Endotoxin. Zudem interagiert das Endotoxin mit den HCN-Kanälen sowohl in aktivierender als auch inhibitorischer Weise und verstärkt so die autonome Dysfunktion (Zorn-Pauly et al. 2007; Ebel et al. 2015).

Ferner zeigten sich auf der zellulären Ebene (isolierte humane Vorhof-Kardiomyozyten) Hinweise für eine Funktionsbeeinträchtigung des Schrittmachestroms  $I_f$  der kardialen Pacemaker durch Lipopolysaccharide bei gram-negativer Sepsis, was einen weiteren Erklärungsansatz für die Herzfrequenzstarre liefert (Zorn-Pauly et al. 2007; Ebel und Werdan 2010).

Als Konsequenz dieser reduzierten HRV kommt es zu einer insuffizienten bedarfsgerechten Adaptation der Herzfrequenz, was mit dem Schweregrad des septischen MODS und einem erhöhten Mortalitätsrisiko korreliert (Schmidt et al. 2005; Ebel und Werdan 2010; Müller-Werdan et al. 2016).

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine initiale Erhöhung der Herzfrequenz ( $\geq 90/\text{min}$ ), welche bei Patienten mit septischem MODS typischerweise beobachtet wird, als unabhängiger Risikofaktor der 28-Tage-Letalität gilt (Hoke et al. 2012).

### **1.3. ACP - Afterload-related Cardiac Performance**

Die genannten Veränderungen beziehen sich allesamt auf qualitative Dimensionen der septischen Kardiomyopathie, jedoch bereiten deren Diagnosestellung sowie deren quantitative Erfassung im klinischen Alltag häufig Schwierigkeiten.

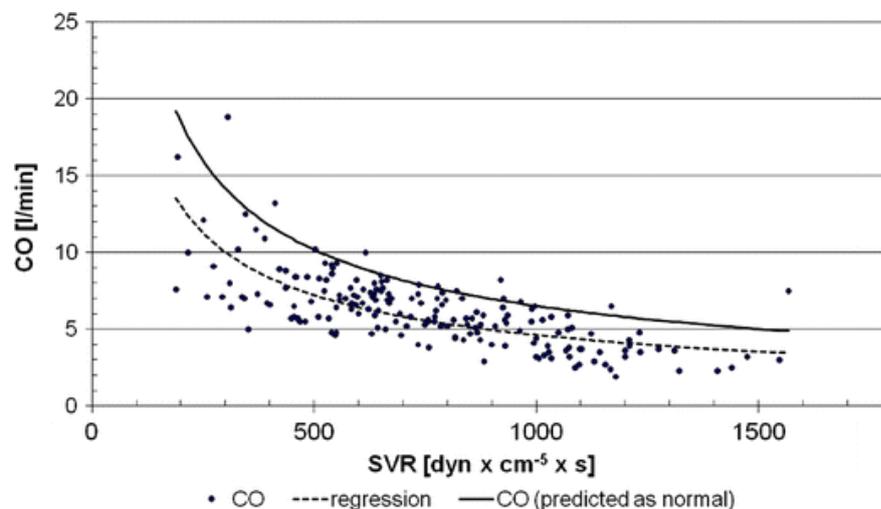
Dies liegt in der ausgeprägten Vasodilatation mit drastischer Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes (Normalwert ca.  $1100 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) im Rahmen der Sepsis (Nachlast-Senkung bis auf  $200 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) begründet. Bei der Bestimmung Nachlast-abhängiger Hämodynamik-Parameter wie „Herzzeitvolumen“ und „linksventrikuläre

Auswurfraction“ bei Sepsispatienten führt dies zu „falsch hohen“ Werten, sofern man diese in Relation zu den Normalwerten - gemessen bei Gesunden mit normalem systemischen Gefäßwiderstand - setzt.

Aus diesem Grund wurde in unserer Arbeitsgruppe ein Messparameter zur Bestimmung des Nachlast-bezogenen Herzzeitvolumens namens *ACP* (Afterload-related Cardiac Performance) entwickelt, der erstmals eine Quantifizierung der kardialen Dysfunktion bei schwerer Sepsis ermöglicht (Werdan et al. 2011).

Hierfür wurden im Rahmen einer prospektiven Studie über einen Zeitraum von 12 Monaten alle Patienten einer internistischen Intensivstation auf das Vorliegen eines septischen MODS (Sepsis-Score  $\geq 12$  und APACHE II  $\geq 20$ ) untersucht. Waren diese Einschlusskriterien erfüllt, erfolgte die Erhebung hämodynamischer Parameter mittels Pulmonalarterienkatheter sowie weiterer krankheitsrelevanter Daten.

Wie erwartet, zeigten die hierbei gewonnenen Hämodynamikmesswerte eine inverse Korrelation von Herzzeitvolumen und systemischem Gefäßwiderstand (siehe Abbildung 1), was die vorbestehende These stützt, dass eine massiv verminderte Nachlast die Pumpfunktionseinschränkung des Septikers häufig maskiert.



**Abbildung 1:** Korrelation von Herzzeitvolumen (CO) und systemischem Gefäßwiderstand (SVR) bei 24 Patienten mit septischem MODS, aus Werdan et al. (2011). Die gestrichelte Linie entspricht der ermittelten Korrelationsgleichung von SVR und CO (siehe Text), die durchgezogene Linie trennt die „normalen“ HZV-Werte ( $>80\%$  des errechneten HZV-Normalwertes für den jeweiligen SVR-Wert) (oberhalb der Linie) von den als „pathologisch“ klassifizierten HZV-Werten ( $\leq 80\%$  des errechneten HZV-Normalwertes für den jeweiligen SVR-Wert) (unterhalb der Linie). Erläuterung siehe Text.

Basierend auf dieser Grundlage, entwickelten Werdan et al. (2011) einen Soll-Vorhersagewert für das Herzzeitvolumen in Relation zum jeweiligen SVR. Hierfür wurde die obere Grenze des 80 %-Toleranzbereichs der HZV-Werte als „normale“ Herzleistung, also nicht oder nicht höhergradig durch die septische Kardiomyopathie einge-

schränkt, angenommen. Auf dieser Basis konnte eine Formel für das im Mittel erwartete „Normal“-HZV bei gegebenem SVR berechnet werden:

$$E(HZV) = \beta_0 * SVR^{\beta_1}$$

Bei den Werten  $\beta_0$  und  $\beta_1$  handelt es sich um geschätzte Parameter aus den gewonnenen Daten ( $\beta_0 = 394,068$  und  $\beta_1 = -0,6435$ ).

Basierend auf dieser Formel erfolgte eine nicht-lineare Regressionsberechnung unter Anwendung einer Logarithmustransformation, die zu einer Abschätzung der oberen Grenze des 80 %-Toleranzbereichs (80 % UL) führt:

$$80 \% UL = 560,86 * SVR^{-0,64}$$

Aus diesem Modell lässt sich ein Wert für eine Nachlast-bezogene Herzleistung berechnen, der sog. ACP (“Afterload-related Cardiac Performance“):

$$ACP = 100 * \frac{HZV_{\text{aktuell}}}{HZV_{\text{normal}}} * 100 \% \quad \text{bzw.} \quad ACP = 100 * \frac{HZV_{\text{aktuell}}}{(560,68 * SVR + 0,64)}$$

Der ACP kann demnach interpretiert werden als prozentualer Anteil des aktuellen Herzzeitvolumens im Vergleich zu dem eines normalen, ungeschädigten Herzens bei jeweils gegebenem systemischem Gefäßwiderstand.

Um die Validität des ACP in Bezug auf eine mögliche Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie überprüfen zu können, wurde dieser auf eine signifikante Korrelation zu etablierten Parametern untersucht.

Erhöhte Troponin I und T Werte im Serum gelten beispielsweise als gesicherter Indikator einer septischen myokardialen Schädigung und gehen mit ungünstiger Prognose einher (Spies et al. 1998; John et al. 2010).

Die Arbeitsgruppe von Werdan et al. (2011) konnte nachweisen, dass die Höhe der Troponin I Serumkonzentration signifikant mit dem durch den ACP prognostizierten Grad der kardialen Funktionseinschränkung korreliert.

Darüber hinaus verfügt der ACP über eine gute prognostische Aussagekraft bezüglich der Letalität und über eine höhere Korrelation zu den etablierten Scoring-Systemen, als es bei den klassischen Werten *Herzzeitvolumen* und *Herzindex* der Fall ist (Werdan et al. 2011).

Da die gewonnenen Erkenntnisse über den ACP auf einem relativ kleinen Patientenkollektiv beruhten, wurde eine Folgestudie in Gestalt der „ProFS“ („Prognose der Frühen Sepsis“)-Studie initiiert (Wilhelm et al. 2013).

Bei dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden erwachsene Patienten, die mit dem klinischen Verdacht auf eine ambulant erworbene Sepsis in die Zentrale Notaufnahme eingeliefert worden waren in die Studienpopulation eingeschlossen. Es wurden ebenfalls diverse krankheitsrelevante sowie hämodynamische Parameter erhoben. Im Unterschied zur Vorgängerstudie erfolgte die Messung der Hämodynamik nicht nur mittels Pulmonalarterienkatheter (5,7 %) (siehe 1.4.1), sondern auch mit Hilfe von PiCCO (8,5 %) (siehe 1.4.3), Flo/TracVigileo (27,0 %) (Edwards Lifescience, Irvine, USA) sowie nichtinvasiv mittels TaskForce Monitor (58,9 %) (CNsystems, Graz, Österreich).

Im Ergebnis konnten die zuvor postulierten Thesen auch an diesem Patientenkollektiv bestätigt werden. Der ACP-Score zeigte als einziger Hämodynamikparameter eine prognostische Aussagekraft bezüglich Mortalität: Patienten, welche nicht überlebten, hatten zum Aufnahmezeitpunkt einen signifikant niedrigeren ACP-Wert (66,9 vs. 88,9 %,  $p < 0,05$ ). Ein Wert von 80 % oder weniger zog eine schlechtere Prognose nach sich und wurde somit als Toleranzgrenze für das Vorhandensein einer kardialen Dysfunktion definiert (Wilhelm et al. 2013).

#### 1.4. Erweitertes hämodynamisches Monitoring kritisch kranker Patienten

Das Monitoring - die „wiederholte oder kontinuierliche Echtzeiterfassung der physiologischen Funktionen eines Patienten mit dem Ziel, Entscheidungen im Patientenmanagement zu unterstützen, den optimalen Zeitpunkt therapeutischer Eingriffe festzulegen und die Effektivität der getroffenen Maßnahmen zu prüfen“ (Janssens 2000) - ist integraler Bestandteil der intensivmedizinischen Behandlung schwerst kranker Patienten.

Für die hämodynamische, also die Strömungsmechanik des Blutes betreffende Überwachung, stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, welche sich in Invasivität und Aufwand unterscheiden und entsprechend des Schweregrades der Erkrankung sowie weiterer Faktoren indiziert sind.

Als (hämodynamisches) Basismonitoring werden bei jedem intensivpflichtigen Patienten die Atem- und Herzfrequenz, die oxymetrische Sauerstoffsättigung, ein nicht-invasiv gemessener Blutdruckwert, eine Elektrokardiographie (EKG), die Körpertemperatur sowie die Diurese erfasst.

Dies sind zweifelsohne unabdingbare Parameter im klinischen Alltag, jedoch konnten Eisenberg et al. (1984) sowie Destarac und Ely (2002) zeigen, dass diese sowie klinische Zeichen wie *Halsvenenfüllung* oder *Hautperfusion* eher unzuverlässige Prädiktoren für hämodynamische Größen wie etwa HZV oder SVR bei Intensivpatienten darstellen (Janssens 2000).

Aus diesem Grund besteht mit dem sog. *erweiterten hämodynamischen Monitoring*, für welches diverse Methoden zur Verfügung stehen, auf die im Verlauf genauer eingegangen wird, die Möglichkeit, eine Vielzahl von Messgrößen direkt oder indirekt zu bestimmen.

Die Frage, ob und wann eine erweiterte Überwachung der herzkreislaufbezogenen Parameter indiziert ist und welches Verfahren dabei zu bevorzugen ist, wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert (Bellomo und Uchino 2003; Janssens 2016). Einen ausführlichen Überblick hierzu geben die aktuellen „Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin“ (Janssens et al. 2016). Hierin wird für den septischen Schock „in therapierefraktären Fällen ein erweitertes Monitoring, führend die HZV- und MAD-Messung“ empfohlen.

Auch die aktuelle nationale S2-Leitlinie „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“, welche sich derzeit allerdings noch in Überarbeitung befindet, empfiehlt bei erhöhtem Vasopressorbedarf ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, trotz

fehlender Evidenz in Bezug auf Überlebensrate und Morbidität (Evidenzgrad V: Expertenmeinung; (Reinhart et al. 2010).

In der aktuellen internationalen Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“ wird eine häufige Reevaluation des hämodynamischen Status durch invasives und non-invasives Monitoring, je nach Verfügbarkeit, empfohlen (Rhodes et al. 2017).

Für den Einsatz eines *erweiterten* hämodynamischen Monitorings sprechen sich die Autoren jedoch nur zur Bestimmung der Schockursache aus, sofern diese durch die klinische Untersuchung nicht eindeutig diagnostiziert werden kann (Rhodes et al. 2017). Zu beachten gilt, dass beide Empfehlungen lediglich im Sinne des Evidenzgrades *Best Practice Statement* formuliert sind.

Das Herzzeitvolumen (HZV) und der systemische Gefäßwiderstand (SVR) stellen elementare Größen zur Beurteilung der kardiovaskulären Situation dar und sind darüber hinaus Grundlage der Berechnung des ACP-Scores (siehe 1.3.), weshalb sie im Folgenden genauer charakterisiert werden sollen.

Die Auswurfleistung des Herzens, welche durch das HZV bzw. den Herzindex (bezogen auf die Körperoberfläche in  $m^2$ ) quantifiziert werden kann, stellt die Voraussetzung zur Erzeugung eines systemischen Blutflusses dar (Reuter und Goetz 2005). Das HZV ist definiert als das Blutvolumen, welches innerhalb einer Minute von einem Ventrikel ausgeworfen wird und berechnet sich demnach aus dem Produkt von Herzfrequenz und Schlagvolumen [l/min].

Als determinierende Faktoren des Herzzeitvolumens gelten neben Herzfrequenz und -rhythmus demnach vor allem solche, die sich auf das Schlagvolumen auswirken. Dies sind zum einen die myokardiale Kontraktilität und zum anderen die Vor- und Nachlast des Herzens. Letztere wird im Wesentlichen durch den SVR, aber auch durch die aortale Impedanz bestimmt (Calzia et al. 2004; Janssens et al. 2016).

Der SVR ist definiert als „Gesamtheit der Strömungswiderstände aller Gefäßgebiete im Körperkreislauf“ (Schmidt et al. 2011) und lässt sich rechnerisch bestimmen aus dem Quotienten der Differenz von MAD und ZVD zum Herzzeitvolumen. Um auf seine Einheit  $dyne*s*cm^{-5}$  zu gelangen, muss der Wert noch mit 80 multipliziert werden.

Normwerte des SVR bei Herzgesunden liegen im Bereich von  $1100 \pm 200 dyne*s*cm^{-5}$  (Werdan et al. 2016).

Im Rahmen eines septischen Schocks kann es zu einer drastischen Reduktion dieses Wertes auf bis 1/3 der Norm und weniger kommen. Um trotzdem eine ausreichende Pumpleistung des Herzens gewährleisten zu können, müsste es folglich zu einem

kompensatorischen 2- bis 3-fachen Anstieg des HZV kommen, was im septischen Schock jedoch nur selten beobachtet wird (Janssens und Graf 2008).

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens existieren diverse Methoden, die sich in ihrer klinischen Praktikabilität und Invasivität zum Teil deutlich unterscheiden (Reuter und Goetz 2005).

Zu den nicht-invasiven Methoden zählt die transösophageale Echokardiographie, bei der aus dem Produkt von Flussgeschwindigkeit in der Aorta ascendens und deren Querschnittsfläche, das Schlagvolumen errechnet werden kann. Ähnlich verhält es sich für die Bestimmung des HZV mittels Ösophagus-Doppler (Janssens et al. 2016).

Weitere nicht-invasive Techniken beruhen beispielsweise auf dem *Fick'schen-Prinzip*, indem sie mittels Atemgasmessungen die effektive Lungenperfusion erfassen oder auch auf Grundlage der *thorakalen Impedanzmessung*, welche sich die Änderungen des Wechselstromwiderstands in Abhängigkeit vom intrathorakalen Blutvolumen zu Nutze macht (Janssens et al. 2016). Auf Letzterem basiert auch der TaskForce Monitor (CNsystems, Graz, Österreich), welcher in der ProFS Studie von Wilhelm et al. (2013) zur Bestimmung des Herzzeitvolumens bei knapp 60 % der Probanden zur Anwendung kam.

Für invasive Messungen des HZV bedarf es der Anlage eines zentralvenösen, pulmonalarteriellen bzw. arteriellen Katheters (Janssens 2000). Die beiden Systeme, welche für die Erhebung der hämodynamischen Parameter in der vorliegenden Studie zur Anwendung kamen, sollen im Folgenden genauer vorgestellt, sowie deren Messprinzipien erläutert werden.

#### 1.4.1. Pulmonalarterienkatheter (PAK)

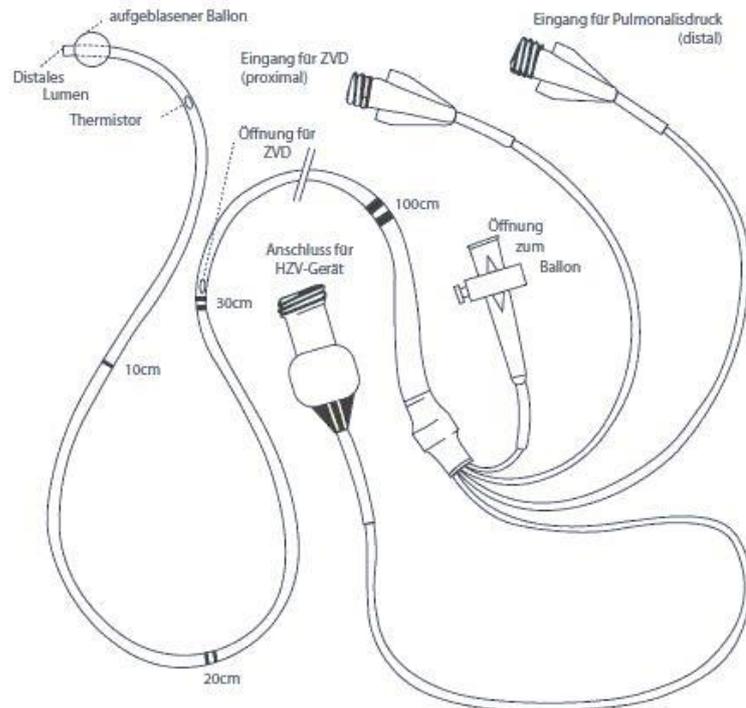
Mit der Einführung eines Balloneinschwemmkatheters in die Pulmonalarterie durch Swan und Ganz, stand erstmalig eine Methode des erweiterten hämodynamischen Monitorings zur Verfügung (Ganz et al. 1971), welche sich im Verlauf zum diagnostischen „Goldstandard“ entwickelte. Inzwischen wird der PAK aufgrund seiner Invasivität und den damit verbundenen Risiken, auch in Bezug auf die Letalität, eher kritisch diskutiert (Bellomo und Uchino 2003) und soll gemäß aktueller Empfehlungen bestimmten Reserveindikationen (unklare Schocksituationen, Vitien, unklare pulmonale Hypertonie, Rechtsherzversagen) vorbehalten sein (Janssens 2016; Demiselle et al. 2018).

Das Einführen eines Pulmonalkatheters erfolgt zumeist mittels Seldinger-Technik über die rechte V. jugularis interna oder auch V. subclavia. Der PAK wird hierbei über eine Schleuse langsam eingeführt, während kontinuierlich der Druck an der Spitze des Katheters über einen Monitor abgeleitet wird. Dank dieser charakteristischen Druckkurve lässt sich eine Aussage über die aktuelle Lage der Katheterspitze treffen (Hansen 2016). Nach etwa 15 cm wird der Ballon des PAK mit ca. 1,5 ml Luft geblockt und entlang des Blutstroms über die V. cava, das rechte Atrium und den rechten Ventrikel in die A. pulmonalis „eingeschwemmt“ (Larsen 2016; Striebel 2016).

Ein moderner PAK (siehe Abbildung 2) ist zumeist vier-lumig aufgebaut: der distale Schenkel, welcher an der Spitze des Katheters endet, dient der Bestimmung des Drucks in der Pulmonalarterie sowie des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks ( $P_{cw}$ ). Der proximale Schenkel dient der Messung des ZVD und sollte somit kurz vor dem rechten Vorhof liegen, also etwa 30 cm proximal der Katheterspitze. Zudem kann über ihn eine definierte Menge gekühlter Flüssigkeit zur Messung des HZV injiziert werden (s.u.).

Eine sog. Thermistorzuleitung verbindet einen in der Spitze des Katheters befindlichen Temperaturmessfühler mit einem Cardiac-Output-Monitor, der zur Berechnung des HZV dient.

Schließlich verfügt der Pulmonalarterienkatheter noch über eine Ballonzuleitung, die zum Blocken des Ballons an der Katheterspitze mit Luft insuffliert werden kann (Striebel 2016).



**Abbildung 2:** Schematischer Aufbau eines vierlumigen Pulmonalarterienkatheters, aus Larsen (2016), mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature. Erläuterungen siehe Text.

Anhand der beschriebenen Katheterplatzierung eines PAK ergeben sich, neben den allgemeinen Risiken wie katheterassoziierten Infektionen, spezifische Komplikationen. So sind Vorfälle wie die Pulmonalarterienruptur mit einer Inzidenz von 0,1 – 0,2 % oder das Auftreten schwerwiegender Arrhythmien mit 0,3 – 3 % zwar eher selten, können jedoch gravierende Auswirkungen haben (Janssens 2000).

#### 1.4.2. Thermodilutionsverfahren

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens kann das Prinzip der Thermodilution angewandt werden. Hierfür wird eine definierte Menge (meist 5-10 ml) eisgekühlter Flüssigkeit (NaCl- oder Glukoselösung) über den proximalen Schenkel des PAK gleichmäßig schnell injiziert. Hierdurch kommt es zu einer kurzzeitigen Änderung der Bluttemperatur, die vom Thermistor an der Spitze des Katheters registriert wird. Die Änderung der Temperatur gegen die Zeit ergibt eine charakteristische Kurve, aus welcher mittels der Stewart-Hamilton-Gleichung die Fläche unter der Kurve (AUC) und somit das Herzzeitvolumen berechnet werden kann. Als Grundbedingungen für eine valide Messung, müssen eine vollständige Vermischung des Blutes mit der Indikatorlösung, eine kontinuierliche Ableitung des Signals zwischen Injektionsort und Messfühler, sowie ein kon-

stanter Blutfluss gegeben sein (Janssens et al. 2016; Striebel 2016). Vor allem die letztgenannte Bedingung kann häufig nicht gänzlich erfüllt werden, sodass es beispielsweise durch hohe Beatmungsdrücke sowie hohe PEEP-Werte oder auch durch Klappenvitien wie der Trikuspidalinsuffizienz zu Schwankungen im Blutfluss und somit zu verfälschten Messwerten kommen kann (Reuter und Goetz 2005; Horster et al. 2012). Bei Anwendung eines PAK ist der Weg zwischen Injektionsort (rechter Vorhof) und Detektionsort (Pulmonalarterie) verhältnismäßig kurz; es wird vom sog. pulmonalarteriellen Thermodilutionsverfahren gesprochen.

Im Gegensatz dazu liegt dem PiCCO-System (siehe 1.4.3.) ein transkardiopulmonales Dilutionsverfahren zugrunde, bei dem die Registrierung der Temperaturänderung in einer peripheren Arterie erfolgt (Reuter und Goetz 2005).

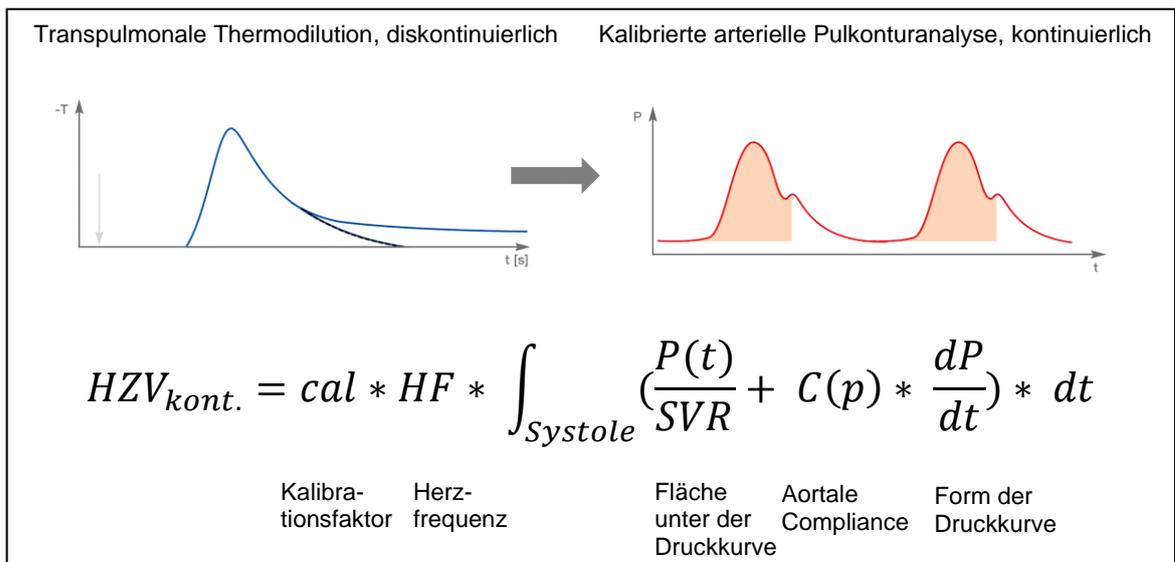
### **1.4.3. PiCCO und Pulskonturanalyse**

Seit den späten 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts steht mit dem sog. PiCCO-System (Fa. Pulsion, München, Deutschland) eine weitere Methode zur Erfassung erweiterter kardiovaskulärer Parameter zur Verfügung, welches sich durch seine geringere Invasivität und einfache Handhabung auszeichnet (Oren-Grinberg 2010).

Das Messprinzip des PiCCO beruht ebenfalls auf dem oben beschriebenen Thermodilutionsverfahren sowie zusätzlich auf der sog. *Pulskonturanalyse*.

Im Gegensatz zum PAK, wird für die Injektion der Indikatorlösung nur ein konventioneller ZVK benötigt, welcher sich bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten häufig bereits in situ befindet. Zur Erfassung der Temperaturänderung wird ein spezieller arterieller Katheter mit Thermistor benötigt, welcher bevorzugt in herzfernen Gefäßen, wie der A. femoralis oder alternativ der A. radialis eingeführt wird (Striebel 2016). Dieser Katheter kann mittels Druckaufnehmer außerdem eine kontinuierliche arterielle Pulskonturkurve ableiten.

Initial erfolgt eine Messung des Herzzeitvolumens mittels transkardiopulmonaler Thermodilution, um eine Kalibrierung des Systems zu erreichen. Der so gewonnene Kalibrationsfaktor fließt gemeinsam mit der Herzfrequenz, der Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve, der aortalen Compliance sowie der Druckanstiegssteilheit in eine Formel zur Berechnung des HZV ein (siehe Abbildung 3) (Oren-Grinberg 2010; Larsen 2016).



**Abbildung 3:** Duales Funktionsprinzip des PiCCO-Systems aus Thermodilution und Pulsconturanalyse, sowie Formel zur kontinuierlichen Berechnung des Herzzeitvolumens ( $HZV_{kont.}$ ), modifiziert nach Pulsion Medical Systems AG (2008); Oren-Grinberg (2010).

Darüber hinaus bietet das PiCCO-System die Möglichkeit, weitere diagnostisch und therapeutisch relevante Werte, wie statische oder dynamische Vorlastparameter oder auch das extravaskuläre Lungenwasser zu bestimmen. Die Validität dieser zusätzlichen Parameter sowie deren prädiktive Güte sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (z.B. Michard et al. 2003; Khwannimit und Bhurayanontachai 2012).

Die Risiken des PiCCO-Monitorings beschränken sich im Wesentlichen auf jene eines konventionellen ZVK bzw. eines arteriellen Katheters. Eine erhöhte Rate an Komplikationen scheint nur dann zu bestehen, wenn eine späte Indikationsstellung einen Systemwechsel notwendig macht, also beispielsweise die Entfernung eines konventionellen arteriellen Katheters im Austausch mit einem PiCCO-Katheter (Janssens et al. 2016).

In einer europäischen Studie, die auf Selbsteinschätzung mittels standardisierter Fragebögen beruht, kamen Torgersen et al. (2011) zu der Erkenntnis, dass bei Patienten im septischen Schock in ca. 66 % der Fälle die transkardiopulmonale Thermodilution als bevorzugtes Instrument zur HZV-Messung genannt wurde. Der Pulmonalarterienkatheter wurde jedoch mit gut 50 % ebenfalls als „bevorzugte Technik zur Messung des Herzzeitvolumens“ angegeben (Mehrfachnennungen waren möglich).

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass die transkardiopulmonale Thermodilution aufgrund ihrer geringeren Invasivität, ihrer guten Validität und ihrer Möglichkeit der Erhebung zusätzlicher volumetrischer Parameter, zunehmend als Mittel der Wahl des erweiterten hämodynamischen Monitorings angesehen wird, wohingegen der Pulmonalarterienkatheter weitestgehend wenigen Reserveindikationen vorbehalten bleibt (Ellger et al. 2015; Janssens 2016; Teboul et al. 2018).

## 2. Zielsetzung

Die septische Kardiomyopathie stellt eine häufige und ernstzunehmende Organdysfunktion im Rahmen einer schweren Sepsis dar und ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (Werdan et al. 2016).

Bisherige Forschungsansätze fokussierten sich zumeist auf die qualitativen und strukturellen Veränderungen, welche durch sie ausgelöst werden.

Eine quantitative Einordnung des Schweregrades der sepsisbedingten kardialen Dysfunktion, gelang erstmalig durch den von unserer Arbeitsgruppe etablierten ACP-Wert, welcher die Herzleistung des Patienten in Relation zum jeweiligen systemischen Gefäßwiderstand beschreibt (Werdan et al. 2011). Die hierbei gewonnenen Daten beruhen jedoch auf einem relativ kleinen Patientenkollektiv und basieren ausschließlich auf Messungen mittels Pulmonalarterienkatheter.

In einer Folgestudie konnte die Validität des ACP an einem größeren Patientenkollektiv mit ambulant erworbener Sepsis bestätigt werden. Die untersuchten Patienten waren jedoch initial in der Notaufnahme behandelt worden und die Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte überwiegend nicht-invasiv (Wilhelm et al. 2013).

Primäres Ziel der aktuellen Studie war es deshalb, die prognostische Aussagekraft des ACP auf die Krankenhausletalität in einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie bei vital bedrohten Patienten mit schwerer Sepsis zu validieren.

Inwiefern sich hierbei die Wahl der Hämodynamik-Messmethode auf die prognostische Wertigkeit des ACP-Wertes auswirkt, war Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation.

Sollten sich diesbezüglich signifikante Unterschiede zwischen dem Pulmonalarterienkatheter und dem PiCCO-System ergeben, so hätte dies möglicherweise weitreichende Konsequenzen bezüglich der Risiko-Nutzen-Bewertung in der aktuell kontrovers geführten Diskussion über Indikation und Auswahl des Monitoringsystems.

Des Weiteren sollen Zahlen über die Häufigkeit und Verteilung der verschiedenen Messverfahren bei an Sepsis erkrankten Patienten sowie eine Charakterisierung des jeweiligen Patientenkollektivs dargestellt und diskutiert werden.

Zusätzlich mögen durch die Analyse weiterer Subgruppen potentielle Faktoren identifiziert werden, die zu einer relevanten Beeinflussung der prognostischen Aussagekraft des ACP führen.

Aus diesen Ergebnissen sollen nach Möglichkeit Ansätze für ein optimiertes erweitertes hämodynamisches Monitoring, eine verbesserte Therapie und eine konsekutiv verringerte Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis abgeleitet werden.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Rekrutierung des Patientenkollektives**

Die Erhebung der Daten erfolgte im Sinne einer monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie.

Die Studienleitung und -koordination oblag OA Dr. med. Sebastian Nuding. Die Patientenrekrutierung und Datenerfassung erfolgte gemeinsam in einer Arbeitsgruppe, bestehend aus drei Doktoranden. Neben dem Verfasser der vorliegenden Arbeit waren dies Frau Lisa Kluge sowie Herr Moritz Brockmann.

Frau Kluge schied im weiteren Verlauf aus persönlichen Gründen aus der Arbeitsgruppe aus. Herr Brockmann untersuchte im Rahmen seiner Dissertation den „Einfluss der Katecholamine auf die prognostische Aussagekraft des ACP (Afterload-related Cardiac Performance) bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis in Bezug auf die Krankenhausletalität.“

Bereits vor Beginn der Rekrutierungsphase wurden drei gesonderte Fragestellungen erarbeitet sowie die jeweils hierfür benötigten Parameter, aber auch jene von gemeinsamem Interesse, definiert.

Über einen Zeitraum von ca. 15 Monaten (01.12.2013 – 15.04.2015) wurde anschließend alle 862 Patienten der internistischen 12-Betten-Intensivstation I (Level of Care III der ESICM; Valentin und Ferdinande 2011) der Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin III täglich auf das Vorliegen einer schweren Sepsis / eines septischen Schocks überprüft. Hierzu war täglich jeweils mindestens einer der oben aufgeführten Doktoranden auf der Intensivstation anwesend.

Definiert wurde die Erkrankung gemäß der zum Studienzeitpunkt aktuellen Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (Dellinger et al. 2013) und S2k-Leitlinie der DSG und DIVI (Reinhart et al. 2010) (siehe Tabelle 4).

Als weitere Einschlusskriterien wurden die Volljährigkeit des Patienten, sowie das Vorhandensein eines studienunabhängigen, erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels PAK bzw. PiCCO-System vorausgesetzt. Die Entscheidung darüber, welches der genannten Messverfahren beim jeweiligen Patienten angewandt wurde, oblag den behandelnden Ärzten unter Berücksichtigung der zum Studienzeitpunkt aktuellen Leitlinien und Empfehlungen (Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference Participants (1997); Janssens (2000)).

A priori ausgeschlossen wurden hingegen Patienten mit festgelegter Therapiebegrenzung im Sinne eines palliativen Therapiekonzeptes.

Die ursprünglich statistisch errechnete Fallzahl von  $n=229$  wurde nicht erlangt, da die Rekrutierung bei  $n=137$  vorzeitig beendet werden musste, weil es zu einer unerwarte-

ten Umstellung der laborchemischen Bestimmungsmethoden für die relevanten Parameter Troponin I und BNP gekommen war. Für die vorliegende Arbeit hätte dies zwar keine unmittelbaren Konsequenzen gehabt, jedoch erfolgte die Datenerhebung in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe. Für die übrigen Fragestellungen hätte die Umstellung der Parameter eine fehlende Vergleichbarkeit der Daten zur Folge gehabt, sodass im gemeinsamen Konsens eine vorzeitige Beendigung der Rekrutierungsphase beschlossen wurde.

**Tabelle 4:** Kriterienkatalog für die Diagnose der schweren Sepsis, modifiziert nach (Reinhart et al. 2010; Dellinger et al. 2013)

I. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation (mindestens eines)
- Mikrobiologisch gesicherte Infektion
- Klinisch gesicherte Infektion
- Vermutete Infektion
II. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS) (mindestens zwei)
- Hypo- (<36°C) oder Hyperthermie (>38°C) (rektal/intravasal/intravesikal)
- Tachykardie (>90/min)
- Tachypnoe (>20/min) und/oder Hyperventilation (PaCO <sub>2</sub> <4,3 kPa)
- Leukozytose (>12 Gpt/l) oder Leukopenie (<4 Gpt/l) und/oder >10 % unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III. Infektionsbezogene Organdysfunktion (mindestens eines)
- Akute Enzephalopathie
- Arterielle Hypotension
- Relative oder absolute Thrombozytopenie
- Renale Dysfunktion
- Arterielle Hypoxämie
- Metabolische Azidose

### 3.2. Datenerhebung

Sämtliche erhobenen Daten wurden im Rahmen der standardisierten Versorgung intensivpflichtiger Patienten mit schwerer Sepsis routinemäßig erfasst. Eine zusätzliche, studienspezifische Intervention erfolgte nicht. Als Quelle hierfür diente ein elektronisches Patienten-Dokumentations- und Management-System, PDMS (ICM Version 7.0, Fa. Dräger Medical GmbH, Deutschland, Lübeck), wodurch eine spätere Nachvollziehbarkeit der Einträge und deren Änderungen jederzeit gewährleistet bleibt.

Zur Wahrung der Persönlichkeitsrechte der Patienten und zur Erleichterung der späteren Auswertung und Analyse, wurden die Daten in pseudonymisierter Form in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2010, Fa. Microsoft Corp., Deutschland, Unterschleißheim) übertragen und auf einem passwortgeschützten Klinikrechner gesichert.

Die Speicherung der dazugehörigen Patientenidentifikationsliste erfolgte an separater, ebenfalls geschützter Stelle.

Die Erfassung der Daten erfolgte über einen Zeitraum von maximal 7 Tagen bzw. bis zum Zeitpunkt des Versterbens des Patienten, seiner Verlegung auf eine andere Station oder der Beendigung des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Eine Nachbeobachtung nach Entlassung aus dem Krankenhaus fand nicht statt.

Als primärer Endpunkt der Studie diene die Krankenhausmortalität. Diese bezieht sich sowohl auf ein Versterben während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, als auch auf ein anschließendes Versterben auf einer peripheren Station.

Patienten, welche in ein externes Krankenhaus verlegt wurden, werden als Überlebende geführt, da eine spätere Abfrage des Überlebensstatus nicht durch die Vorgaben der Ethikkommission gedeckt gewesen wäre.

Folgende, in Tabelle 5 dargestellten und im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung erhobene Parameter, wurden für die vorliegende Studie übernommen.

**Tabelle 5:** Auflistung der erfassten Parameter

I. Einmalig erhobene Parameter	
-	Geschlecht
-	Geburtsdatum bzw. Alter
-	Größe (cm)
-	Gewicht (kg)
-	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
-	Aufnahmedatum Krankenhaus (tt.mm.jjjj)
-	Aufnahmedatum Intensivstation (tt.mm.jjjj)
-	Entlassdatum Intensivstation (tt.mm.jjjj)
-	Entlassdatum Krankenhaus (tt.mm.jjjj)
-	Beatmungsdauer während des gesamten ITS-Aufenthaltes (h)
-	Outcome Intensivstation (Überlebensstatus)
-	Outcome Krankenhaus (Überlebensstatus)
II. Täglich erhobene Parameter während des Beobachtungszeitraums	
<i>Hämodynamik:</i>	
-	Messmethode (PAK vs. PiCCO)
-	Herzfrequenz (1/min)
-	Körpertemperatur (°C)
-	ZVD = zentraler Venendruck (mmHg)
-	Psys = systolischer arterieller Blutdruck (mmHg)
-	Pm = mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)
-	Pdia = diastolischer arterieller Blutdruck (mmHg)
-	CI = Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )
-	CO = Cardiac Output (l/min)
-	CPI = Cardiac Power Index (W/m <sup>2</sup> )
-	SVR = systemischer Gefäßwiderstand (dyne*s*cm <sup>-5</sup> )
-	SVRI = systemisch vaskulärer Widerstandsindex (dyne*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>-2</sup> )
-	PAPsys =systolischer pulmonal-arterieller Druck (mmHg) <sup>1)</sup>

- PAPdia = diastolischer pulmonal-arterieller Druck (mmHg) <sup>1)</sup>
- PAPm = mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mmHg) <sup>1)</sup>
- PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand (dyne\*s\*cm<sup>-5</sup>) <sup>1)</sup>
- PVRI = pulmonaler Gefäßwiderstandsindex (dyne\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>-2</sup>) <sup>1)</sup>
- P<sub>cw</sub> = pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (mmHg) <sup>1)</sup>
- GEDVI = global enddiastolischer Volumen-Index (ml/m<sup>2</sup>) <sup>2)</sup>
- ITBVI = intrathorakaler Blutvolumen-Index (ml/m<sup>2</sup>) <sup>2)</sup>
- CFI = cardiac function index (1/min) <sup>2)</sup>
- GEF = global ejection fraction (%)
- ELWI = extravascular lung water index (ml/kg) <sup>2)</sup>
- PVPI = pulmonary vascular permeability index
- ACP = afterload related cardiac performance (%)

#### **Beatmung:**

- Beatmungsform:  
Spontanatmung / nicht-invasive Beatmung / assistierte invasive Beatmung / kontrollierte invasive Beatmung
- AF = Atemfrequenz (1/min)
- AMV = Atemminutenvolumen (l/min)
- PEEP = positive endexpiratory pressure (mbar)
- PIP = peak inspiratory pressure (mbar)
- Pmean = mean airway pressure (mbar)
- VT = Tidalvolumen (ml)
- VT/kg = Relatives Tidalvolumen (ml/kg KG)

#### **Labor:**

- Tropl = Troponin I (ng/ml)
- CK = Creatinkinase (µmol/l\*s)
- Krea = Kreatinin (µmol/l)
- GFR = glomeruläre Filtrationsrate ((ml/min)/1)
- BNP = brain natriuretic peptide (pg/ml)
- Leukos = Leukozyten (Gpt/l)
- Hb = Hämoglobin (mmol/l)
- Hkt = Hämatokrit (l/l)
- CRP = C-reaktives Protein (mg/l)
- INR = International Normalized Ratio
- PCT = Procalcitonin (ng/ml)

#### **Arterielle BGA:**

- Lactat (mmol/l)
- PaCO<sub>2</sub> = arterieller Kohlendioxidpartialdruck (kPa)

#### **Zentralvenöse BGA:**

- CVSO<sub>2</sub> = zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung (%)

#### **Scores:**

- APACHE-II
- SOFA
- SAPS II

#### **Medikamente:**

- Statine (ja/nein)
- Betablocker (ja/nein)
- Immunglobuline (ja/nein)
- Levosimendan (ja/nein)
- Noradrenalin (mg/d)
- Dobutamin (mg/d)

<sup>1)</sup> nur bei PAK <sup>2)</sup> nur bei PiCCO

### 3.3. Datenauswertung und statistische Analyse

Die Planung der Studie fand in Zusammenarbeit mit Fr. Dr. rer. nat. Christine Lautenschläger, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität, statt.

Die Datenauswertung wurde unter Zuhilfenahme der Statistiksoftware SPSS Statistics Version 22 (IBM GmbH, Deutschland, Ehningen) durchgeführt.

Zunächst erfolgte eine Überprüfung der kontinuierlichen Parameter auf Normalverteilung mittels Shapiro Wilk Test.

In der deskriptiven Statistik wurde für normalverteilte Variablen das arithmetische Mittel mit Standardabweichung bzw. für jene mit schiefer Verteilung der Median mit Interquartilsabstand bestimmt und angegeben.

Als präformierte Subgruppen wurden Patienten definiert, bei denen die Hämodynamik ausschließlich mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK) oder ausschließlich mit dem PiCCO-System (PiCCO) gemessen wurde.

Die Definition des Schweregrades der septischen Kardiomyopathie anhand des ACP-Wertes weicht in der vorliegenden Arbeit geringfügig vom ursprünglichen Prüfplan ( $\geq 80\%$  bzw.  $< 80\%$ ) ab:

Normalbereich: ACP  $> 80\%$ , pathologisch: ACP  $\leq 80\%$ .

Diese Änderung wirkt sich jedoch nicht auf die folgende Auswertung aus, da kein Patient einen exakten Wert von  $80\%$  erreichte.

Für die Testung des Outcomes, als kategoriale Variable, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie der Exakte Test nach Fisher angewandt.

Zusätzlich erfolgten Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meyer für beiden Subgruppen, die mittels Log-Rank-Tests (Mantel-Cox) überprüft wurden.

Zur Beurteilung der Sensitivität des ACP wurden ROC-Kurven (=Receiver Operating Characteristics) erstellt und die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet.

Als nichtparametrischer Test des ACP-Wertes an Tag 1 und den Subgruppen „Überlebende“ vs. „Nicht-Überlebende“ kam eine Mann-Whitney-U-Analyse zum Einsatz.

Für alle statistischen Analysen im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### **3.4. Ethische Aspekte**

Ethische Bedenken ergeben sich bei vorliegender Beobachtungsstudie aus Sicht des Autors nicht, da sämtliche Parameter im Rahmen der patientenzentrierten, bestmöglichen intensivmedizinischen Therapie angefallen sind und keine darüber hinausgehenden, studienspezifischen Interventionen erfolgten. Die Wahrung der Patientenrechte, gemäß Bundesdatenschutzgesetz (Deutscher Bundestag 2003) wurde durch die Pseudonymisierung der Daten gewährleistet.

Die Unbedenklichkeit wurde im Voraus durch ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität vom 23.04.2014 unter Vorsitz von Prof. Dr. med. H. M. Behre bestätigt.

Die Vorgaben der Deklaration von Helsinki sowie der GCP-Verordnung wurden beachtet und eingehalten (World Medical Association 1964; Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2004).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden über den Beobachtungszeitraum 862 Patienten einer internistischen Intensivstation auf das Vorliegen einer schweren Sepsis gescreent. 137 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.

Die Erfassung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings erfolgte bei 71 % der Probanden (n=98) ausschließlich mittels PiCCO-System und bei 29 % der Studienteilnehmer mittels PAK (n=39).

Die Datenerhebung erstreckte sich über einen Zeitraum von maximal 7 Tagen bzw. bis zum Zeitpunkt des Versterbens des Patienten, seiner Verlegung auf eine andere Station oder der Beendigung des erweiterten hämodynamischen Monitorings aus unterschiedlichen Gründen.

Tabelle 6 liefert einen Überblick über die Häufigkeit der erhobenen ACP-Messwerte an den jeweiligen Untersuchungstagen (unabhängig von der jeweiligen Messmethode).

Es wird ersichtlich, dass diese im Verlauf des Beobachtungszeitraumes durch o.g. Einflüsse deutlich abnehmen. Dies war einer der Gründe, weshalb für die folgenden Auswertungen meist die Messwerte an Tag 1 vergleichend herangezogen wurden. Zudem hatte sich der ACP-Wert in den vorangegangenen Studien (Werdan et al. 2011; Wilhelm et al. 2013) als früher Prädiktor für das Ausmaß der septischen Kardiomyopathie dargestellt.

**Tabelle 6:** Häufigkeit der erhobenen ACP-Messwerte an den jeweiligen Untersuchungstagen

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Gültige N	137	113	92	80	66	54	38
Anteil (%)	100	83	67	58	48	39	28

#### 4.1.1. Beschreibung der Studienpopulation und deren Subgruppen

Tabelle 7 liefert einen Abriss über die Verteilung der soziodemografischen Eigenschaften des Studienkollektivs.

Das mediane Lebensalter aller Probanden lag bei 65 Jahren. Dies traf auch auf die Subgruppe der Patienten mit PiCCO zu, wohingegen Patienten der PAK-Gruppe im Median ein Jahr älter waren, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,17$ ).

Deutlicher wird dieser Unterschied bei Generierung von Subgruppen bezüglich des Lebensalters: der Anteil der über 75-Jährigen liegt bei Patienten mit PAK um ca. 10 % höher, als in der Vergleichsgruppe.

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch innerhalb der Subgruppen überwog der Anteil der männlichen Probanden. Bei Patienten mit hämodynamischer Messung mittels PiCCO-System lag er bei 60 %, bei jenen mit Pulmonalarterienkatheter bei 66 %.

In beiden Subgruppen findet sich ein gemäß WHO-Definition erhöhter Anteil an übergewichtigen Patienten. Der mediane Body Mass Index (BMI) betrug in der PiCCO-Gruppe 27,3 kg/m<sup>2</sup> bzw. in der PAK-Gruppe 26,7 kg/m<sup>2</sup> und unterschied sich somit nicht wesentlich voneinander (p=0,72).

**Tabelle 7:** Soziodemografische Daten

		Gesamt- population	PiCCO	PAK	Signifikanz (2-seitig)
<b>Probanden</b>	Gültige N	137	98	39	-
	Anteil (%)	100	71	29	
<b>Alter (Jahre)</b>	Median	65	65	66	0,172
	Perzentil 25	58	57	60	
	Perzentil 75	76	75	78	
<b>Subgruppe Alter</b>	Gültige N	98	73	26	1)
	<b>&lt;75 Jahre</b> Anteil (%)	72	74	65	
	Gültige N	39	25	14	
	<b>≥75 Jahre</b> Anteil (%)	28	26	35	
<b>Geschlecht</b>	Gültige N	52	39	13	1)
	<b>weiblich</b> Anteil (%)	38	40	33	
	Gültige N	85	59	26	
	<b>männlich</b> Anteil (%)	62	60	66	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Median	27	27	26	0,722
	Perzentil 25	25	25	24	
	Perzentil 75	31	31	31	

<sup>1)</sup> keine Prüfung auf Normalverteilung bei nominal skaliertem Parameter

In Tabelle 8 sind Ergebnisse zusammengefasst, die sich auf die Behandlung und den Krankenhausaufenthalt der Probanden beziehen.

Sowohl die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, als auch jene im Krankenhaus insgesamt, zeigt in beiden Subgruppen eine gute Vergleichbarkeit. So waren die Patienten im Mittel jeweils etwa eine Woche in intensivmedizinischer Behandlung bzw. ca. 10 Tage im Krankenhaus, bevor sie entweder verstarben oder entlassen wurden. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen lagen somit nicht vor (p=0,09 bzw. 0,24)

In der gesamten Studienpopulation waren 82 % der Patienten, zumindest zeitweise, auf eine Beatmung (invasiv oder non-invasiv) im Rahmen des Intensivaufenthaltes angewiesen. In der PAK-Gruppe lag dieser Anteil mit 90 % tendenziell höher, wohingegen bei den PiCCO-Probanden rund 10 % seltener beatmet werden mussten.

Zudem zeigte sich die Summe der Beatmungsstunden bei Studienteilnehmern mit Pulmonalarterienkatheter im Trend etwa 23 % höher als in der Vergleichsgruppe und betrug im Median 199 Stunden, also etwa 8,3 Tage ( $p=0,88$ ).

Die Krankenhausletalität der Patienten mit schwerer Sepsis erreichte in der vorliegenden Studie annähernd 50 %. Der Anteil der Verstorbenen lag hierbei in der Gruppe der PiCCO-Patienten mit 53 % moderat höher als in der Vergleichsgruppe. Im Gegensatz hierzu ließ sich bezüglich des Outcomes auf der Intensivstation eine tendenziell erhöhte Mortalität bei Patienten mit Pulmonalarterienkatheter aufzeigen.

**Tabelle 8:** Daten bezüglich des stationären Aufenthaltes

		Gesamt- population	PiCCO	PAK	Signifikanz (2-seitig)	
<b>Aufenthalt ITS (Tage)</b>	Median	8	7	9	0,907	
	Perzentil 25	3	3	2		
	Perzentil 75	15	16	14		
<b>Aufenthalt Krankenhaus (Tage)</b>	Median	10	11	9	0,235	
	Perzentil 25	4	4	2		
	Perzentil 75	21	22	18		
<b>Beatmung an Tag 1</b>	<b>ja</b>	Gültige N	113	78	35	1)
		Anteil (%)	82	79	90	
	<b>nein</b>	Gültige N	24	20	4	
		Anteil (%)	18	21	10	
<b>Beatmungsdauer (h)</b>	Median	177	162	199	0,881	
	Perzentil 25	73	83	66		
	Perzentil 75	311	329	303		
<b>Outcome ITS</b>	<b>nicht-überlebt</b>	Gültige N	63	46	17	1)
		Anteil (%)	46	47	44	
	<b>überlebt</b>	Gültige N	74	52	22	
		Anteil (%)	54	53	56	
<b>Outcome Krankenhaus</b>	<b>nicht-überlebt</b>	Gültige N	70	52	18	1)
		Anteil (%)	51	53	46	
	<b>überlebt</b>	Gültige N	67	46	21	
		Anteil (%)	49	47	54	

<sup>1)</sup> keine Prüfung auf Normalverteilung bei nominal skaliertem Parameter

Mögliche Marker zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung sind in Tabelle 9 wiedergegeben. Die genannten Parameter wurden während des Beobachtungszeitraumes täglich erhoben, dargestellt sind in Tabelle 9 die jeweiligen Werte am ersten

Tag, definiert als der Zeitpunkt der Diagnosestellung „schwere Sepsis oder septischer Schock“ und Beginn der Erhebung erweiterter hämodynamischer Parameter.

Die Verteilung der ACP-Scores an Tag 1 zeigt prinzipiell eine gute Vergleichbarkeit, wenngleich Probanden in der PAK-Subgruppe im Trend niedrigere Werte aufweisen, jedoch ohne entsprechende Signifikanz ( $p=0,30$ ).

Betrachtet man die Resultate der zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei Intensivpatienten etablierten Scoring-Systeme (SOFA, APACHE II und SAPS II), so zeigen sich überzufällig niedrigere APACHE II-Scores ( $p=0,047$ ) sowie SAPS II-Scores ( $p=0,041$ ) an Tag 1 in der PiCCO-Subgruppe, was für einen höheren Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit Pulmonalarterienkatheter im untersuchten Kollektiv spricht.

Diese These wird durch Betrachtung des erhobenen Troponin I an Tag 1 gestützt, da Patienten mit Pulmonalarterienkatheter relevant höhere Werte aufweisen, als jene aus der PiCCO-Gruppe ( $p=0,005$ ).

**Tabelle 9:** Einschätzung der Erkrankungsschwere (Werte jeweils an Tag 1)

		Gesamt- population	PiCCO	PAK	Signifikanz (2-seitig)
<b>ACP (%)</b>	Median	75	75	72	0,301
	Perzentil 25	62	63	59	
	Perzentil 75	87	89	83	
<b>Subgruppen ACP</b>	Gültige N	48	36	12	1)
	>80 % Anteil (%)	35	37	31	
	Gültige N	89	62	27	
	≤80 % Anteil (%)	65	63	69	
<b>Troponin I (ng/ml)</b>	Median	0,21	0,17	0,46	0,005
	Perzentil 25	0,07	0,05	0,14	
	Perzentil 75	1,12	0,78	3,67	
<b>BNP (pg/ml)</b> (bei Aufnahme)	Median	589	576	707	0,500
	Perzentil 25	260	242	335	
	Perzentil 75	1349	1100	1896	
<b>SOFA</b>	Median	13	13	13	0,985
	Perzentil 25	11	10	11	
	Perzentil 75	15	16	15	
<b>APACHE II</b>	Median	33	32	34	0,047
	Perzentil 25	27	27	30	
	Perzentil 75	37	36	38	
<b>SAPS II</b>	Median	68	66	75	0,041
	Perzentil 25	59	56	60	
	Perzentil 75	80	78	84	

<sup>1)</sup> keine Prüfung auf Normalverteilung bei nominal skaliertem Parameter

In Tabelle 10 sind ausgewählte Parameter der hämodynamischen Messung zu Beginn des Beobachtungszeitraumes aufgeführt.

Probanden der Subgruppe PiCCO wiesen an Tag 1 ein statistisch relevant höheres Schlagvolumen (SV) auf, als jene mit PAK ( $p=0,04$ ). Der Unterschied lag hierbei im Median bei gut 10 ml.

Bezüglich des Herzzeitvolumens (CO) wurde das  $\alpha$ -Niveau von 0,05 hingegen knapp verfehlt, wenngleich sich beim Herzindex (CI) an Tag 1 höhere Werte bei Patienten mit PiCCO-System zeigten ( $p=0,03$ ).

Ähnlich verhielt es sich mit den für die vorliegende Arbeit entscheidenden Parametern, welche den systemischen Gefäßwiderstand quantifizieren. Der SVR an Tag 1 unterschied sich nur geringfügig innerhalb der Subgruppen. Für den SVRI hingegen, welcher ebenfalls als Parameter der Nachlast des Herzen interpretiert werden kann, zeigten sich in der PAK-Gruppe signifikant höhere Werte am ersten Tag ( $p=0,012$ ).

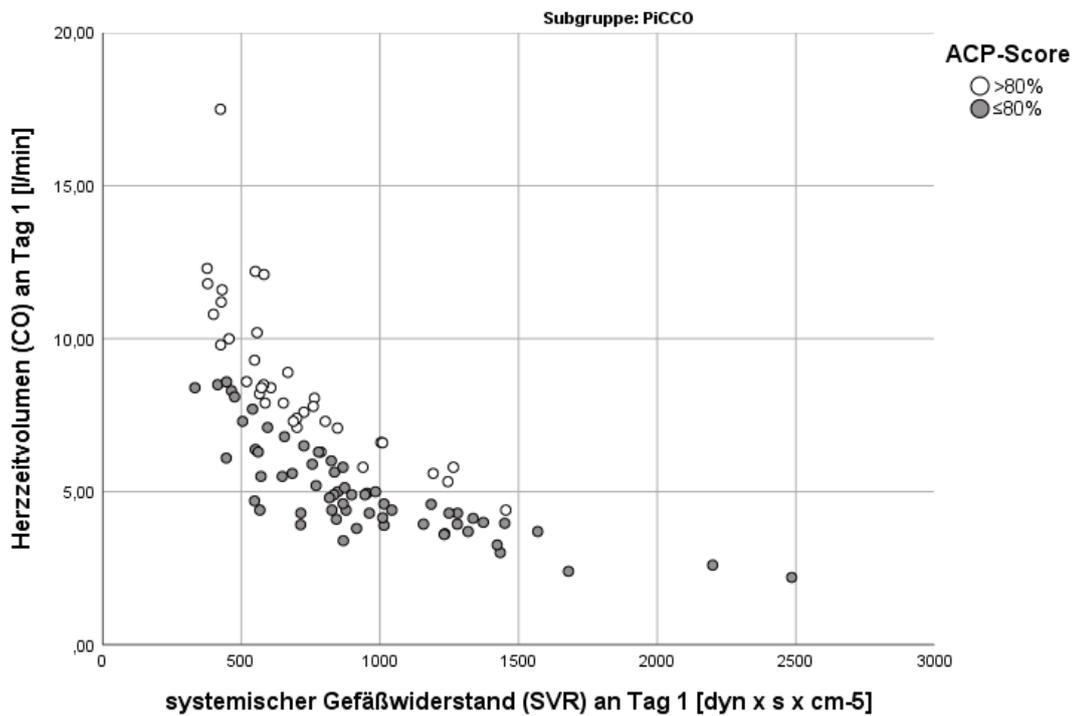
**Tabelle 10:** Hämodynamik-Messwerte (jeweils an Tag 1)

		Gesamt- population	PiCCO	PAK	Signifikanz (2-seitig)
<b>SV (ml)</b>	Median	58	62	51	0,040
	Perzentil 25	43	45	36	
	Perzentil 75	82	83	78	
<b>CO (l/min)</b>	Median	6	6	5	0,061
	Perzentil 25	4	4	4	
	Perzentil 75	8	8	6	
<b>CI (l/min/ m<sup>2</sup>)</b>	Median	3	3	3	0,034
	Perzentil 25	2	2	2	
	Perzentil 75	4	4	3	
<b>SVR (dyne*s*cm<sup>-5</sup>)</b>	Median	818	783	940	0,054
	Perzentil 25	586	567	662	
	Perzentil 75	1097	1010	1217	
<b>SVRI (dyne*s*cm<sup>-5</sup>*m<sup>-2</sup>)</b>	Median	1560	1430	1871	0,012
	Perzentil 25	1117	1090	1239	
	Perzentil 75	2101	1970	2486	

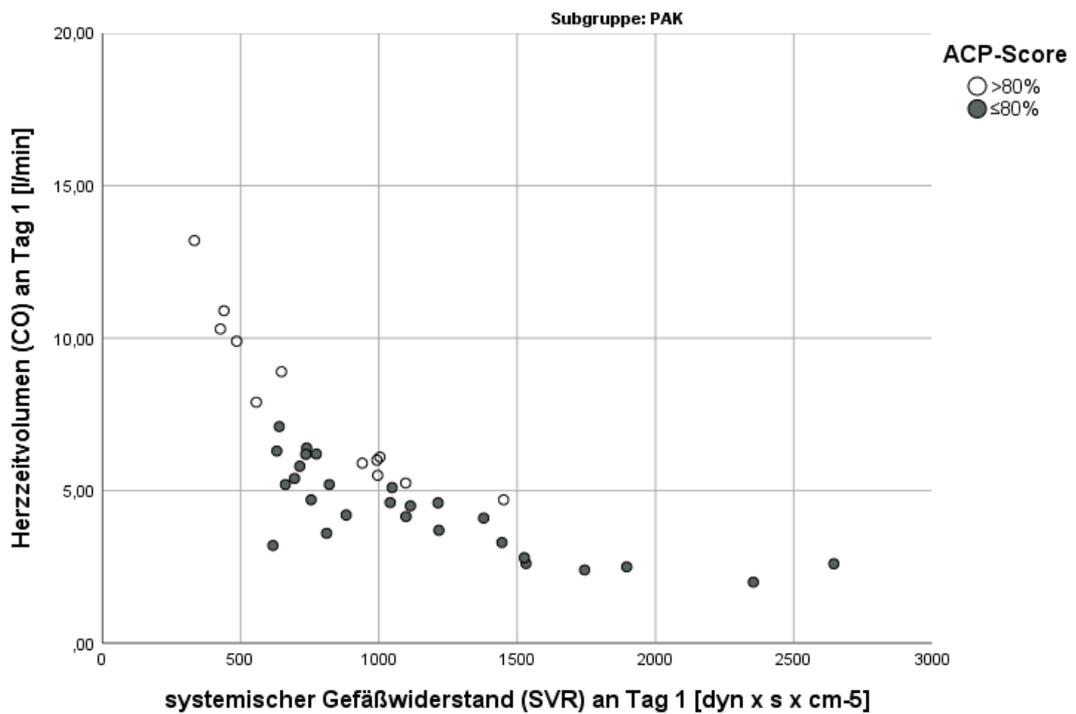
#### 4.1.2. Prävalenz pathologischer ACP-Werte

In Abbildung 4 und Abbildung 5 sind für die beiden Subgruppen der Hämodynamik-Messmethode die empirisch ermittelten ACP-Werte in Form einer Punktwolke dargestellt, welche sich aus den gemessenen Parametern CO und SVR errechnen (vgl. Formel S.10).

Die Graphiken machen neben der inversen Beziehung zwischen CO und SVR, die als physiologisch gilt, die Prävalenz pathologischer ACP-Werte erkenntlich. Als „pathologisch“ wurden Werte  $\leq 80$  % definiert.



**Abbildung 4:** Korrelation von Herzeitvolumen (CO) und systemischem Gefäßwiderstand (SVR) bei Patienten der Subgruppe PiCCO



**Abbildung 5:** Korrelation von Herzeitvolumen (CO) und systemischem Gefäßwiderstand (SVR) bei Patienten der Subgruppe PAK

## 4.2. Einfluss der HD-Methode auf die prognostische Aussagekraft des ACP

### 4.2.1. Chi-Quadrat-Test

Aus Tabelle 11 geht hervor, dass mit Hilfe einer Chi-Quadrat-Analyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Krankenhausletalität zwischen Patienten mit definitionsgemäß normalem ACP über 80 % und solchen mit eingeschränkten Werten ( $\leq 80\%$ ) aufgezeigt werden konnten, sowohl wenn diese ausschließlich mittels PiCCO bzw. PAK erhoben wurden.

Nichtsdestotrotz fanden sich in beiden Subgruppen mehr Überlebende als Nicht-Überlebende bei Patienten mit definitionsgemäß normwertigem ACP-Score und vice versa.

Somit liegt unabhängig von der HD-Messmethode zumindest ein Trend für ein besseres Outcome bei ACP-Werten über 80 % vor.

**Tabelle 11:** Prognostische Aussagekraft eines pathologischen ACP-Wertes ( $\leq 80\%$ ) an Tag 1 in Abhängigkeit der HD-Methode

		PiCCO					PAK		
		Outcome KH		Gesamt			Outcome KH		Gesamt
		nicht- überlebt	überlebt		nicht- überlebt	überlebt			
ACP	>80%	15	21	36	ACP	>80%	4	8	12
	$\leq 80\%$	37	25	62		$\leq 80\%$	14	13	27
Gesamt		52	46	98	Gesamt		18	21	39

$\chi^2$  nach Pearson=2,966, p=0,085  
Exakter Test nach Fisher p=0,097 (2-seitig)

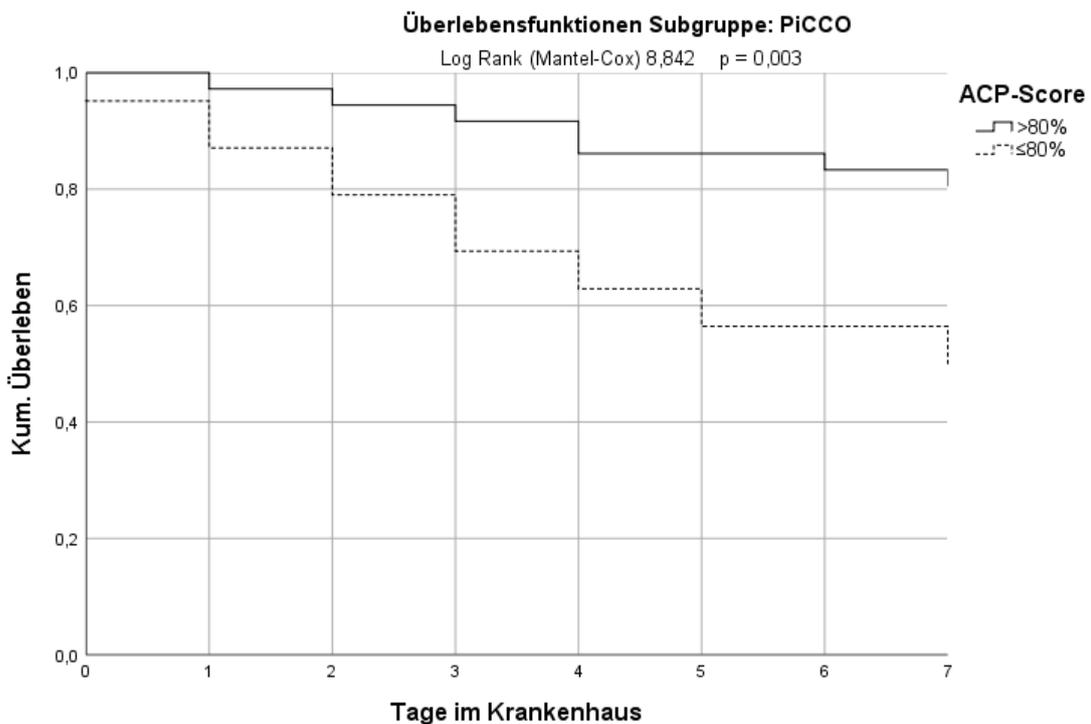
$\chi^2$  nach Pearson=1,146, p=0,284  
Exakter Test nach Fisher p=0,322 (2-seitig)

#### 4.2.2. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Es erfolgte eine Analyse des primären Zielkriteriums (ACP-Wert an Tag 1) mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für die beiden zur Anwendung gekommenen HD-Messmethoden. Als statistischer Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen wurde eine Log-Rank-Testung durchgeführt.

In den folgenden beiden Graphiken wurde eine entsprechende Überlebenszeitanalyse über 7 Tage hinweg, also den maximalen Zeitraum der täglichen Datenerhebung, gewählt.

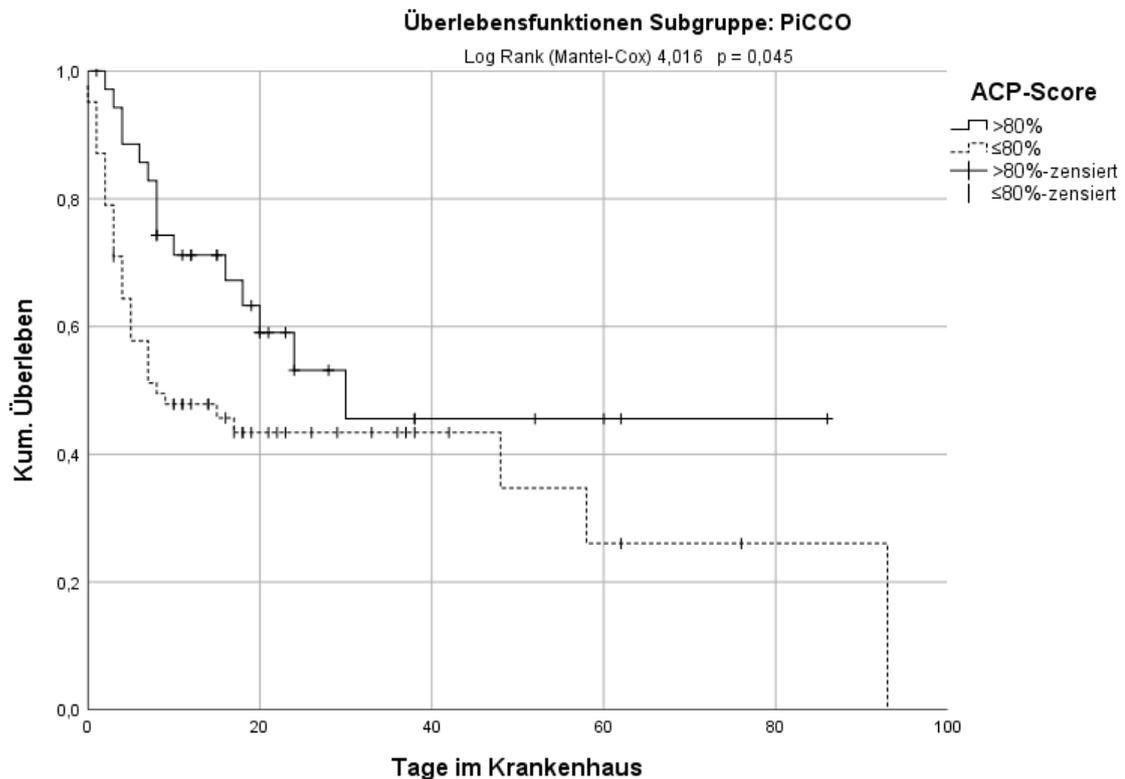
Abbildung 6 ist zu entnehmen, dass sich statistisch relevante Unterschiede in der Krankenhausmortalität innerhalb der ersten 7 Tage zwischen Patienten mit normwertigem ACP (>80 %) und jenen mit eingeschränkten Werten ( $\leq 80\%$ ) in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigen ( $p=0,003$  nach Log-Rank).



**Abbildung 6:** Überlebenszeitanalyse über 7 Tage nach Kaplan-Meier für Subgruppe PiCCO

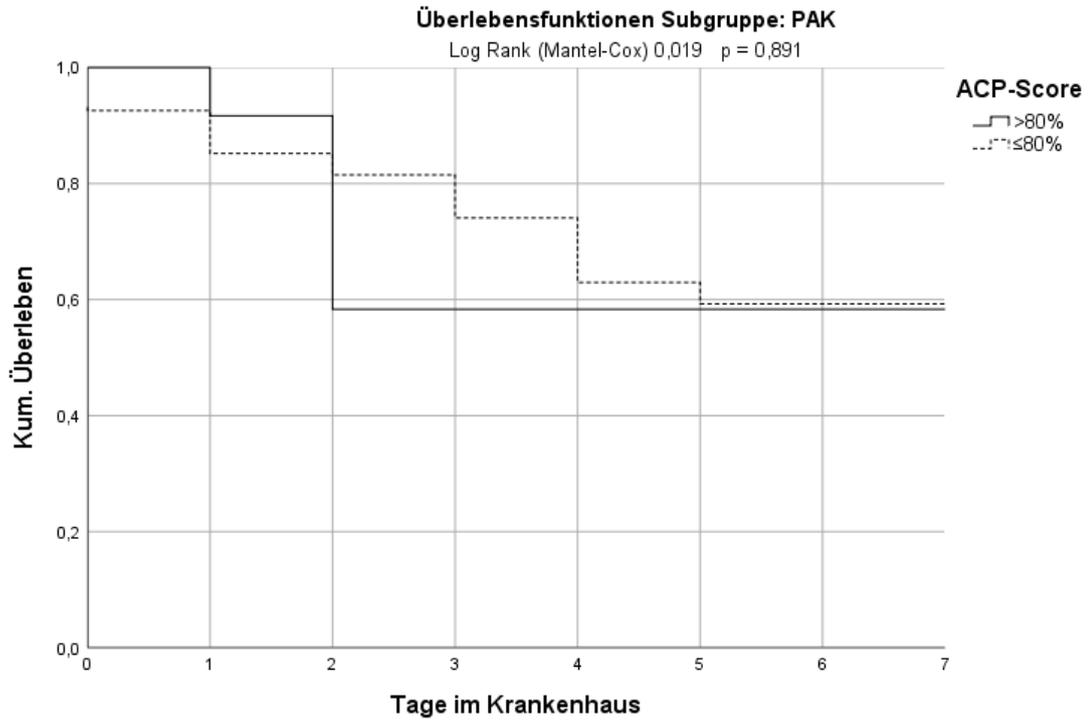
Zusätzlich wurden auch Analysen über den maximalen Zeitraum der Krankenhausverweildauer bis zur Entlassung bzw. dem Versterben des Patienten durchgeführt. Deren Ergebnisse sind für die Subgruppe PiCCO in Abbildung 7 dargestellt.

Es wird ersichtlich, dass sich auch für einen längeren Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede der Letalität zwischen Patienten mit normwertigem ACP (>80 %) und jenen mit eingeschränkten Werten ( $\leq 80$  %) in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigen ( $p=0,045$  nach Log-Rank).



**Abbildung 7:** Überlebenszeitanalyse der Krankenhausverweildauer nach Kaplan-Meier für Subgruppe PiCCO

Wie aus Abbildung 8 zu entnehmen ist, zeigt sich für die Subgruppe PAK zwar visuell eine Separierung der Überlebenszeitkurven für normwertige und eingeschränkte ACP-Werte, in der Log-Rank-Berechnung konnte dies jedoch nicht bestätigt werden ( $p=0,89$ ). Ebenso verhält es sich für den PAK bei der Analyse über den Zeitraum der gesamten Krankenhausverweildauer (nicht graphisch dargestellt).



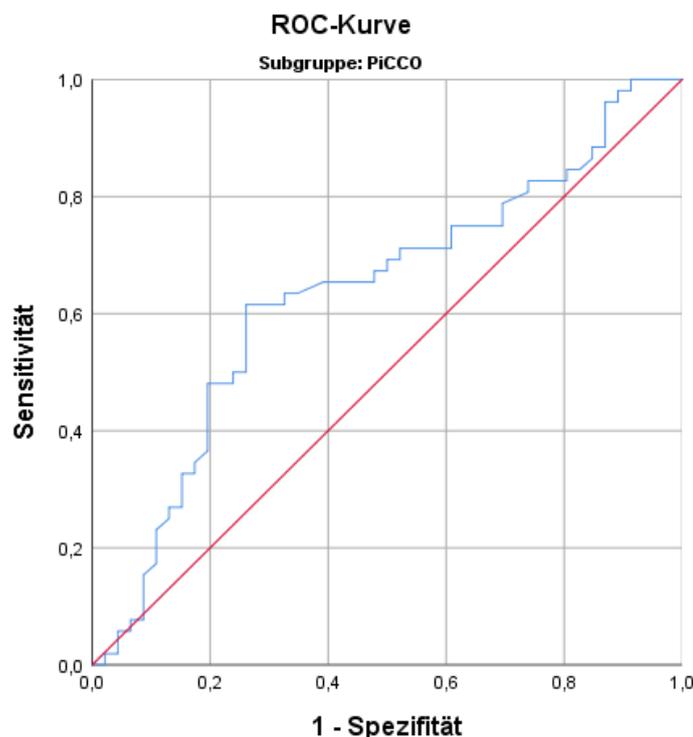
**Abbildung 8:** Überlebenszeitanalyse über 7 Tage nach Kaplan-Meier für Subgruppe PAK

#### 4.2.3. ROC-Kurven: ACP-Wert an Tag 1 vs. Tod im Krankenhaus

Als weiterer statistischer Test wurde die Trennschärfe des ACP-Scores für seine prognostische Aussagekraft bezüglich Krankenhausletalität bei Patienten mit schwerer Sepsis mithilfe einer Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristic – kurz ROC-Kurve) bewertet.

Hierbei unterschied sich die Fläche unter der Kurve (AUC) als Ausmaß der Schätzgüte bei Patienten der Subgruppe PiCCO (siehe Abbildung 9) signifikant von der Wahrheitsfläche 0,5 ( $p=0,022$ ) und lässt somit die Aussage zu, dass der ACP-Wert an Tag 1 ein Prädiktor für die Krankenhausmortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis darstellt. Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass die Aussagekraft bei einer Fläche von 0,63 als „schwach“ einzustufen ist.

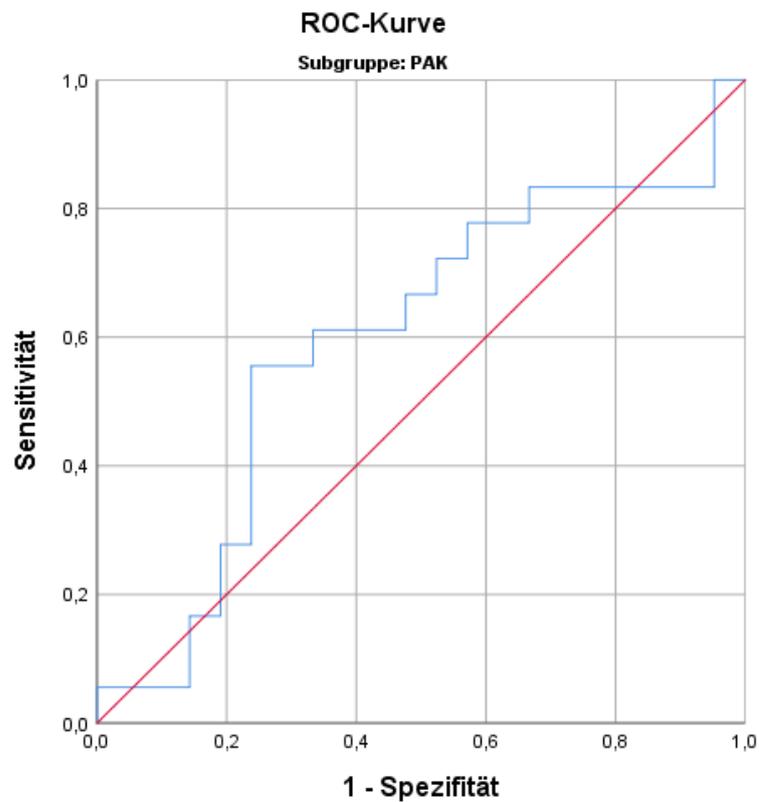
PiCCO			
Fläche (AUC)	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	95% Konfidenzintervall
0,634	0,057	$p=0,022$	Untergrenze 0,52 Obergrenze 0,75



**Abbildung 9:** ROC-Kurve PiCCO: ACP-Wert an Tag 1 vs. Tod im Krankenhaus

Für Probanden mit Pulmonalarterienkatheter (siehe Abbildung 10) konnte im Rahmen der vorliegenden Studie hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied der Fläche unter der Kurve im Rahmen der ROC-Analyse postuliert werden ( $p=0,310$ ).

PAK				
Fläche (AUC)	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
0,595	0,095	$p=0,310$	Untergrenze	0,41
			Obergrenze	0,78



**Abbildung 10:** ROC-Kurve PAK: ACP-Wert an Tag 1 vs. Tod im Krankenhaus

#### 4.2.4. Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus

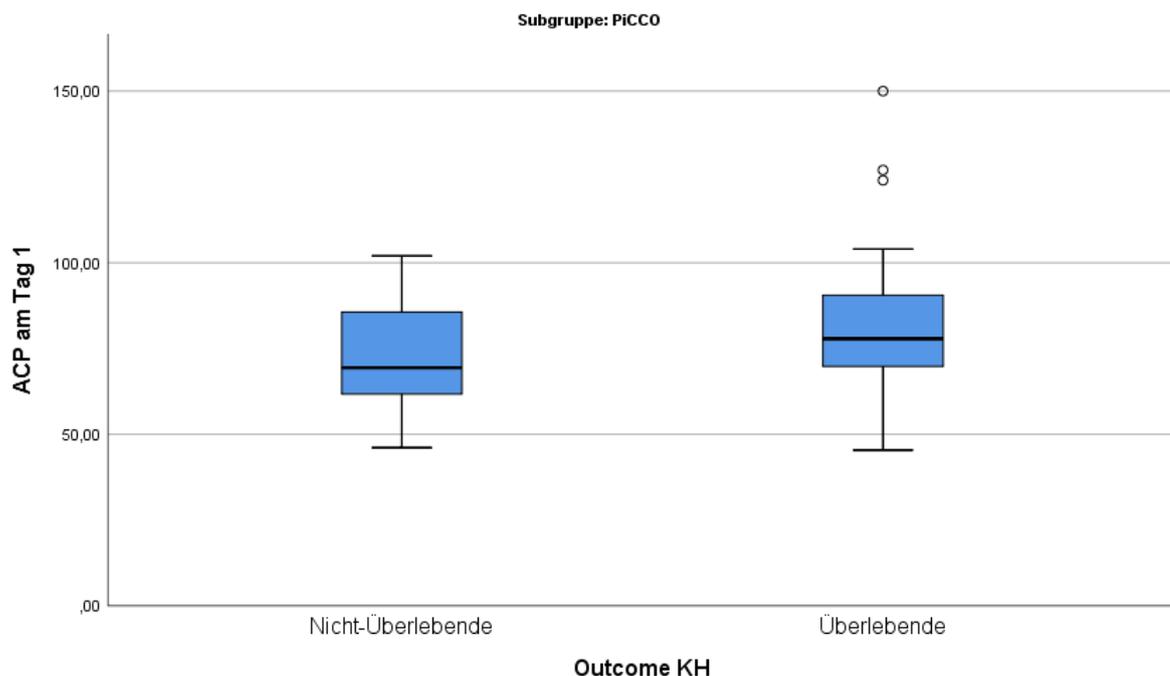
Aus Tabelle 12 sowie Abbildung 11 geht hervor, dass Patienten der Subgruppe PiCCO, die im Krankenhaus verstorben sind, im Median mit 69 % einen signifikant niedrigeren ACP-Wert an Tag 1 aufwiesen, als jene die das Krankenhaus lebend verlassen konnten und über einen medianen ACP-Wert am ersten Tag der Diagnosestellung von 78 % verfügten ( $p=0,02$ ).

Bei Probanden mit PAK hingegen, lässt sich dieser Unterschied zwar visuell vermuten (siehe Abbildung 12), jedoch ohne entsprechende statistische Bestätigung ( $p=0,32$ ).

**Tabelle 12:** Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus

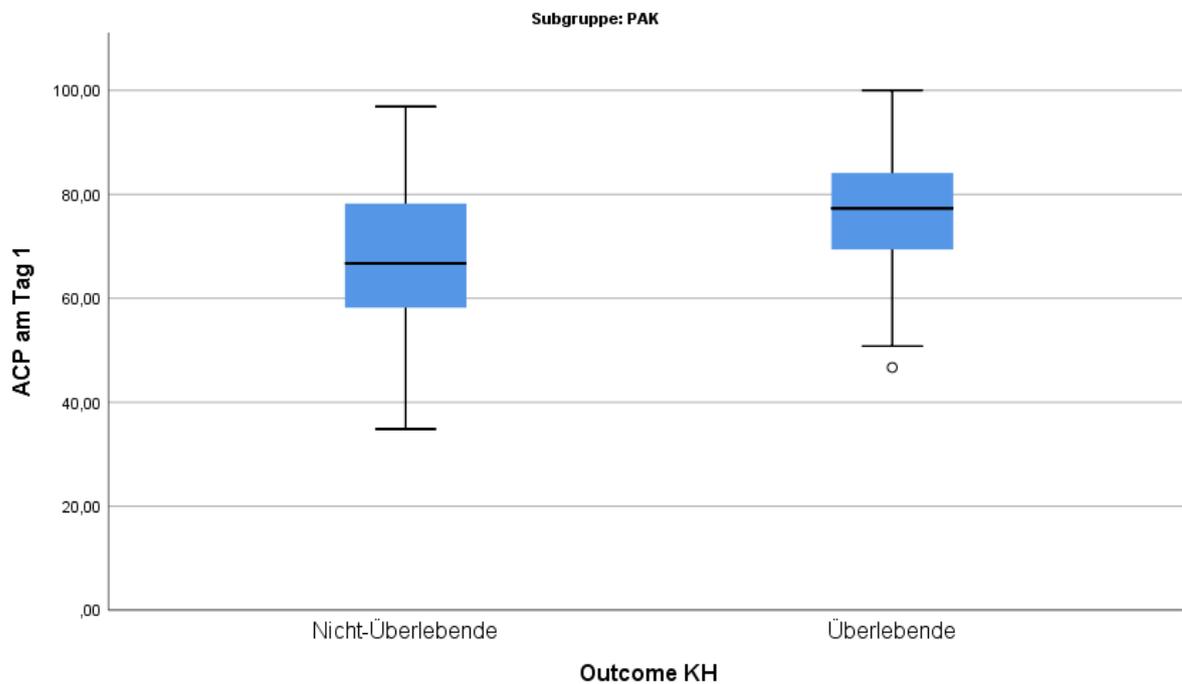
			Nicht-Überlebende	Überlebende
ACP Tag 1 (%)	<b>PiCCO</b>	Median	69	78
		Perzentil 25	58	62
		Perzentil 75	86	91
ACP Tag 1 (%)	<b>PAK</b>	Median	67	77
		Perzentil 25	54	51
		Perzentil 75	78	84

PiCCO		ACP an Tag 1	
Spearman-Rho	Outcome Krankenhaus	Korrelationskoeffizient	0,232
		<b>Signifikanz (2-seitig)</b>	<b>0,022</b>
		N	98



**Abbildung 11:** Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus für PiCCO

PAK			ACP an Tag 1
Spearman-Rho	Outcome Krankenhaus	Korrelationskoeffizient	0,165
		Signifikanz (2-seitig)	0,317
		N	39



**Abbildung 12:** Korrelation ACP-Wert an Tag 1 und Outcome Krankenhaus für PAK

## **5. Diskussion**

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, mögliche Einflüsse der Hämodynamik-Messmethode auf die prognostische Aussagekraft des ACP-Scores bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis zu untersuchen. Darüber hinaus sollten weitere Erkenntnisse zu Häufigkeit und Schweregrad der kardialen Organdysfunktion sowie dem Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings im Rahmen dieser Erkrankung erlangt werden.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie, ebenso wie deren zugrunde liegenden Methoden, kritisch diskutiert werden.

### **5.1. Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.1.1. Einfluss der Hämodynamik-Messmethode auf die prognostische Aussagekraft des ACP**

Die Eignung des ACP-Scores als mögliches diagnostisches Instrument zur Einschätzung des Schweregrades der septischen Kardiomyopathie und der damit einhergehenden Letalität konnte mit der gegenwärtigen Studie erneut bestätigt werden.

Welche Bedeutung hierbei der Wahl des Monitoringsystems zugeschrieben werden kann, war die Kernfragestellung dieser Dissertation.

In einem ersten Ansatz konnte durch die Analyse der Häufigkeitsverteilung mittels Chi-Quadrat-Test für keine der beiden Hämodynamikmessmethoden ein statistisch signifikanter Unterschied bei Kategorisierung des ACP-Wertes an Tag 1 in „normal“ (>80 %) und „erniedrigt“ ( $\leq 80$  %) zwischen Überlebenden und Verstorbenen aufgezeigt werden. Es lag jedoch in beiden Gruppen ein Trend für ein besseres Outcome bei ACP-Scores über 80 % und umgekehrt vor.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der limitierten Aussagekraft des Chi-Quadrat-Tests für kleine Stichproben begründet sein.

Darüber hinaus lagen in den beiden Vier-Felder-Tafeln, insbesondere für die PAK-Gruppe, teilweise sehr niedrige Frequenzen vor, was die Interpretation des klassischen Chi-Quadrat-Tests deutlich einschränkt. Um dieser weiteren Limitation zu begegnen, wurde ergänzend der Exakte Test nach Fisher angewandt, jedoch ebenfalls ohne Signifikanz.

Insgesamt ist der Chi-Quadrat-Test aufgrund der aufgeführten Limitationen nur eingeschränkt zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet, zumal keine Aussage über die Richtung eines möglicherweise gefundenen Unterschiedes getroffen werden kann.

Zur Beurteilung von Überlebenszeiten eignet sich hingegen die Kaplan-Meier-Analyse, welche weniger anfällig für kleine Stichprobengrößen ist und insbesondere zu Beginn des Beobachtungszeitraumes (also im linken Bereich der Grafik) eine gute Aussagekraft besitzt.

Im Rahmen der Kaplan-Meier-Analyse ist es für die PiCCO-Gruppe gelungen aufzuzeigen, dass eine Einschränkung der nachlastbezogenen Herzleistung  $\leq 80\%$  an Tag 1 mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit innerhalb der ersten 7 Tage einhergeht.

Diese Hypothese hielt auch einer Überlebenszeitanalyse über einen längeren Zeitraum, nämlich dem der Krankenhausverweildauer bis zum Versterben oder der Entlassung des Patienten, stand.

Die Subgruppe PAK hingegen erreichte diesbezüglich das geforderte Signifikanzniveau nicht.

Diese These konnte auch durch die ergänzend durchgeführten ROC-Analysen gestützt werden.

Ein positiver Korrelationskoeffizient für die Höhe des ACP-Wertes an Tag 1 und das Outcome bezogen auf die Krankenhausletalität konnte in der aktuellen Studie für die Subgruppe PiCCO ebenfalls postuliert werden.

Die prognostische Eignung des ACP-Scores konnten bereits Wilhelm et al. (2013) in einer Vorläuferstudie bestätigen. Allerdings beinhaltete diese Population lediglich Patienten mit frühen Stadien der ambulant erworbenen Sepsis, welche in einer Notaufnahme vorstellig geworden waren. Es wurden auch jene Patienten eingeschlossen, die im weiteren Verlauf nicht intensivpflichtig waren und auf eine periphere Station aufgenommen werden konnten.

Hieraus resultiert eine signifikante Differenz der Erkrankungsschwere zwischen den Studienpopulationen, welche sich anhand etablierter Scoring-Systeme abbilden lässt. So lag der SOFA-Score bei den von Wilhelm et al. untersuchten Patienten im Median bei 4 (2; 6) Punkten, wohingegen er im vorliegenden Kollektiv mit 13 (11; 15) Punkten relevant höher lag. Ebenso verhält es sich in Bezug auf den APACHE II-Score (17 vs. 33 Punkte im Median).

Darüber hinaus fand in der ProFS -Studie keine differenzierte Auswertung der zum Einsatz gekommenen Methoden der Hämodynamikmessung statt. Neben PAK und

PiCCO, welche lediglich bei 14,2 % der Probanden angewandt wurden, kamen vor allem das nicht-kalibrierte Pulskonturanalyseverfahren FlowTrac/Vigileo sowie das nicht-invasive TaskForce System zum Einsatz.

Folglich konnte mit der vorliegenden Arbeit erstmalig nachgewiesen werden, dass die Berechnung des ACP-Scores an Tag 1 auch bei intensivpflichtigen Patienten mit ausgeprägter Sepsis unterschiedlicher Ätiologie, als prognostisches Instrument für die Krankenhaussterblichkeit geeignet ist, sofern die Messung der erweiterten kardiozirkulatorischen Parameter mittels PiCCO erfolgte.

Mögliche Erklärungen für das Verfehlen des Signifikanzniveaus bei Patienten, welche eine HZV-Bestimmung mittels PAK erhielten, sollen im Folgenden diskutiert werden.

Augenscheinlich werden hierbei zunächst die Unterschiede bezüglich der Fallzahlen beider Subgruppen. Während lediglich 39 Patienten eine invasive HD-Messung mittels PAK erhielten, war die PiCCO-Gruppe mit 98 Probanden mehr als doppelt so groß. Diese evidente Diskrepanz der Gruppenstärken schränkt deren Vergleichbarkeit sowie die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich ein.

A priori hätte ebendiesem durch eine gezielte Zuordnung der Probanden zu den beiden Subgruppen anhand vordefinierter Merkmale begegnet werden können.

Alternativ könnte dem methodischen Problem mittels statistischer Verfahren, wie beispielsweise matched pairs - Analysen, auch im Nachhinein Rechnung getragen werden. Perspektivisch sollten diese Überlegungen in weiteren Studien Berücksichtigung erfahren.

Darüber hinaus könnten Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. akuter kardialer Ereignisse und einer daraus resultierenden nicht-septischen Genese der Kardiomyopathie eine Rolle spielen. Die zugrundeliegende Berechnung des ACP-Scores ist charakterisiert durch den erniedrigten SVR im Rahmen der Sepsis und dem in Relation hierzu unzureichenden Herzzeitvolumen. Im Gegensatz hierzu finden sich bei primär kardialer Ätiologie, wie beispielsweise der ischämischen Kardiomyopathie oder der Maximalausprägung, dem kardiogenen Schock, charakteristischerweise erhöhte periphere Gefäßwiderstände im Sinne eines Kompensationsmechanismus.

Eine systematische Erfassung der Vorerkrankungen der Patienten war im vorliegenden Studienprotokoll nicht Bestandteil. Es kann lediglich hypothetisiert werden, dass die Implementierung eines PAK eher bei Patienten mit zusätzlicher primär kardiologischer Erkrankung erfolgte. Diese Hypothese könnte dadurch gestützt werden, dass Patienten

mit PAK relevant niedrigere Schlagvolumina an Tag 1 aufwiesen, als jene der PiCCO-Gruppe (Median 51 ml vs. 62 ml,  $p = 0,04$ ). Andererseits unterschieden sich die BNP-Werte bei Aufnahme der Patienten nicht signifikant voneinander (Median 707 pg/ml bei PAK vs. 576 pg/ml bei PiCCO,  $p = 0,50$ ).

Wie aus Abbildung 4 und Abbildung 5 (siehe S. 32) ersichtlich wird, fanden sich in der PAK-Gruppe tendenziell mehr Patienten mit deutlich erhöhten SVR-Werten an Tag 1 als in der Vergleichsgruppe. Die absolute Anzahl der Patienten mit Werten über  $1500 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  war jedoch in beiden Gruppen gering, sodass eine statistisch relevante Auswirkung auf die Ergebnisse hierdurch eher unwahrscheinlich wird.

Wollte man einen potentiell negativen Einfluss auf die reine Quantifizierung der *septischen* Kardiomyopathie durch eine primär *kardial* bedingte Ursache der Organdysfunktion des Herzens ausschließen, so müssten beispielsweise kardial vorerkrankte Patienten oder jene mit einem akuten kardialen Ereignis aus der Studienpopulation ausgeschlossen werden. Inwiefern dies jedoch aus klinischer Sicht sinnvoll ist, darf durchaus angezweifelt werden, da es im Rahmen der schweren Sepsis charakteristischerweise zu einer multifaktoriellen Genese der kardiovaskulären Einschränkungen kommt.

Dellinger (2003) bezeichnete den septischen Schock aus diesem Grund auch als „Schmelztiegel verschiedener Schockätiologien“.

Ein weiterer potentieller Erklärungsansatz für Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft des ACP-Scores in Abhängigkeit der HD-Messmethoden, könnte in deren Paralleltest-Reliabilität begründet liegen. Das Herzzeitvolumen (CO) als wichtigste Messgröße zur Berechnung des ACP sollte demnach sowohl mittels PAK als auch mithilfe des PiCCO-Systems zuverlässig bestimmt werden können.

Diese Validierung der beiden genannten Verfahren wurde in mehreren Arbeiten, vornehmlich an chirurgischen bzw. herzchirurgischen Patienten durchgeführt. So fanden Della Rocca et al. (2002) bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, eine enge Korrelation der CO-Messwerte, wenn diese mittels intermittierender Thermodilutionsverfahren über einen einliegenden PAK oder aber durch transpulmonale Thermodilutionstechnik mit PiCCO erfolgten.

Pugsley und Lerner (2010) sprechen sich in ihrer Übersichtsarbeit ebenfalls für eine prinzipiell gute Vergleichbarkeit der beiden Messmethoden aus, wenngleich sie Limitationen in speziellen Situationen, wie beispielsweise Phasen signifikanter hämodynamischer Instabilität sehen.

Spoehr et al. (2007) untersuchten in einer prospektive Kohortenstudie - mit jedoch geringer Fallzahl - die Vergleichbarkeit der beiden Messmethoden für Patienten im septischen Schock, der auch bei der vorliegenden Studienpopulation zumeist gefunden

werden konnte. Die Korrelation zwischen der kontinuierlichen Herzzeitvolumenmessung mittels PiCCO sowie mit Hilfe von transkardiopulmonaler Thermodilution durch den PAK war hierbei ebenfalls signifikant ( $r^2 = 0.781$ ,  $p < 0.0001$ ).

Inwiefern sich schnelle Änderungen der Vorlast, z.B. bedingt durch forcierte Volumengabe im Rahmen der Sepsistherapie auf die CO-Messung auswirken, untersuchten Felbinger et al. (2005). Hierbei konnte unter klinischen Bedingungen eine hinreichende Genauigkeit der CO-Messungen nach forcierten Volumenboli mit Kolloiden (HES 6 %) zwischen beiden Messmethoden postuliert werden.

Eine prinzipiell valide Übereinstimmung der Herzindizes zwischen beiden HD-Messmethoden konnte auch in einer Schweizer Beobachtungsstudie bei internistischen Intensivpatienten mit akuter Herzinsuffizienz oder septischem Schock aufgezeigt werden (Ritter et al. 2009).

Zusammenfassend scheinen aufgrund der aktuellen Studienlage keine klinisch relevanten Abweichungen in der Herzzeitvolumenmessung durch die zur Anwendung gekommenen HD-Messmethoden sowie daraus resultierende signifikante Unterschiede in der Berechnung des ACP-Wertes vorzuliegen. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz der Ergebnisse der Subgruppe PAK kann hieraus wohl nicht abgeleitet werden.

Inwiefern die dargestellten Ergebnisse künftig von klinischer Relevanz sein können, soll im Folgenden dargelegt werden.

Mithilfe der Bestimmung des ACP-Wertes unter Anwendung des PiCCO-Systems am Tag der Diagnosestellung einer schweren Sepsis, scheint ein valides und gleichzeitig im klinischen Alltag praktikables Instrument zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos des Patienten gefunden worden zu sein. Zudem ermöglicht es eine Quantifizierung der kardialen Organdysfunktion des septischen Patienten.

Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da den ersten Stunden im Rahmen der Sepsistherapie eine hohe prognostische, aber auch therapeutische Bedeutung zukommt. So wird die Sepsis nicht nur von Schmidbauer et al. (2013) als „zeitkritischer medizinischer Notfall“ bezeichnet, der von allen Beteiligten eine möglichst rasche Diagnosestellung und zielorientierte Therapieeinleitung fordert.

Janssens (2014) unterstreicht in seinem Übersichtsartikel die Notwendigkeit einer frühzeitigen Stabilisierung der Makro- und Mikrozirkulation im Rahmen der septischen Kardiomyopathie, verweist aber gleichzeitig auf die mangelnde Evidenz der bisherigen etablierten Surrogatparameter (ZVD, MAD und ScvO<sub>2</sub>). Diese Lücke könnte möglicherweise durch den Einsatz des ACP-Scores geschlossen werden.

Allerdings kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich anhand der Dynamik des ACP-Wertes im Verlauf der Erkrankung Schlussfolgerungen auf ein adäquates Therapieansprechen ableiten lassen. Hieraus ergeben sich aber Ansätze für weiterführende Untersuchungen. In diesem Zusammenhang könnte auch die Bedeutung der ACP-Dynamik bei der Steuerung der „early goal-directed therapy“ im septischen Schock evaluiert werden, wenngleich die Bedeutung dieses Therapiekonzeptes durch neuere Metaanalysen deutlich geschmälert wurde (Angus et al. 2015).

In Hinblick auf die weiterhin kontrovers geführte Diskussion über die Indikation und Auswahl des geeigneten Systems für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, können die Ergebnisse der Studie hingegen nur einen eingeschränkten Beitrag leisten. Die scheinbare Überlegenheit der PiCCO-Messmethode wird durch die geringe Fallzahl in der PAK-Gruppe geschmälert.

Eine direkte Gegenüberstellung von PiCCO und PAK ist aufgrund fehlender signifikanter Ergebnisse von letzterem nicht möglich.

Es scheint jedoch zumindest von einer Nicht-Unterlegenheit des weniger invasiven und zugleich häufiger eingesetzten PiCCO-Systems ausgegangen werden zu können, wenngleich das zugrundeliegende Studiendesign hierfür nicht ausgelegt war.

Somit wird die Entscheidungsfindung diesbezüglich auch weiterhin von einem differenzierten, stufenweisen Vorgehen, je nach klinischem Zustand des Patienten, dessen Begleiterkrankungen sowie den einzuleitenden therapeutischen Maßnahmen geprägt sein (Janssens 2016).

### 5.1.2. Häufigkeit und Ausprägung der septischen Kardiomyopathie

Die Angaben zur Häufigkeit der kardialen Organdysfunktion im Rahmen der Sepsis stellen sich in der publizierten Literatur als äußerst inkonsistent dar. Aus diesem Grund war es ein weiteres Ziel der vorliegenden Dissertation, die Prävalenz der septischen Kardiomyopathie zu untersuchen.

Bei Sato et al. (2016) lag die Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie, welche nach echokardiographischen Kriterien (TTE) ermittelt wurde, bei nur 13,8 %. Im Gegensatz hierzu fanden Vieillard-Baron et al. (2008) bei nicht kardial vorerkrankten Patienten mit Sepsis echokardiographisch in insgesamt 60 % der Fälle Hinweise für eine Hypokinesie. Diese große Varianz der Prävalenz ist vor allem durch die variablen Definitionen der septischen Kardiomyopathie sowie die unterschiedlichen Schweregrade der Sepsis in diversen Publikationen bedingt. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Beesley et al. (2018) zeigen sich somit unterschiedliche Prävalenzen der durch Sepsis bedingten Einschränkung der myokardialen Funktion zwischen 14 und 83 %.

**Tabelle 13:** Prävalenz der septischen Kardiomyopathie in publizierten Arbeiten (modifiziert nach Beesley et al. 2018)

	Studienkollektiv	Methode	Prävalenz
ACP-Studie	schwere Sepsis, septischer Schock (n=137)	ACP-Bestimmung mit PiCCO oder PAK	65 % mit ACP $\leq$ 80 %
Sato et al. (2016)	Sepsis oder schwere Sepsis/ Schock (n=210)	TTE mit LVEF-Bestimmung bei Aufnahme	13,8 % mit LVEF <50 %
Lanspa et al. (2015)	schwere Sepsis, septischer Schock (n=89)	TTE (mit Strain-Analyse), Serumlaktat, zentralven. O <sub>2</sub> -Sättigung	60 % mit pathologischem Strain (>17 %)
Endo et al.(2013)	beatmete Patienten mit Lungenschädigung oder ARDS nach Sepsis (n=93)	TTE mit LVEF-Bestimmung bei Aufnahme	25 % mit LVEF <50 %
Vieillard-Baron et al. (2008)	beatmete Patienten mit septischem Schock (n=67)	täglich TTE mit LVEF-Bestimmung	60 % mit LVEF <45 %

In der vorliegenden Dissertation wurde die septische Kardiomyopathie unabhängig von echokardiographischen Kriterien, nämlich im Sinne einer Einschränkung des ACP  $\leq$ 80 % definiert. Im Ergebnis konnte eine Prävalenz in Höhe von 65 % in der untersuchten Gesamtpopulation mit schwerer Sepsis postuliert werden.

Bezüglich der Subgruppenanalyse der Hämodynamikmessmethode konnten vergleichbare Werte ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erbracht werden.

Somit liegt die ermittelte Prävalenz, verglichen mit bisherigen Studien, eher im oberen Erwartungsbereich. Dies mag einerseits daran liegen, dass lediglich intensivpflichtige Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in das Studienprotokoll eingeschlossen wurden, wohingegen in anderen Arbeiten auch Probanden mit leichter Sepsis untersucht wurden.

Andererseits kann dieses Ergebnis auch in den Definitionskriterien der septischen Kardiomyopathie begründet liegen. In den oben aufgeführten Studien kamen stets echokardiographische Kriterien, also morphologische Korrelate wie Wandbewegungsstörungen oder diastolische Relaxationsstörungen in der Gewebedoppler-Echokardiographie zum Einsatz, welche pathophysiologisch erst bei der höhergradigen myokardialen Dysfunktion zu erwarten sind. Im Gegensatz hierzu berücksichtigt der ACP die aus unserer Sicht charakteristische Eigenschaft der scheinbar normalen Herzleistung, welche sich im Verhältnis zum erniedrigten peripheren Gefäßwiderstand im Rahmen der Sepsis jedoch als zu niedrig einstufen lässt.

Es ist anzunehmen, dass Mithilfe der Berechnung des ACP-Wertes eine septische Organdysfunktion des Herzens früher und genauer erfasst werden kann, als mittels Echokardiographie.

Zur Verifizierung dieser Hypothese ergeben sich interessante Ansätze für künftige Studien. So könnte beispielsweise untersucht werden, ob bei Patienten mit schwerer Sepsis, welche erst im Verlauf ihrer Erkrankung echomorphologische Kriterien einer akuten Kardiomyopathie entwickeln, bereits initial eine relevante Erniedrigung des ACP-Scores vorgelegen hat.

### **5.1.3. Einsatz des erweiterten hämodynamischen Monitorings**

Eine weitere Intention dieser Arbeit bestand darin, Daten über den Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings im Rahmen des klinischen Managements der Sepsis zu erheben und mit bisherigen Publikationen kritisch zu vergleichen.

Gemäß aktueller Empfehlung der „Surviving Sepsis Campaign“ wird die Bedeutung einer regelmäßigen Reevaluation der hämodynamischen Parameter durch invasive und nicht-invasive Messmethoden betont, wenngleich die Empfehlung für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring lediglich zur ätiologischen Klärung unklarer Schockzustände ausgesprochen wird (Rhodes et al. 2017). Dies wird mit einem Mangel an qualitativ hochwertigen Studien begründet, welche ein verbessertes Outcome für Patienten mit erweitertem hämodynamischem Monitoring nachweisen konnten (Binanay et al. 2005; Perner et al. 2018).

Nichtdestotrotz findet das Verfahren breite Anwendung bei intensivpflichtigen Patienten mit fulminanter Sepsis. Entscheidend hierbei ist jedoch nicht die bloße Erhebung solcher Parameter, sondern deren korrekte Interpretation sowie die daraus abzuleitenden Therapieentscheidungen durch einen Arzt mit entsprechender Expertise (Cecconi et al. 2014).

In der vorliegenden Studie wurde bei allen Intensivpatienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock die Implementierung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings studienunabhängig mittels PiCCO oder PAK angestrebt, sofern keine Kontraindikationen (wie beispielweise eine Therapiebegrenzung) vorlagen. Die Wahl der Messmethode erfolgte jeweils durch den behandelnden Arzt.

Mit zunehmender Entwicklung neuer invasiver sowie nicht-invasiver Systeme zur Erhebung erweiterter Parameter der Kardiozirkulatorik, hat die Anwendung des Pulmonalarterienkatheters weltweit abgenommen. So konnten Gershengorn und Wunsch (2013) in einer multizentrischen Kohortenstudie einen Rückgang der PAK-Anwendung bei erwachsenen Intensivpatienten in den USA von 10,8 % (2001-2003) auf 6,2 % (2006,  $p < 0,001$ ) erheben.

Außerdem scheint der PAK auf chirurgisch bzw. kardiochirurgisch geführten Intensivstationen, verglichen mit den übrigen Disziplinen, häufiger zum Einsatz zu kommen. Zudem fand sich eine signifikant häufigere PAK-Anwendung an Lehrkrankenhäusern (Gershengorn und Wunsch 2013; Whitener et al. 2014).

Im Datenerhebungszeitraum der vorliegenden Dissertation wurden insgesamt 862 Patienten auf der ausgewählten internistischen Intensivstation behandelt. Die Gesamtanzahl aller Patienten mit Pulmonalarterienkatheter war nicht Gegenstand der Erhebung. Betrachtet man lediglich jene Probanden mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, fanden sich insgesamt 39 Patienten mit PAK, was einem prozentualen Anteil von 4,5 % aller Intensivpatienten in besagtem Zeitraum entspricht.

Innerhalb des eingeschlossenen Studienkollektivs lag der PAK-Anteil bei 29 % gegenüber 71 %, welche mittels PiCCO monitorisiert wurden.

In einer Publikation von Yu et al. (2003) wurden 8 Zentren der tertiären Versorgung eingeschlossen und Besonderheiten in Bezug auf die therapeutische Versorgung bei schwerer Sepsis erhoben. Hierbei kam im Mittel bei 19,4 % der Patienten ein PAK zur Anwendung. Erwähnenswert scheint jedoch die große Varianz zwischen den einzelnen Zentren von 8,7 % bis maximal 35,1 %.

Die Häufigkeit der Anwendung eines Swan-Ganz-Katheters im untersuchten Patientenkollektiv liegt demnach im Erwartungsbereich.

Zur Häufigkeit der Anwendung des PiCCO-Systems bei vital bedrohlich erkrankten Sepsispatienten liegen derzeit keine validen Zahlen vor. Eine hohe interinstitutionelle Varianz, u.a. bei unterschiedlicher personeller und materieller Ausstattung, ist jedoch auch hier zu vermuten.

In der Retrospektive kann durchaus kritisch bewertet werden, dass der Zeitpunkt der Implementierung der erweiterten HD-Messung bzw. deren ursprüngliche Indikation nicht gesondert erhoben wurde. So hatten Probanden teilweise bereits vor Diagnosestellung einer schweren systemischen Entzündungsreaktion einen einliegenden PAK, beispielsweise bei vorangegangenem Rechtsherzversagen.

Zudem wurden jene Patienten mit erweiterter HD-Messung, jedoch ohne Diagnose einer schweren Sepsis, nicht zusätzlich erfasst. Dies hätte unter Umständen eine differenziertere Betrachtung der Daten erlaubt.

## 5.2. Methodenkritik

### 5.2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie. Der Vorteil dieses Studiendesigns besteht darin, dass eine gezielte Datenerhebung zur Überprüfung der a priori aufgestellten Hypothesen ermöglicht wird. Zudem verringert sich das Risiko eines potentiellen Selektionsbias, da es im Gegensatz zu einer retrospektiven Datenerhebung nicht zu einer Vorauswahl des Studienkollektivs anhand bestehender Patientenakten oder -dokumentationssysteme kommt. Auf diese Weise konnten auch jene Patienten eingeschlossen werden, welche zwar die Kriterien für eine schwere Sepsis erfüllten, in der Dokumentation jedoch unter teilweise abweichenden Haupt- bzw. Nebendiagnosen geführt wurden.

Ein Vorteil der Beobachtungsstudie stellt neben dem ethischen Aspekt, vor allem die Praktikabilität im klinischen Alltag dar. Dies bezieht sich sowohl auf die Phase der Datenerhebung im Rahmen der gegenwärtigen Arbeit, als auch auf eine mögliche spätere Anwendbarkeit des ACP-Scores in der intensivmedizinischen Routine. Dies bedeutet, dass für die Berechnung des ACP lediglich jene Daten benötigt werden, die ohnehin im Rahmen der bestmöglichen intensivmedizinischen Behandlung anfallen und keine darüber hinausgehenden apparativen, personellen oder finanziellen Ressourcen notwendig sind.

Zugleich ergibt sich durch den rein beobachtenden Charakter der Untersuchung jedoch eine der wichtigsten Limitationen der Studie - die fehlende randomisierte Zuordnung der Patienten zu einer der beiden Messmethoden. Laut Studienprotokoll erfolgte die Auswahl des jeweiligen Systems ausschließlich durch die behandelnden Ärzte, gemäß aktueller Empfehlungen und unter Berücksichtigung der jeweiligen Schwere der Erkrankung sowie möglicher Komorbiditäten. Wie an anderer Stelle bereits dargelegt, existieren hierfür jedoch keine eindeutig definierten Kriterien (Yu et al. 2003; Perner et al. 2018).

Eine hausinterne Standardvorgehensweise (z.B. in Form einer Standard Operation Procedure, SOP) existiert im beobachteten Studienzentrum nicht. Es ist jedoch Konsens, dass ein PAK nur dann zum Einsatz kommen sollte, wenn spezifische Zielparameter wie PAP oder  $P_{cw}$  von diagnostischer oder therapeutischer Relevanz sind.

Sekundäre Argumente wie beispielweise die Verfügbarkeit des jeweiligen Systems oder die Erfahrung des diensthabenden Arztes im Umgang mit der Methode, könnten zudem eine Rolle bei der Entscheidungsfindung gespielt haben.

Darüber hinaus wurde bei wenigen Patienten bereits vor Diagnosestellung der schweren Sepsis eine erweiterte Hämodynamikmessung aus anderer Indikation durchgeführt. Ein Selektionsbias in Bezug auf die beiden untersuchten Subgruppe (PiCCO und PAK) kann anhand der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Randomisierung somit nicht ausgeschlossen werden.

Die monozentrische Ausrichtung der Studie bedingt einerseits eine gute interne Vergleichbarkeit des untersuchten Kollektivs bezüglich der Therapiestandards, sorgt aber andererseits für eine begrenzte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Zentren.

Darüber hinaus unterliegt die Studie somit dem Risiko einer möglichen Verzerrung durch lokale Besonderheiten, wie demographische Strukturen, spezielle Risikofaktoren oder auch der Einstellung der Behandelnden gegenüber der Therapiebegrenzung auf Intensivstationen.

### **5.2.2. Stichprobe**

Eine der weitreichenden Limitationen der vorliegenden Arbeit ist in der Größe der Stichprobe zu sehen.

Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte eine Fallzahlschätzung unter Berücksichtigung einer Power von 0,9. Die hierdurch ermittelte Stichprobengröße lag bei  $n=229$  Probanden. Die Rekrutierungsphase musste jedoch bereits vorzeitig bei einer Fallzahl von  $n=137$  Patienten beendet werden, da es zu einer unerwarteten Umstellung der laborchemischen Bestimmungsmethoden für die relevanten Parameter Troponin I und BNP gekommen war. Für die vorliegende Arbeit hätte dies zwar keine unmittelbaren Konsequenzen gehabt, jedoch erfolgte die Datenerhebung in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe. Für die übrigen Fragestellungen hätte die Umstellung der Parameter eine fehlende Vergleichbarkeit der Daten zur Folge gehabt, sodass im gemeinsamen Konsens eine vorzeitige Beendigung der Rekrutierungsphase beschlossen wurde.

Es ist davon auszugehen, dass eine entsprechend höhere Fallzahl zu valideren Ergebnissen geführt hätte.

Das der aktuellen Arbeit zugrundeliegende Studienkollektiv scheint jedoch trotz seiner verhältnismäßig geringen Stichprobengröße gut mit größeren publizierten Studien zur

Epidemiologie der Sepsis in Deutschland kongruent zu sein, wie aus Tabelle 14 ersichtlich wird.

Das mittlere Alter der Patienten zeigt in allen drei Arbeiten eine gute Vergleichbarkeit, dies gilt insbesondere bei Betrachtung der Ergebnisse der Subgruppe „Universitätskliniken“ im Rahmen der SepNet-Studie, da die vorliegende Untersuchung ebenfalls an einem universitären Zentrum durchgeführt wurde.

Auch bezüglich Geschlechterverteilung und mittlerem Aufenthalt auf der Intensivstation zeigen sich in Tabelle 14 weitgehend vergleichbare Werte.

Zu beachten gilt jedoch, dass lediglich 37,8 % der Probanden der Inzidenzstudie von (Heublein et al. 2013) kurzzeitig oder dauerhaft auf eine intensivmedizinische Behandlung angewiesen waren.

Die Krankenhausletalität der Patienten mit schwerer Sepsis betrug in dieser Arbeit approximativ 50 %, was prinzipiell ebenfalls mit den Ergebnissen der CSCC-Studie (Heublein et al. 2013) und der SepNet-Arbeit (Engel et al. 2007) vereinbar ist. Betrachtet man jedoch isoliert das Stratum „Universitätskliniken“ der Ergebnisse der SepNet-Studie, so zeigt sich dort eine um ca. 10 % höhere Krankenhausmortalität gegenüber dem ACP-Studienkollektiv. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Tatsache begründet liegen, dass im SepNet-Kollektiv sowohl Patienten von internistischen als auch chirurgischen Intensivstationen eingeschlossen waren. Die Mortalität von chirurgischen Patienten lag hierbei tendenziell höher (Engel et al. 2007). In der vorliegenden Dissertationsarbeit speiste sich die untersuchte Stichprobe ausschließlich aus Probanden einer internistischen Intensivstation.

**Tabelle 14:** Vergleich des Studienkollektivs mit publizierten Arbeiten

	<b>ACP-Studie</b>	<b>CSCC</b> (Heublein et al. 2013)	<b>SepNet</b> (Engel et al. 2007)
<b>Probanden</b> mit Sepsis / schwerer Sepsis / septischem Schock	137	175.051	946 (von 3.877 untersuchten)
<b>Alter</b> (Jahre)			
Median	65	MW 68	67 <sup>1)</sup> 64 <sup>3)</sup>
Perzentil 25	58	SD 20	10 11
Perzentil 75	76		
<b>Geschlecht weiblich</b> (%)	38	44	42 <sup>1)</sup>
<b>Intensivmed. Behandlung</b> (%)	100	38	100
<b>Mittlerer ITS-Aufenthalt</b> (d)	8	-	12 <sup>2)</sup>
<b>KH-Letalität</b> (%)	51	50	55 <sup>2)</sup> 60 <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> alle Probanden <sup>2)</sup> Probanden mit schwerer Sepsis <sup>3)</sup> in Universitätskliniken

Auch in Bezug auf die interne Vergleichbarkeit der beiden Subgruppen der Hämodynamikmessmethoden, konnten in Hinblick auf soziodemographische Merkmale sowie Daten bezüglich des stationären Aufenthaltes keine wesentlichen Unterschiede eruiert werden, wie aus Tabelle 7 und Tabelle 8 ersichtlich wird (siehe S. 28-29). Hinsichtlich der Erkrankungsschwere konnten für die entsprechenden Parameter jedoch signifikante Unterschiede zwischen beiden Subgruppen aufgedeckt werden.

Darüber hinaus kann kritisch diskutiert werden, dass die Rekrutierung der Studienteilnehmer ausschließlich auf einer internistischen Intensivstation mit entsprechender Patientenauslese erfolgte, was zu einer verminderten Generalisierbarkeit der Resultate führt. Gleichzeitig soll hier jedoch darauf hingewiesen werden, dass ein erweitertes hämodynamisches Monitoring in Form eines PiCCO oder gar eines Pulmonalkatheters auf chirurgisch bzw. anästhesiologisch geführten Intensivstationen deutlich seltener zum Einsatz kommt. Dies belegt auch eine Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz), die ein Odds-Ratio von 2,64 (KI 1,81-3,86) für die Anwendung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings auf einer internistischen bzw. neurologischen Intensivstation verglichen mit einer anästhesiologischen bzw. interdisziplinären ITS, bei prinzipiell gleicher apparativer Verfügbarkeit, ermitteln konnte (Funcke et al. 2016).

Rückblickend lässt sich zudem Kritik an der Selektion der Patienten anhand der zum Studienzeitpunkt gültigen Definition gemäß SIRS-Kriterien äußern. Seymour et al. (2016) konnten zwischenzeitlich postulieren, dass die SIRS-Kriterien, im Vergleich zu anderen etablierten Scores wie dem SOFA, in Hinblick auf ihre prognostische Wertigkeit, weniger valide und insgesamt zu unspezifisch sind. So zeigte sich der prädiktive Wert für die Krankenhausletalität bei septischen Intensivpatienten mittels SOFA-Score (AUROC = 0.74; 95% KI 0.73-0.76) signifikant höher, als jener anhand SIRS-Kriterien (AUROC = 0.64; 95% KI 0.62-0.66;  $p < 0.001$ ) (Seymour et al. 2016).

Ein Screening der Patienten unter Berücksichtigung der heute gültigen Sepsis-Definition, hätte demnach potentiell zu einer valideren Selektion des Studienkollektivs in Bezug auf Sepsis und septischen Schock geführt.

### 5.2.3. Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden in der vorliegenden Dissertation die ITS- bzw. Krankenhausmortalität definiert, wie es in klinischen Studien zumeist der Fall ist.

Die Rationale hierfür sowie mögliche Einschränkungen sollen im Folgenden kurz diskutiert werden.

Die Aussagekraft von zeitnahen Mortalitätsanalysen nach einem akuten Krankheitsereignis auf das längerfristige Überleben ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, insbesondere in Bezug auf die schwere Sepsis.

In einer monozentrischen Beobachtungsstudie, welche eine Krankenhausmortalität in Höhe von 58 % bei Intensivpatienten mit Sepsis erheben konnte, fand sich im Verlauf eine kumulative 2-Jahres-Mortalität von 67 %. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die Langzeitüberlebensrate von Patienten, welche aufgrund einer Sepsis intensivmedizinisch behandelt wurden, signifikant von jenen unterscheidet, welche aufgrund eines Traumas (Polytrauma, Schädel-Hirn-Trauma, multiple Traumata) auf eine Intensivstation aufgenommen wurden (67% versus 43%;  $p=0.002$ ) (Korosec Jagodic et al. 2006).

In einer großangelegten longitudinalen Kohortenstudie in den USA wurden über 30.000 Probanden eines Schlaganfallregisters über einen Zeitraum von 6 Jahren bezüglich des Auftretens einer Sepsis beobachtet. 975 Patienten erlitten eine Sepsis und wurden über einen Zeitraum von maximal 5 Jahren nachbeobachtet. Die 5-Jahres-Gesamt mortalität betrug hierbei 43,8 % und lediglich 8,3 % bei jenen Probanden ohne Sepsisereignis. Dieser Effekt hatte auch nach Adjustierung für mögliche Störgrößen Bestand. Die Sepsis scheint somit ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Langzeitsterblichkeit zu sein (Wang et al. 2014).

Für hochbetagte Patienten, welche eine Sepsis überlebt hatten, konnte in einer Publikation von Regazzoni et al. (2008) eine fast dreifach erhöhte 1-Jahres-Sterblichkeit gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Trotz oben genannter Studienergebnisse wurde dennoch ausschließlich die kurzfristige Mortalität erhoben. Die Gründe für dieses Vorgehen sollen im Folgenden dargelegt werden.

Einerseits wird der Nachweis einer direkten Kausalität zwischen stattgehabter schwerer Sepsis und Tod des Patienten mit zunehmender Dauer des Beobachtungszeitraums

mes schwieriger. Statistische Mittel wie Adjustierung von Störgrößen oder Matching-Verfahren können hierbei zwar hilfreich sein, unterliegen aber dennoch Fehlern. Andererseits hätte eine Langzeituntersuchung der Patienten (z.B. mittels Telefonbefragung) einen schwerwiegenden Eingriff in deren Privatsphäre und gleichzeitig eine Änderung des Studiendesigns (unvereinbar mit einer reinen Beobachtungsstudie ohne schriftliche Einwilligung der Patienten) zur Folge gehabt. Dies war im a priori gestellten Ethikantrag ausdrücklich nicht eingeschlossen.

Neben der erhöhten Langzeitsterblichkeit leiden Überlebende einer schweren Sepsis an weiteren, teilweise schwerwiegenden Folgen, welche sich mit den gewählten Endpunkten der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht ausreichend abbilden lassen (Jaenichen et al. 2012).

So konnte beispielweise in einer Follow-up-Studie mittels Gesundheitsfragebögen (Short Form-36) eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Sepsisüberlebenden nachgewiesen werden (Heyland et al. 2000).

Eine Metaanalyse von Winters et al. (2010) leitete aus den einbezogenen Studien den Schluss ab, dass es in Folge einer Sepsiserkrankung zu relevanten psychosozialen, kognitiven und sonstigen gesundheitsbezogenen Einschränkungen kommt.

Eine Erhebung derartiger Faktoren hätte ebenfalls nur im Rahmen eines Follow-up realisiert werden können und wurde aus oben aufgeführten Gründen nicht durchgeführt.

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass die Erhebung der Intensiv- bzw. Krankenhausmortalität als primäre Studienendpunkte eine etablierte und gut praktikable Methode, insbesondere auch zur allgemeinen Vergleichbarkeit der Ergebnisse, darstellt. Nichtsdestotrotz muss kritisch angemerkt werden, dass Patienten mit überlebter Sepsis eine über die Akutphase hinaus persistierende Erhöhung der Mortalität sowie eine relevante Einschränkung ihrer Lebensqualität zu tragen haben, was insbesondere bei therapeutischen Entscheidungen zusätzlich zu berücksichtigen ist. Zum Stellenwert des ACP in Bezug auf die Langzeitprognose kann demzufolge in dieser Arbeit keine Aussage gemacht werden.

#### 5.2.4. Hämodynamik-Messmethode

Im Folgenden soll ein Abriss über methodische Grenzen der zur Anwendung gekommenen Hämodynamik-Messmethoden gegeben werden.

Grundsätzlich lässt sich konstatieren, dass die Fehlerquellen von PiCCO und PAK weitestgehend übereinstimmen, da beide Verfahren auf dem gleichen physiologischen Prinzip beruhen (Reuter et al. 2010).

Eine häufige Ursache für Messfehler liegt in einem Indikatorverlust vor, während oder nach dessen Injektion begründet. So kann es beispielsweise durch eine Vermischung des Indikators mit der im Totraum des Katheters befindlichen, vorgewärmten Flüssigkeit, zu einer Erwärmung der Indikatorlösung und somit zu einer Überschätzung des HZV kommen (Reuter et al. 2010). Ein solcher Indikatorverlust kann auch durch Massenverteilung bedingt sein, wie etwa bei intrakardialen Rechts-Links-Shunts (z.B. im Rahmen eines persistierenden Foramen ovale) (Michard et al. 2004).

Zudem konnten u.a. Balik et al. (2002) den Einfluss einer höhergradigen Trikuspidalinsuffizienz auf die Höhe des mittels Thermodilutionsverfahren gemessenen Herzzeitvolumens belegen. Bei einer Trikuspidalinsuffizienz Grad 3 fanden sich hierbei um  $1.9 \pm 2.3$  l/min erhöhte HZV-Werte im Vergleich zur echokardiographischen Bestimmung. Bei keinem unserer Studienpatienten war eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz diagnostiziert worden.

Eine weitere potentielle Fehlerquelle liegt im Zeitpunkt der Messung während des Respirationszyklus (Janssens 2000). Die Höhe des Schlagvolumens variiert demnach während In- und Expiration um bis zu 50 % (Reuter et al. 2010). Aus diesem Grund ist es erforderlich, mehrere Messung (im Allgemeinen mindestens drei) hintereinander durchzuführen, um somit durch Mittelwertbildung eine ausreichende Reliabilität der Messwerte zu erhalten (Nilsson et al. 2004). Dieser Empfehlung wurde auch im Rahmen der vorliegenden Studie gefolgt, um Fehlmessungen zu minimieren.

Darüber hinaus wird bei Anwendung der Indikator dilutionsmethode ein sog. *Rezirkulationsphänomen* beobachtet. Dies bedeutet, dass es zu verspäteten, zusätzlichen Peaks der Verdünnungskurve durch erneute Passage der Indikatorlösung am Detektionsort kommen kann. Für die Bestimmung des Blutflusses ist jedoch ausschließlich der primäre Ausschlag der Dilutionskurve von Bedeutung. Moderne Hämodynamikmonitore, wie sie in der vorliegenden Studie zum Einsatz kamen, eliminieren diesen Effekt größtenteils durch Anwendung mathematischer Modelle, die auf Extrapolation des abfallenden Schenkels der originären Dilutionskurve beruhen (Reuter und Goetz 2005).

Des Weiteren konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie eine geringfügige Beeinflussung der Herzzeitvolumenbestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution durch gleichzeitige Hämodialyse nachgewiesen werden. Die gemessenen Herzindices mit und ohne Hämodialyse unterschieden sich signifikant voneinander (4.71 vs. 4.18 l/min/m<sup>2</sup>, Unterschied -0.54 (SD 0.70), 95% CI -0.80 bis -0.28; p<0.01) (Pathil et al. 2013). Ob und wann Patienten hämodialysiert wurden, war nicht Bestandteil der Datenerhebung der vorliegenden Dissertation, weshalb der Effekt dieser möglichen Fehlerquelle auf die gewonnenen Ergebnisse nicht beurteilt werden kann.

Eine mögliche Limitation, welche ausschließlich das PiCCO-System betrifft, ist in einer abnormal konfigurierten, arteriellen Druckkurve, beispielsweise durch Unter- bzw. Überdämpfung, zu sehen (Janssens 2000). Die Analyse solcher fehlerhaft abgeleiteter Pulskonturkurven, würde zu inkorrekten kontinuierlichen HZV-Messungen führen. Zudem müssen bei Anwendung des PiCCO regelmäßige Kalibrierungen, insbesondere bei veränderten hämodynamischen Bedingungen, gewährleistet sein (Hansen 2016). Solche Justierungen wurden im Zuge der durchgeführten Messungen regelmäßig angewandt.

Unabhängig von der zugrundeliegenden Hämodynamikmessmethode kommt es bei beatmeten Patienten mit hohen PEEP-Werten zudem zu einem Abfall des HZV durch eine Verminderung des linksventrikulären Schlagvolumens (Luecke et al. 2007). Horster et al. (2012) konnten mit ihrer Arbeit postulieren, dass es bei Patienten mit PiCCO-System, durch schrittweise Erhöhung des PEEP von 0 auf 10 mbar zu einem Abfall der HZV-Messwerte um 4,5 % im Median kommt. Auch für Messungen mit PAK konnten Beeinflussungen des Herzzeitvolumens durch einen hohen positiven endexpiratorischen Druck in mehreren Untersuchungen belegt werden (Luecke et al. 2007). In der gegenwärtigen Studie waren an Tag 1 der Messung immerhin 47,4 % (n=65) aller Probanden, in der Subgruppe PAK sogar 55 %, mit einem PEEP von ≥10 mbar beatmet, sodass dies durchaus als relevante Fehlerquelle betrachtet werden darf.

### 5.3. Ausblick

Eine mögliche Quantifizierbarkeit der septischen Kardiomyopathie scheint auch künftig eine Herausforderung für den Intensivmediziner zu bleiben. Mannigfaltige Ansätze sind derzeit Gegenstand der Forschung.

So konnten bereits mehrere Studien eine Erhöhung der natriuretischen Peptide (BNP, NT-pro-BNP) im Rahmen der Sepsis bestätigen, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (Roch et al. 2005; Papanikolaou et al. 2014). Die Ursache dieser Erhöhung (möglicherweise aufgrund eines verminderten Abbaus (Pirracchio et al. 2008)), sowie ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Höhe der BNP-Serumkonzentration und Einschränkungen der kardiale Funktionsparameter, bleibt bislang jedoch weitestgehend ungeklärt (Roch et al. 2005; Ebel und Werdan 2010).

Einen weiteren Ansatz liefern Tao et al. (2013), die eine signifikante Assoziation der myokardialen Dysfunktion mit der Serumkonzentration von sTREM-1 nachweisen konnten. Hierbei handelt es sich um die lösliche Form des „Triggering receptor expressed on myeloid cells-1“ (TREM-1), welcher sich auf der Oberfläche von Neutrophilen und Monozyten befindet und bei Kontakt mit mikrobiellen Bestandteilen vermehrt exprimiert wird. Jedoch konnte auch in diesem Fall bislang nicht der Nachweis erbracht werden, dass es sich bei sTREM-1 um einen unabhängigen Vorhersagewert für das Ausmaß der septischen Kardiomyopathie handelt (Li et al. 2016).

Vielversprechend erscheinen die Ergebnisse von Landesberg et al. (2012), welche die diastolische Dysfunktion durch  $e'$ -Wellenbestimmung mittels Gewebedoppler-Echokardiographie bei Patienten mit schwerer Sepsis als unabhängigen Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit ermitteln konnten. So zeigte sich bei Patienten mit eingeschränkter diastolischer Funktion in der Kaplan-Meyer-Analyse ein 6-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Bestand neben der diastolischen auch eine systolische Dysfunktion (LVEF  $\leq 50\%$ ), so lag die Letalitäts-Hazard Ratio sogar bei 6,2.

Eine apparative Möglichkeit zur Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie könnte also durch Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $< 50\%$ ) sowie Messung der  $e'$ -Welle ( $< 8 \text{ cm} \times \text{s}^{-1}$ ) mithilfe der Gewebedoppler-Echokardiographie, durchgeführt werden. Dies bedingt jedoch ein Vorhandensein entsprechender apparativer und personeller Ressourcen (Werdan et al. 2016).

Der vorliegenden prospektiven Arbeit ist es gelungen, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für das PiCCO-System signifikante Resultate bezüglich der prognostischen Aussagekraft der Afterload-related Cardiac Performance (ACP) bei Patienten mit schwerer Sepsis zu erbringen.

Mögliche Ansatzpunkte für eine weitere Validierung der prädiktiven Güte des ACP, könnten sich durch eine Modifizierung der Einschlusskriterien unter Berücksichtigung des SOFA-Scores (vgl. aktualisierte Sepsiskriterien gemäß Konsensuskonferenz) ergeben.

Zudem sollte für nachfolgende Arbeiten eine höhere Fallzahl, ggf. durch einen multi-zentrischen Ansatz, angestrebt werden. Dies könnte sich insbesondere auf die formierten Subgruppen positiv auswirken, da hier teilweise nur relativ kleine Stichprobengrößen erreicht wurden. Möglicherweise könnte somit auch für Patienten mit Pulmonalarterienkatheter eine signifikante Aussagekraft des ACP bezüglich seiner prognostischen Güte nachgewiesen werden.

Des Weiteren scheint überprüfenswert zu sein, ob nicht-invasive Methoden der Hämodynamik-Messung evtl. Vorteile gegenüber den hier angewandten invasiven Systemen darstellen. So konnten beispielsweise in der vorausgegangenen Arbeit von Wilhelm et al. (2013) durch überwiegenden Einsatz des TaskForce Monitors (CNsystems, Graz, Österreich) als nicht-invasives Device hochsignifikante Ergebnisse postuliert werden.

Darüber hinaus eröffnet sich durch die frühere und exaktere Quantifizierbarkeit der Organdysfunktion des Herzens die Möglichkeit, bereits etablierte sowie mögliche neue Therapieansätze validieren und vergleichen zu können. Hieraus ergeben sich zahlreiche neue Forschungsansätze, wie beispielsweise die Evaluation der frühen zielgerichteten Therapie (Early Goal-Directed Therapy) auf die Entwicklung einer septischen Kardiomyopathie (Peake et al. 2014).

Neben der weiteren Validierung des ACP-Scores, wird auch seine Etablierung im klinischen Alltag eine künftige Aufgabe darstellen. In einer aktuellen Publikation von Beesley et al. (2018), welche sich auf die beiden Vorläuferarbeiten des ACP beziehen, wird ein Einsatz des Scores neben weiteren möglichen Methoden zur Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie bereits empfohlen. Auch Martin et al. (2018) stellen in einer aktuellen Übersichtsarbeit die Bedeutung des ACP-Scores, insbesondere als mögliches Instrument für ein kontinuierliches Monitoring im Rahmen der schweren Sepsis, heraus. Nichtsdestotrotz wird auch in dieser Publikation die Notwendigkeit eines multimodalen Ansatzes zur Diagnostik, Klassifikation und Monitoring der septischen Kardiomyopathie betont.

Unabdingbar für eine erfolgreiche Implementierung des Scores scheint aus unserer Sicht die bestmögliche Integration in bereits bestehende Arbeitsabläufe, wie beispielsweise eine IT-basierte automatische Berechnung des Scores nach durchgeführter HZV-Messung mittels erweitertem hämodynamischem Monitoring und anschließender Datensicherung in einem Patientendatenmanagementsystem (PDMS), wie es bereits im Universitätsklinikum Halle durchgeführt wird.

Von entscheidender Bedeutung wird außerdem sein, welche direkten klinischen Handlungskonsequenzen aus der Bestimmung des ACP gezogen werden bzw. gezogen werden können. Insbesondere die Schaffung eines Bewusstseins für das Vorhandensein und das Ausmaß der septischen Kardiomyopathie scheint hierbei ein wichtiger Ansatz, bei dieser im klinischen Alltag häufig unterschätzten Organkomplikation, zu sein.

Essentiell wird in diesem Zusammenhang zudem sein, ob es nachfolgenden Arbeiten gelingen kann, neben der prognostischen Aussagekraft des ACP, auch seine Eignung als Instrument zur Beurteilung des Therapieansprechens abzubilden.

Unabhängig hiervon bleibt es jedoch angebracht, die Suche nach weiteren Möglichkeiten zur Quantifizierung der Kardiomyopathie im Rahmen einer schweren Sepsis fortzuführen und somit langfristig zu einer verbesserten Versorgung der Patienten sowie einer Reduktion der Kurz- und Langzeitmortalität dieser Erkrankung beitragen zu können. Hierbei wird wohl auch in Zukunft die gemeinsame Interpretation der unterschiedlichen Diagnostikinstrumente und deren Befunde im Vordergrund stehen, um eine bestmögliche Patientenversorgung gewährleisten zu können (Dalton und Shahul 2018).

## 6. Zusammenfassung

Die Sepsis ist charakterisiert als eine häufige Erkrankung mit hoher Mortalität trotz intensivmedizinischer Behandlung. Bedingt ist dies vor allem durch die begleitenden Organdysfunktionen. Insbesondere die Kardiomyopathie im Rahmen des septischen Geschehens stellt eine schwerwiegende, jedoch häufig unterschätzte Entität dar.

Zur quantitativen Einschätzung ihres Schweregrades standen bislang kaum geeignete Mittel zur Verfügung. Mithilfe des in unserer Arbeitsgruppe entwickelten ACP-Scores (Afterload-related Cardiac Performance), welcher das aktuelle Herzzeitvolumen in Relation zum bestehenden systemischen Gefäßwiderstand berücksichtigt, konnte eine Methode zur Quantifizierbarkeit der septischen Kardiomyopathie mit guten Ergebnissen bezüglich seines prädiktiven Wertes auf die Krankenhausmortalität bei kritisch kranken mit schwerer Sepsis erbracht werden (Werdan et al. 2011; Wilhelm et al. 2013).

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie zu evaluieren, welchen Einfluss die Methode des erweiterten hämodynamischen Monitorings (hier PiCCO-System vs. PAK) auf die prognostische Aussagekraft des ACP hat. Zudem sollten weitere Erkenntnisse zur Prävalenz der septischen Kardiomyopathie sowie zum Einsatz des erweiterten Monitorings gewonnen werden.

Über einen Zeitraum von ca. 15 Monaten wurden alle 862 Patienten einer internistischen Intensivstation eines Universitätsklinikums täglich auf das Vorliegen einer schweren Sepsis gemäß zum Studienzeitpunkt gültigen Kriterien überprüft. Über einen Zeitraum von maximal 7 Tagen wurden bei Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, relevante behandlungsbezogene Daten erhoben, welche im Rahmen der regulären intensivmedizinischen Versorgung anfielen. Die Erfassung der Letalität erfolgte bis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Es fand keine Intervention statt. Die Messung der hämodynamischen Werte als Grundlage der Berechnung des ACP erfolgte dabei jeweils ausschließlich mittels PiCCO oder PAK.

Für die Subgruppe PiCCO konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit eingeschränkten ACP-Werten an Tag 1 ( $\leq 80\%$ ) und jenen mit per definitionem normwertigem ACP ( $> 80\%$ ) in den durchgeführten Lebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier sowohl über einen Zeitraum von 7 Tagen, als auch über die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes, erbracht werden.

In den ergänzend durchgeführten ROC-Analysen zur Beurteilung der Trennschärfe des ACP-Scores für seine prognostische Aussagekraft in Bezug auf die Krankenhausletalität, unterschied sich die AUC bei PiCCO-Probanden signifikant von der Wahrheitsfläche, wenngleich die Aussagekraft bei einer Fläche von 0,63 als „schwach“ einzustufen ist.

Darüber hinaus wiesen im Krankenhaus verstorbenen Patienten der PiCCO-Gruppe im Median einen mit 69 % statistisch relevant niedrigeren ACP-Wert an Tag 1 auf als Überlebende mit 78 % ( $p=0,022$ ).

In der PAK-Gruppe hingegen lagen für die aufgeführten Analysen zwar entsprechende Trends vor, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Als mögliche Ursachen für diese Ergebnisse scheint primär der relevante Fallzahlunterschied zwischen den betrachteten Subgruppen von Bedeutung zu sein. Darüber hinaus könnten jedoch auch Differenzen bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen, systematische Messfehler der zur Anwendung gekommen HD-Methoden sowie mögliche weitere methodische Limitationen ursächlich für die postulierten Ergebnisse sein.

Die Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie, definiert als ACP-Score  $\leq 80$  %, lag im untersuchten Gesamtkollektiv bei annähernd 65 %. Verglichen mit bestehenden Angaben in der aktuellen Literatur liegt dies im oberen Erwartungsbereich, was sich am ehesten anhand der spezifischen Eigenschaft des ACP-Scores (Berücksichtigung des relativen HZV in Bezug auf den SVR) erklären lässt.

Die Prävalenz der Prognose-relevanten septischen Kardiomyopathie scheint demnach bisher weit unterschätzt worden zu sein.

Der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, eine prognostische Eignung des ACP-Scores in Bezug auf die Krankenhausletalität bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis nachzuweisen, sofern die HD-Messung mittels PiCCO-System erfolgte.

Die Validierung der Ergebnisse anhand eines größeren Studienkollektivs (insbesondere für weitere Verfahren der HD-Bestimmung), die Überprüfung seiner Fähigkeit einen möglichen Therapieerfolg im Rahmen der Sepsisbehandlung adäquat abbilden zu können sowie die Integration des Scores in den klinischen Alltag, stellen künftigen Aufgaben dar.

## Literatur

Angus DC (2010) The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* 304:1833–1834.

Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong C-R, Coats TJ, Davies A, Delaney A, Harrison DA, Holdgate A, Howe B, Huang DT, Iwashyna T, Kellum JA, Peake SL, Pike F, Reade MC, Rowan KM, Singer M, Webb SAR, Weissfeld LA, Yealy DM, Young JD (2015) A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock; The ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive care medicine* 41:1549–1560.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine* 29:1303–1310.

Balik M, Pacht J, Hendl J (2002) Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive care medicine* 28:1117–1121.

Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, Shahul S, Brown SM (2018) Septic Cardiomyopathy. *Critical care medicine* 46:625–634.

Bellomo R, Uchino S (2003) Cardiovascular monitoring tools: use and misuse. *Current opinion in critical care* 9:225–229.

Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW (2005) Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 294:1625–1633.

Bloch A, Berger D, Takala J (2016) Understanding circulatory failure in sepsis. *Intensive care medicine* 42:2077–2079.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644–1655.

Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby J-J (2009) Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Critical care medicine* 37:441–447.

- Brunkhorst FM (2006) Epidemiologie, Ökonomie und Praxis -- Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* : AINS 41:43–44.
- Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (2004) Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen; GCP-Verordnung, GCP-V. BGBl. I, Zuletzt geändert durch Art. 8 G v. 19.10.2012 I 2192:2081–2092.
- Calzia E, Iványi Z, Radermacher P (2004) Determinants of Blood Flow and Organ Perfusion. In: Pinsky MR, Payen D (Hrsg) *Functional hemodynamic monitoring*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, New York, S 19–32.
- Cecconi M, Arulkumaran N, Kilic J, Ebn C, Rhodes A (2014) Update on hemodynamic monitoring and management in septic patients. *Minerva anesthesiologica* 80:701–711.
- Celes MRN, Prado CM, Rossi MA (2013) Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 80:70–86.
- Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, Dhainaut J-F, Mira J-P, Chiche J-D (2004) Brain natriuretic peptide; A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Critical care medicine* 32:660–665.
- Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A (2002) Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 6:500.
- Dalton A, Shahul S (2018) Cardiac dysfunction in critical illness. *Current opinion in anaesthesiology* 31:158–164.
- Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P (2002) Continuous and intermittent cardiac output measurement; Pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *British Journal of Anaesthesia* 88:350–356.
- Dellinger RP (2003) Cardiovascular management of septic shock. *Critical care medicine* 31:946–955.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 39:165–228.

Demiselle J, Mercat A, Asfar P (2018) Is there still a place for the Swan-Ganz catheter? Yes. *Intensive care medicine* 44:954–956.

Destarac LA, Ely EW (2002) Sepsis in Older Patients: An Emerging Concern in Critical Care. *ADVANCES IN SEPSIS Vol 2*.

Deutscher Bundestag (2003) Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Januar 2003; BDSG. BGBl. I, zuletzt geändert durch Gesetz v. 14.08.2009 (BGBl. I S2814):2814–2821.

Ebelt H, Geißler I, Ruccius S, Otto V, Hoffmann S, Korth H, Klöckner U, Zhang Y, Li Y, Grossmann C, Rueckschloss U, Gekle M, Stieber J, Frantz S, Werdan K, Müller-Werdan U, Loppnow H (2015) Direct inhibition, but indirect sensitization of pacemaker activity to sympathetic tone by the interaction of endotoxin with HCN-channels. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 42:874–880.

Ebelt H, Werdan K (2010) Sepsis und Herz. *Der Internist* 51:844–849.

Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP (1984) Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Critical care medicine* 12:549–553.

Ellger B, Bösel J, Schürholz T (2015) SOP Häodynamisches Monitoring. *Intensivmed.up2date* 11:187–191.

Endo T, Kushimoto S, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, Taira Y, Okuchi K, Tagami T, Watanabe A, Yamaguchi J, Yoshikawa K, Sugita M, Kase Y, Kanemura T, Takahashi H, Kuroki Y, Izumino H, Rinka H, Seo R, Takatori M, Kaneko T, Nakamura T, Irahara T, Saito N (2013) Limitations of global end-diastolic volume index as a parameter of cardiac preload in the early phase of severe sepsis: a subgroup analysis of a multicenter, prospective observational study. *Journal of intensive care* 1:11.

Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 33:606–618.

Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Bayerlein J, Goetz AE (2005) Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *Journal of clinical anesthesia* 17:241–248.

Funcke S, Sander M, Goepfert MS, Groesdonk H, Heringlake M, Hirsch J, Kluge S, Krenn C, Maggiorini M, Meybohm P, Salzwedel C, Saugel B, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S, Reuter DA (2016) Practice of hemodynamic monitoring and management in German, Austrian, and Swiss intensive care units: the multicenter cross-sectional ICU-CardioMan Study. *Annals of intensive care* 6:49.

Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC (1971) A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *The American Journal of Cardiology* 27:392–396.

Gershengorn HB, Wunsch H (2013) Understanding changes in established practice: pulmonary artery catheter use in critically ill patients. *Critical care medicine* 41:2667–2676.

Global Sepsis Alliance (2016) World Sepsis Day, WST\_Was\_ist\_Sepsis\_DE. [http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015\\_WSD\\_FactSheet\\_DE.pdf](http://www.world-sepsis-day.org/CONTENTPIC/2015_WSD_FactSheet_DE.pdf). Zugegriffen: 30. November 2016.

Graf J, Janssens U, Roeb E (2009) Langzeitfolgen der Sepsis. *Intensivmed* 46:557–562.

Hall M, Williams S, DeFrances C, Golosinskiy A (2011) Inpatient Care for Septicemia or Sepsis: A Challenge for Patients and Hospitals. NCHS data brief no 62.

Hansen M (2016) Hämodynamisches Monitoring - Erweitertes Monitoring. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* : AINS 51:616–625.

Heublein S, Hartmann M, Hagel S, Hutagalung R, Brunkhorst (2013) Epidemiologie der Sepsis in deutschen Krankenhäusern – eine Analyse administrativer Daten. *Intensiv-News* 17:1–5.

Heyland DK, Hopman W, Coo H, Tranmer J, McColl MA (2000) Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Critical care medicine* 28:3599–3605.

Hoke RS, Muller-Werdan U, Lautenschlager C, Werdan K, Ebel H (2012) Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 101:139–147.

Horster S, Stemmler HJ, Sparrer J, Tischer J, Hausmann A, Geiger S (2012) Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure in critically ill patients: comparison of CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) and thermodilution (PiCCO). *Acta cardiologica* 67:177–185.

Jaenichen D, Brunkhorst FM, Strauss B, Rosendahl J (2012) Körperliche und psychische Langzeitfolgen nach intensivmedizinischer Behandlung einer schweren Sepsis bei Patienten und Angehörigen. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 62:335–343.

Janssens U (2000) Hämodynamisches Monitoring. *Der Internist* 41:995-1002, 1004-8, 1010-8.

Janssens U (2014) Frühe zielorientierte Therapie bei schwerer Sepsis. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 109:568–576.

Janssens U (2016) Hämodynamisches Monitoring kritisch Kranker; Bettseitige Integration von Messdaten. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 111:619–629.

Janssens U, Graf J (2008) Kardiovaskuläres Versagen in der Sepsis. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 43:56-63; quiz 64.

Janssens U, Jung C, Hennesdorf M, Ferrari M, Fuhrmann J, Buerke M, Ebel H, Graf T, Thiele H, Kelm M, Simonis G (2016) Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologie* 10:149–169.

John J, Woodward DB, Wang Y, Yan SB, Fisher D, Kinasewitz GT, Heiselman D (2010) Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *Journal of critical care* 25:270–275.

Khwannimit B, Bhurayanontachai R (2012) Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation. *European journal of anaesthesiology* 29:64–69.

Korosec Jagodic H, Jagodic K, Podbregar M (2006) Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Critical care (London, England)* 10:R134.

Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, Avidan A, Beerli R, Weissman C, Jaffe AS, Sprung CL (2012) Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European heart journal* 33:895–903.

Lanspa MJ, Pittman JE, Hirshberg EL, Wilson EL, Olsen T, Brown SM, Grissom CK (2015) Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock. *Critical care (London, England)* 19:304.

- Larsen R (2016) Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Springer, Berlin, S. 34-46.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine* 31:1250–1256.
- Levy RJ, Piel DA, Acton PD, Zhou R, Ferrari VA, Karp JS, Deutschman CS (2005) Evidence of myocardial hibernation in the septic heart\*. *Critical care medicine* 33:2752–2756.
- Li Z, Zhang E, Hu Y, Liu Y, Chen B (2016) High Serum sTREM-1 Correlates With Myocardial Dysfunction and Predicts Prognosis in Septic Patients. *The American journal of the medical sciences* 351:555–562.
- Luecke T, Pelosi P, Quintel M (2007) Hamodynamische Effekte der mechanischen Beatmung. *Der Anaesthesist* 56:1242–1251.
- MacLean LD, Mulligan WG, Duff JH (1967) Patterns of Septic Shock in Man - A Detailed Study of 56 Patients. *Annals of Surgery* October 1967:543–558.
- Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, Schuerholz T (2018) The Septic Heart; Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Chest*.
- Michard F, Alaya S, Medkour F (2004) Monitoring right-to-left intracardiac shunt in acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 32:308–309.
- Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul J-L (2003) Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 124:1900–1908.
- Müller-Werdan U, Buerke M, Ebelt H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, Russ M, Schlegel F, Schlitt A, Schmidt HB, Soffker G, Werdan K (2006) Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Experimental and clinical cardiology* 11:226–236.
- Müller-Werdan U, Pfeifer A, Hubner G, Seliger C, Reithmann C, Rupp H, Werdan K (1997a) Partial inhibition of protein synthesis by Pseudomonas exotoxin A deranges catecholamine sensitivity of cultured rat heart myocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology* 29:799–811.
- Müller-Werdan U, Prondzinsky R, Werdan K (2016) Effect of inflammatory mediators on cardiovascular function. *Current opinion in critical care* 22:453–463.

Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K (1996) Cytokines and the heart; Molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. Chapman & Hall, New York.

Müller-Werdan U, Schumann H, Fuchs R, Reithmann C, Loppnow H, Koch S, Zimny-Arndt U, He C, Darmer D, Jungblut P, Stadler J, Holtz J, Werdan K (1997b) Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) is cardiodepressant in pathophysiologically relevant concentrations without inducing inducible nitric oxide-(NO)-synthase (iNOS) or triggering serious cytotoxicity. *Journal of molecular and cellular cardiology* 29:2915–2923.

Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit; Report from a stakeholders' conference. *Critical care medicine* 40:502–509.

Nilsson LB, Nilsson JC, Skovgaard LT, Berthelsen PG (2004) Thermodilution cardiac output-are three injections enough? *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 48:1322–1327.

Oren-Grinberg A (2010) The PiCCO Monitor. *International anesthesiology clinics* 48:57–85.

Papaioannou E. (2015) Septic Cardiomyopathy: from bench-to-bedside (Frontiers in Myocardia, Volume 1). BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS.

Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakynthinos E (2014) New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Critical care (London, England)* 18:R94.

Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W (1985) A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *The Journal of clinical investigation* 76:1539–1553.

Pathil A, Stremmel W, Schwenger V, Eisenbach C (2013) The influence of haemodialysis on haemodynamic measurements using transpulmonary thermodilution in patients with septic shock: an observational study. *European journal of anaesthesiology* 30:16–20.

Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SAR, Williams P (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *The New England journal of medicine* 371:1496–1506.

- Perner A, Holst LB, Haase N, Hjortrup PB, Møller MH (2018) Common Sense Approach to Managing Sepsis. *Critical care clinics* 34:127–138.
- Pirracchio R, Deye N, Lukaszewicz AC, Mebazaa A, Cholley B, Mateo J, Megarbane B, Launay JM, Peynet J, Baud F, Payen D (2008) Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Critical care medicine* 36:2542–2546.
- Pugsley J, Lerner AB (2010) Cardiac output monitoring; Is there a gold standard and how do the newer technologies compare? *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 14:274–282.
- Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference Participants (1997) Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference; Consensus statement. *Critical care medicine* 25:910–925.
- Pulsion Medical Systems AG (2008) PiCCO-Technologie - Intelligentes Diagnose- und Therapiemanagement Zukunftsweisendes Monitoring zum Wohle des Patienten, München.
- Rabuel C, Mebazaa A (2006) Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive care medicine* 32:799–807.
- Regazzoni CJ, Zamora RJ, Petrucci E, Pisarevsky AA, Saad AK, Mollein D de, Luna CM, Poderoso JJ (2008) Hospital and 1-year outcomes of septic syndromes in older people: a cohort study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 63:210–212.
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Bardutzky J, Dempfle C-E, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis; 1. Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Intensivmed* 47:185–207.
- Reuter DA, Goetz AE (2005) Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthesist* 54:1135-51; quiz 1152-3.
- Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK (2010) Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesthesia and analgesia* 110:799–811.

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine* 43:304–377.
- Ritter S, Rudiger A, Maggiorini M (2009) Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients; An observational study. *Critical care (London, England)* 13:R133.
- Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel J-M, Barrau K, Loundou A, Perrin G, Auffray J-P, Portugal H, Papazian L (2005) NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients\*. *Critical care medicine* 33:1001–1007.
- Rossi MA, Celes MRN, Prado CM, Saggiaro FP (2007) Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock (Augusta, Ga.)* 27:10–18.
- Salman S, Bajwa A, Gajic O, Afessa B (2008) Paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. *Journal of intensive care medicine* 23:178–183.
- Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK (2016) Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *Medicine* 95:e5031.
- Sato R, Nasu M (2015) A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *Journal of intensive care* 3:48.
- Schelling G (2007) Post-traumatic stress disorder in somatic disease: lessons from critically ill patients. *Progress in Brain Research* 167:229–237.
- Schmidbauer W, Stuhr M, Veit C, Hölldobler G, Kerner T (2013) Die Sepsis in der Notfallmedizin--Präklinische und frühe innerklinische Notfalltherapie. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 48:524-30; quiz 532.
- Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups\*. *Critical care medicine* 33:1994–2002.
- Schmidt H, Saworski J, Werdan K, Müller-Werdan U (2007) Decreased beating rate variability of spontaneously contracting cardiomyocytes after co-incubation with endotoxin. *Journal of endotoxin research* 13:339–342.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2011) *Physiologie des Menschen; Mit Pathophysiologie*. Springer, Heidelberg, S. 581.

Schuster HP (1989) Sepsis: Toxinwirkung, Herzschädigung, Quantifizierung, supportive Therapie mit Immunglobulinen. *Intensivmedizin* 26 (Suppl 1):152–153.

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC (2016) Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:762–774.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810.

Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, Schaffartzik W (1998) Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 113:1055–1063.

Spoehr F, Hettrich P, Bauer H, Haas U, Martin E, Bottiger BW (2007) Comparison of two methods for enhanced continuous circulatory monitoring in patients with septic shock. *Intensive care medicine* 33:1805–1810.

Striebel HW (2016) *Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin; Für Studium und Ausbildung. Mit Video-Download.* Schattauer, Stuttgart, S. 204-212.

Suffredini AF (1998) Myocardial dysfunction in sepsis: clinical and experimental investigations. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 128:1444–1452.

Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, Jarman S, Efimov IR, Janks DL, Srivastava A, Bhayani SB, Drewry A, Swanson PE, Hotchkiss RS (2013) Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 187:509–517.

Tao F, Peng L, Li J, Shao Y, Deng L, Yao H (2013) Association of serum myeloid cells of soluble triggering receptor-1 level with myocardial dysfunction in patients with severe sepsis. *Mediators of inflammation* 2013:Article ID 819246, 6 pages.

Teboul J-L, Cecconi M, Scheeren TWL (2018) Is there still a place for the Swan-Ganz catheter? No. *Intensive care medicine* 44:957–959.

Torgersen C, Dunser MW, Schmittinger CA, Pettila V, Ruokonen E, Wenzel V, Jakob SM, Takala J (2011) Current approach to the haemodynamic management of septic shock patients in European intensive care units: a cross-sectional, self-reported questionnaire-based survey. *European journal of anaesthesiology* 28:284–290.

- Valentin A, Ferdinande P (2011) Recommendations on basic requirements for intensive care units; Structural and organizational aspects. *Intensive care medicine* 37:1575–1587.
- Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F (2008) Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical care medicine* 36:1701–1706.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonca A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 22:707–710.
- Walkey AJ, Ambrus D, Benjamin EJ (2013) The role of arrhythmias in defining cardiac dysfunction during sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 188:751.
- Wang HE, Szychowski JM, Griffin R, Safford MM, Shapiro NI, Howard G (2014) Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study. *BMJ open* 4:e004283.
- Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM (2016) Sepsis und MODS. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 4-16; 101-114; 131-147; 269-275; 361-373.
- Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, Russ M, Lautenschläger C, Mueller-Werdan U, Ebelt H (2011) Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 100:661–668.
- Werdan K, Schmidt H, Ebelt H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, Heinroth K, Müller-Werdan U (2009) Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 87:266–274.
- Whitener S, Konoske R, Mark JB (2014) Pulmonary artery catheter. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 28:323–335.
- Wilhelm J, Hettwer S, Schuermann M, Bagger S, Gerhardt F, Mundt S, Muschik S, Zimmermann J, Bubel S, Amoury M, Kloess T, Finke R, Loppnow H, Mueller-Werdan U, Ebelt H, Werdan K (2013) Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 102:735–744.

Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE (2010) Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Critical care medicine* 38:1276–1283.

World Medical Association (1964) WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects; Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.

Yu DT, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, Graman PS, Lanke PN, Kahn KL, Snyderman DR, Parsonnet J, Moore R, Platt R, Bates DW (2003) Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Critical care (London, England)* 7:R24-34.

Zorn-Pauly K, Pelzmann B, Lang P, Mächler H, Schmidt H, Ebel H, Werdan K, Koidl B, Müller-Werdan U (2007) Endotoxin impairs the human pacemaker current *I<sub>f</sub>*. *Shock* PAP.

## Thesen

1. Der ACP-Score (Afterload-related Cardiac Performance) ist ein probates Instrument zur Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie unter Berücksichtigung des in Relation zum erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand verminderten Herzzeitvolumens.
2. Die Kardiomyopathie im Rahmen der Sepsis ist eine schwerwiegende und zugleich in ihrer Häufigkeit unterschätzte Organdysfunktion. Ihre Prävalenz lag im untersuchten Studienkollektiv bei 65 % (definiert als ACP-Score  $\leq 80$  %).
3. Bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis, welche ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO-System erhielten, konnten signifikante Unterschiede in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier über den Zeitraum der Krankenhausverweildauer zwischen Patienten mit eingeschränkten ( $\leq 80$  %) und normwertigen ( $> 80$  %) ACP-Werten aufgezeigt werden.
4. Im Krankenhaus verstorbene Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock hatten im Median mit 69 % einen signifikant niedrigeren ACP-Wert an Tag 1 als Überlebende mit 78 % ( $p=0,022$ ), sofern die HD-Messung mit PiCCO erfolgte.
5. Für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter lagen in den aufgeführten Analysen zwar entsprechende Trends vor, jedoch ohne statistische Signifikanz.
6. Die Anwendung des PAK bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock hat u.a. zugunsten des PiCCO-Systems weiter abgenommen und bleibt überwiegend speziellen Indikationen vorbehalten (z.B. unklare Schocksituationen, Vitien, unklare pulmonale Hypertonie, Rechtsherzversagen).

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Villingen-Schwenningen, Januar 2019

Philipp Kriebel

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

Ich versichere, dass keine früheren Promotionsversuche mit derselben oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Villingen-Schwenningen, Januar 2019

Philipp Kriebel

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen erkenntlich zeigen, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Karl Werdan für die Idee und Überlassung des Themas meiner Dissertation sowie die stets gute Betreuung bei der Erstellung der Dissertation recht herzlich bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Sebastian Nuding für die Betreuung der Arbeit über die gesamte Zeit hinweg, sowie Herrn Dr. Jochen Schröder und allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der internistischen Intensivstation I.

Große Verbundenheit möchte ich auch Lisa Kluge und Moritz Brockmann aussprechen, für die gemeinsame Erhebung der Daten und die stets gute Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Sandra Buck, für ihre konstruktive Kritik, ihre guten Ideen und Anmerkungen, aber vor allem ihrer großartigen Motivation und Unterstützung. Tausend Dank!

Ich möchte mich zudem von ganzem Herzen bei meiner Familie und hier insbesondere bei meinen Eltern und Großeltern bedanken, die mich jederzeit mit viel Herzblut und Interesse unterstützt und motiviert haben. Ohne sie wäre weder mein Studium, noch die vorliegende Dissertation möglich gewesen. Herzlichen Dank dafür!

Nicht zuletzt möchte ich allen Probanden der vorliegenden Studie sowie deren Angehörigen meinen aufrichtigen Dank aussprechen.